

© Колесник М.О., Степанова Н.М., Сташевська Н.В., Суржко Л.М., 2012

УДК: 616.633.461.2:616.61-002.3]-036.12-039.36

М. КОЛЕСНИК, Н. СТЕПАНОВА, Н. СТАШЕВСЬКА, Л. СУРЖКО

**ГІПЕРОКСАЛУРІЯ У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ:
ПОТЕНЦІЙНА РОЛЬ У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

M. KOLESNYK, N. STEPANOVA, N. STASHEVSKA, L. SURZHKO

**HIPEROXALURIYA IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS:
POTENTIAL ROLE IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: гіпероксалурія, пієлонефрит, хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, цитокіни.

Keywords: hyperoxaluria, pyelonephritis, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, cytokines

Резюме. Мета роботи: порівняти клініко-лабораторні й імунологічні показники хворих на пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії та визначити її потенційну роль у прогресуванні хронічної хвороби нирок.

Матеріали та методи: Нами обстежено 94 жінки, хворих на хронічний пієлонефрит (середній вік $36,9 \pm 15,6$ років). Залежно від наявності гіпероксалурії пацієнтки були розподілені на II групи: I ($n=50$) склали жінки з гіпероксалурією (> 450 мкмоль за добу), до II ($n=44$) увійшли пацієнтки без гіпероксалурії.

Результати: Встановлено, що концентрація оксалатів у сечі та їх добова екскреція мали зворотній кореляційний зв'язок зі ШКФ ($r=-0,45$; $p=0,01$ та $r=-0,48$; $p<0,001$ відповідно). Достовірний прямий кореляційний зв'язок з гіпероксалурією мали також рівні протеїнурії ($r=0,47$; $p<0,001$), фібронектину сечі ($r=0,38$; $p<0,001$) та нітритів ($r=0,22$; $p=0,03$), підвищення артеріального тиску ($r=0,23$; $p=0,02$). Середній рівень ШКФ був достовірно нижчим у пацієнток з гіпероксалурією: $68,9 \pm 12,1$ проти $81,2 \pm 13,6$ ($p<0,001$). Крім того визначено достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ФНП- α й ІЛ- 1β) та $\beta 2$ -мікроглобуліну у пацієнток I групи.

Висновки: Ми вважаємо, що гіпероксалурія є потенційним фактором ризику прогресування ХХН у хворих на пієлонефрит.

Summary. Aims: The purpose of the present study was to compare the clinical and laboratory characteristics of patients with pyelonephritis with and without hyperoxaluria (depending on the availability of hyperoxaluria) and to establish the effect of hyperoxaluria to progression of chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods: We investigated 94 women with chronic pyelonephritis (mean age 36.9 ± 15.6 years). Patients were divided into II groups depending on the presence of hyperoxaluria. In the I-st group ($n=50$) there were women with hyperoxaluria (>450 mmol per day), in to the II group ($n=44$) we included patients without hyperoxaluria.

Results: It was determined that the urine oxalate concentration and its daily excretion had inverse correlation with GFR ($r=-0.45$; $p=0.01$ and $r=-0.48$; $p<0.001$, respectively). Levels of proteinuria ($r=0.47$; $p<0.001$), urine fibronectin ($r=0.38$; $p<0.001$) and nitrite ($r=0.22$; $p=0.03$), and increased blood pressure ($r=0.23$; $p=0.02$) also had true direct correlation with hyperoxaluria. Average of GFR was significantly lower in patients with hyperoxaluria: 68.9 ± 12.1 vs 81.2 ± 13.6 ($p<0.001$). Moreover, we identified the significant increase of levels of proinflammatory cytokines (TNF- α and IL- 1β) and $\beta 2$ -microglobulin in patients of group I.

Conclusions: We believe that hyperoxaluria is a potential risk factor for progression of CKD in patients with pyelonephritis.

ВСТУП. Гіпероксалурія (екскреція оксалатів з сечею більше $0,45$ ммоль за добу) [9, 16, 17] є основним фактором ризику сечокам'яної хвороби (СКХ), яка в свою чергу, на думку багатьох авторів, може бути причиною хронічної хвороби нирок (ХХН) [3]. Розвиток ХХН у хво-

рих на СКХ традиційно пов'язують з обструкцією сечової системи та/або пієлонефритом [16]. Останні дослідження свідчать про можливість формування ХХН унаслідок ушкодження паренхіми після виконання ударно-хвильової літотрипсії [7, 12]. Деякі роботи демонструють ініціюючу роль оксидативного стресу в розвитку оксалат-індукованого пошкодження нирок [4, 6, 10, 13]. Khan S. R. пов'язує надмірну концентрацію оксалатів у ниркових епітеліальних клітинах з підвищеним синтезом остеопонтину, гепарансульфату, моноцитарного хемоаттрактантного білку-1 (MCP-1) та простагландинів E2, які, як

Степанова Наталя Михайлівна
тел.: (0 44) 455 93 86

відомо, беруть участь у запальних процесах та виробництві позаклітинного матриксу [10]. На думку автора депозиція кристалів у проксимальних ниркових каналцях викликає запальну реакцію, фіброз і, в кінцевому рахунку, ниркову недостатність [10].

Існує невелика кількість сучасних експериментальних досліджень, присвячених нирковому транспорту оксалатів, пошуку механізмів утворення конкрементів та їх впливу на розвиток ХХН [14, 16-18]. Проте, всі ці дослідження проведені на моделі СКХ, тоді як робіт присвячених впливу гіпероксалурії на розвиток та прогресування ХХН у пацієнтів без конкрементів практично не існує. В загально-клінічній практиці лікарі всіх спеціальностей майже кожен день стикаються з наявністю гіпероксалурії у «не формувачів конкрементів», але до цих пір залишаються не з'ясованими питання: чи є цей стан патологією, чи впливає на прогресування ХХН та чи потребує гіпероксалурія у хворих без СКХ додаткових лікувально-профілактичних заходів?

Метою нашого дослідження було порівняти клініко-лабораторні й імунологічні показники хворих на пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії та визначити її потенційну роль у прогресуванні ХХН.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Нами обстежено 94 хворих на хронічний пієлонефрит, жіночої статі, віком від 18 до 69 років (у середньому $36,9 \pm 15,6$ років). Тривалість захворювання пацієнток була від півроку до 30 років та у середньому становила $18,8 \pm 7,9$ років.

Критеріями включення пацієнток до дослідження були: наявність клінічних ознак захворювання (дизурія, часте сечовипускання, підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у крестово-поясному куті та інші), лейкоцитурія та бактеріурія.

Критеріями виключення були: відмова хворої від участі у дослідженні, вагітність та період лактації, ознаки обструкції сечової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв.

Серед обстежених хронічний неускладнений пієлонефрит (ХНПН) був діагностований у 60 (64%) пацієнток, хронічний ускладнений пієлонефрит (ХУПН) – у 34 (36%) хворих. Основними ускладнюючими факторами були: постменопаузальний вік – 18 (53%) та підвищення артеріального тиску – 16 (47%) пацієнток.

Рецидивуючий перебіг захворювання (більше 2 рецидивів протягом півроку або 3 та більше протягом року) діагностовано у більшості 68 (75,5%) обстежених хворих.

Усім хворим проводилось фізикальне обстеження, клