

УДК 616.633.461.2-053.2

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ У ДЕТЕЙ

Аверьянова Н.И., Балужева Л.Г., Иванова Н.В., Рудафина Т.И.

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России», Пермь, Россия (614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail:pdb-averyanova@rambler.ru

Приведен научный обзор по оксалурии у детей. Уделено внимание распространенности оксалурии на фоне роста числа детей с дизметаболическими нарушениями. Рассмотрен метаболизм щавелевой кислоты. Причины и факторы риска гипероксалурии в свете нарушения метаболизма щавелевой кислоты в организме разнообразны. Всё больше внимания привлекает изучение роли изменения метаболизма в развитии инфекции мочевой системы, тубулоинтерстициальных поражений почек и нефролитиаза. Широкая распространённость пиелонефрита, наличие у детей обменных нарушений и протекающие на их фоне микробно-воспалительные процессы повышают риск развития хронической болезни почек, что обуславливает актуальность изучения данной патологии. Приведенные данные помогают заострить внимание на проблеме в свете профилактики раннего формирования хронической болезни почек.

Ключевые слова: дети, болезни почек, щавелевая кислота, метаболизм, оксалатная кристаллурия.

DISORDER OF OXALIC ACID METABOLISM IN CHILDREN

Averyanova N.I., Balueva L.G., Ivanova N.V., Rudavina T.I.

State budgetary educational establishment of higher professional education "Perm State Medical University named after E.A. Wagner" of Ministry of Public Health of Russian Federation (SBEE HPE PSMU of Minzdrav of Russia), 26, Petropavlovskaya st., Perm, 614990, e-mail:pdb-averyanova@rambler.ru

Research overview of children's oxaluria is presented in the paper. Attention is paid to prevalence of oxaluria on the background of rising number of children with dysmetabolic disorders. Metabolism of oxalic acid is examined. Causes and risk factors of hyperoxaluria in conditions of metabolic disorders of oxalic acid in organism are different. More consideration is given to study of the role of metabolic changes in the development of urinary tract infection, tubulointerstitial renal lesion and nephrolithiasis. Widespread pyelonephritis, the presence of metabolic disorders in children and microbial-inflammatory processes, occurring on their background, increase the risk of developing chronic kidney disease and make the study of the pathology actual. These data help to focus attention on prevention of early development of chronic kidney disease.

Keywords: children, kidney disease, oxalic acid, metabolism, oxalate crystalluria.

В России наблюдается рост заболеваемости органов мочевой системы, при этом детская заболеваемость в 2010 году составила 31:1000, а в экологически неблагоприятных регионах 107:1000 [1]. Самой распространённой патологией в детском возрасте являются микробно-воспалительные заболевания почек и мочевых путей, которые составляют 70,0-80,0 % в структуре заболеваний органов мочевой системы [12].

Отмечается рост числа детей, страдающих дизметаболическими нарушениями, которые могут способствовать развитию тубулоинтерстициальных повреждений почек, образованию микролитов и формированию мочекаменной болезни, одновременно являясь почвой для развития инфекций мочевой системы, имеющих тенденцию к хроническому и рецидивирующему течению, что со временем приводит к нарушению функции почек [19]. В то же время присоединение инфекции мочевой системы у больных с метаболическими нарушениями является причиной камнеобразования [7].

Сведений по распространённости оксалурии в литературе немного. В целом распространённость кристаллурии в промышленном городе Тюмени в 2010 году составила 157:1000 детей, а в регионе с цементной промышленностью (г. Вольск) – 290:1000 детской популяции [21, 13]. Наиболее распространёнными видами кристаллурии являются оксалатная, уратная и смешанная [14]. На долю оксалатной кристаллурии приходится 75,0–80,0 %, уратной – 7,0–10 %, смешанной – 5,0–7,0 %, цистиновой – 3,0 % [14]. В городе Вольске у детей в структуре кристаллурии оксалурия составляет 53,2 %, уратурия – 15,4 %, фосфатурия – 19,2 %, смешанная кристаллурия – 12,2 % [13]. Нарушение метаболизма щавелевой (этандионовой) кислоты наиболее часто встречается в педиатрической практике, следствием чего и является оксалатная кристаллурия.

Оксалатная кристаллурия может быть первичной и вторичной. Первичные гипероксалурии являются достаточно редкой патологией. Это аутосомно-рецессивные заболевания, в основе которых лежат мутации генов (AGXT, GRHPR, DHDPSL), приводящие к повышенному образованию и экскреции оксалатов и нерастворимых солей кальция, что в свою очередь приводит к раннему развитию нефрокальциноза. Манифестация заболевания может быть как в раннем возрасте (инфантильная форма), так и в молодости (поздно манифестирующая форма). Для первичной гипероксалурии характерно развитие паренхиматозного оксалоза и раннее формирование терминальной почечной недостаточности в среднем в 80,0 % случаев к 3 годам [20]. Повышенная активность эндогенных фосфолипаз способствует ишемии почек, активации перекисного окисления белков и липидов [17].

Вторичные нарушения обмена щавелевой кислоты возникают в силу экзогенных (избыточное поступление оксалогенных продуктов, скудный питьевой режим, дефицит магния, витаминов В₂ и В₆, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта) и эндогенных причин (наследственная предрасположенность, тканевой дизэмбриогенез, нарушение обмена аминокислот, нестабильность цитомембран) [3, 5].

Наследственную предрасположенность в нашей стране принято рассматривать как аномалию конституции. Ещё в начале XX века М.С. Масловым впервые описаны аномалии конституции – «диатез» у детей. Позже в работах М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтищева были описаны мочекишечный и оксалатный диатезы [10]. Распространённость оксалатного диатеза составляет 160:1000 в детской популяции. Для него характерно наличие оксалурии при отсутствии мочевого синдрома и нарушений функции почек [8].

Учёными обсуждается связь кристаллурий с недифференцированными соединительнотканскими дисплазиями. Оксалурия является проявлением повышенной

эксcreции щавелевой кислоты, которая в свою очередь представляет конечный продукт ряда соединений: глицина, серина, гидроксипролина [11].

Первые проявления гипероксалурии у детей в виде появления в моче оксалатов могут быть уже на первом году жизни. Согласно исследованиям ряда авторов установлено, что пик гипероксалурии регистрируется в возрасте 3–5 и 7–10 лет, т.е. в наиболее напряжённые периоды роста, на фоне недостаточного питьевого режима, пребывания в жарком климате, повышенного потребления оксалогенных продуктов и витамина С [12, 16].

Ежедневно с пищей в организм поступает 80–1200 мг солей щавелевой кислоты, которая в сыворотке крови имеет экзогенное и эндогенное происхождение. Экзогенная щавелевая кислота появляется в результате абсорбции из пищеварительного тракта (30,0 %), эндогенная является конечным продуктом метаболизма аскорбиновой и глиоксиловой кислот. Избыток оксалатов выводится преимущественно почками и частично через пищеварительный тракт. Щавелевая кислота достаточно хорошо изучена – это самая простая, но довольно сильная дикарбоновая кислота. В растворе щавелевая кислота диссоциирует на анион C_2O_4 и два протона. При вступлении аниона C_2O_4 в химическую связь с катионом кальция образуется малорастворимая соль – оксалат кальция (моногидрат и дигидрат). Кальций оксалат моногидрат – СОМ – это компактное вещество коричневого или черного цвета, которое формируется преимущественно при высокой концентрации щавелевой кислоты в моче. Известно, что наиболее термодинамически стабильная форма оксалата кальция СОМ является основным ядром почечных камней. Повышенный уровень оксалата кальция в моче приводит к формированию кальций оксалат дигидрата – СОД, который имеет более низкую способность образовывать в моче крупные кристаллы и прочные адгезивные связи с клетками уротелия. Осаждение различных форм кристаллов оксалата кальция с помощью манипулирования концентрациями Ca^{2+} в окружающей среде показало, что осаждение кальция оксалата моногидрата происходит при содержании Ca^{2+} 2 ммоль/л, а кальция оксалата дигидрата – 7 ммоль/л [9].

При микробно-воспалительном процессе (пиелонефрит) щавелевая кислота взаимодействует с ионами кальция, образуя нерастворимые соли оксалата кальция, которые оседают на белковую матрицу, формируя микролиты [2, 23].

Изменение метаболизма щавелевой кислоты наблюдается при воспалительных процессах в кишечнике, расстройстве моторики и кровоснабжения, дисбактериозе, энзимной недостаточности, целиакии. Риск кристаллообразования и нефролитиаза увеличивается при сочетанной патологии мочевого и билиарной систем в связи со сниженной кристаллингибирующей активностью мочи, повышенной ионизацией Ca^{2+} и сниженной

ионизацией Mg^{2+} , что уменьшает растворимость солей и способствует процессу кристаллизации [18].

Формирование оксалата может быть связано с деятельностью аэробной микрофлоры кишечника. Кишечная микрофлора способствует расщеплению полисахаридов с образованием гексоз, которые окисляются до щавелевой кислоты и при взаимодействии с ионами кальция образуют нерастворимый осадок оксалата кальция в моче. Нарушение оттока мочи способствует прикреплению микролита к уротелию в условиях повышенной концентрации мукополисахаридов [4]. Важную роль в нарушении обмена щавелевой кислоты играет снижение количества колоний бактерий *Oxalobacter formigenes* в желудочно-кишечном тракте, которые расщепляют около 50,0 % экзогенного оксалата, таким образом, регулируют его уровень в плазме. Отсутствие *Oxalobacter formigenes* в кишечнике или уменьшение их способствует повышению доступности оксалата для абсорбции и повышению его концентрации в крови и моче [24].

В последние годы изучается значение нанобактерий как одного из этиологических факторов в формировании оксалатных микролитов. По мнению N. Miftsioplu и соавт. (2008), нанобактерии (80–120 нм) способны образовывать комплексы на своей поверхности, которые служат ядром для роста и агрегации оксалата кальция.

В заключении отметим, что удельный вес кристаллурии в структуре нефрологической патологии превышает 60 %. Наиболее распространенной является оксалатная кристаллурия, на долю которой приходится 75,0–80,0 %. Среди заболеваний мочевыделительной системы преобладают микробно-воспалительные поражения, среднегодовой темп прироста которых в России составляет 6,1 % [22]. При этом на долю пиелонефрита приходится от 26,3 % до 44,1 %. Исследований по особенностям клиники и лечения пиелонефрита, протекающего на фоне нарушения обмена щавелевой кислоты у детей, недостаточно. В имеющихся на эту тему публикациях авторы указывают на склонность пиелонефрита к рецидивирующему течению, вовлечению в процесс тубулоинтерстициального аппарата, повышенному риску раннего формирования хронической болезни почек. Учитывая, что первичная оксалатная кристаллурия встречается редко, а вторичная является заболеванием мультифакторной природы, знание причин нарушения метаболизма щавелевой кислоты должно способствовать снижению риска развития хронической болезни почек.

Список литературы

1. Аполихин О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев и др. //

- Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4-11.
2. Балужева Л.Г. Сравнительная эффективность препаратов нитрофуранового ряда в терапии пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии у детей / Л.Г. Балужева, Н.И. Аверьянова, Н.В. Иванова // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – № 12. – С. 75-78.
 3. Белмер. Системы органов пищеварения и органов мочевого выделения: морфофункциональная и клиническая общность / С.В. Белмер, Т.В. Гасилина // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 20-24.
 4. Бородулин В.Б. Гипотеза биохимических механизмов образования почечных камней / В.Б. Бородулин, П.В. Глыбочко, Ю.С. Дубакова // Урология. – 2009. – № 3. – С. 77-81.
 5. Гордеева Е.А. Патогенетическая роль дефицита витаминов В2 и В6 в развитии дизметаболических нефропатий у детей / Е.А. Гордеева, О.А. Вржесинская, В.М. Коденцова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 6. – С. 33-34.
 6. Гордеева Е.А. Дисметаболические нефропатии (оксалурии) у детей: современный подход к лечению / Е.А. Гордеева // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 42-44.
 7. Дзеранов Н.К. Современный подход к диагностике и лечению мочекаменной болезни / Н.К. Дзеранов // Лечащий врач. – 2006. – № 10. – С. 62-65.
 8. Длин В.В. Дисметаболические нефропатии у детей / В.В. Длин, М.С. Игнатова, И.М. Османов и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 36-44.
 9. Зверев Я.Ф. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации / Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов и др. // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 29-29.
 10. Игнатова М.С. Детская нефрология / М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев. – Л.: Медицина, 1989. – 286 с.
 11. Игнатова О.А. Дисплазия соединительной ткани у детей с оксалатными нефропатиями / О.А. Игнатова, В.И. Маркова, Л.И. Меньшикова и др. // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 6. – С. 29-31.
 12. Коровина Н.А. Дисметаболические нефропатии у детей / Н.А. Коровина, Н.А. Захарова, Л.П. Гаврюшова // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 7. – С. 29-41.
 13. Кудин М.В. Распространенность и структура нефропатий в популяции детей, проживающих в городе с цементной промышленностью / М.В. Кудин // Фундаментальные науки и практика: сб. материалов третьей Международной телеконференции. – Томск. – 2010. – С. 30-33.
 14. Кутафина Е.К. Лечебное питание детей с различными видами кристаллурий / Е.К. Кутафина, Н.Н. Картамышева, Т.Э. Боровик и др. // Медицинский совет. – 2008. – № 1-2. – С. 13-20.

15. Малкоч А.В. Дизметаболические нефропатии у детей / А.В. Малкоч, В.А. Гаврилова // Лечащий врач. – 2006. – № 1. – С. 32-36.
16. Мальцев С.В. Этапы развития дизметаболического поражения почек у детей / С.В. Мальцев, Т.В. Михайлова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 362-363.
17. Мотина Н.В. Благоприятное воздействие антиоксидантной терапии на структурную перестройку почки в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза / Н.В. Мотина, Я.Ф. Зверев, А.В. Лепилов и др. // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 57-61.
18. Неймарк А.И. Роль физико-химического и биохимического состава мочи в генезе сочетанной мочекаменной и желчекаменной болезни / А.И. Неймарк, А.В. Фидиркин, В.И. Савенко // Урология. – 2002. – № 2. – С. 37-39.
19. Ни А. Катамнестическое наблюдение детей, перенесших пиелонефрит / А. Ни, В.Н. Лучанинова // Pacific Medical Journal. – 2005. – № 3. – С. 34-36.
20. Папиж С.В. Клинико-генетическая гетерогенность первичной гипероксалурии 1-го типа / С.В. Папиж, Л.С. Приходина, Е.Ю. Захарова и др. // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 63-69.
21. Пушкарева Е.Ю. Клинико-патогенетические механизмы формирования дизметаболической нефропатии у детей в зависимости от возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пушкарева Елена Юрьевна. – Тюмень, 2010. – 18 с.
22. Эрман М.В. Лечение инфекции мочевой системы у детей (клиническая лекция) / М.В. Эрман // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 16-19.
23. Gul A. Models for protein binding to calcium oxalate surfaces / A. Gul, D. Rez // Urol Res. – 2007. – Vol. 35, № 2. – P. 63-71.
24. Miftsioplu N. Association between Randalls plaque and calcifying nanoparticles / N. Miftsioplu, K. Vejdani, O. Lee et al. // Int J Nanomed. – 2008. – Vol. 3, № 1. – P. 105-115.

Рецензенты:

Репецкая М.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени ак. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь;

Акатова А.А., д.м.н., профессор кафедры адаптивной и лечебной физкультуры ГБОУ ВПО Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета, г. Пермь.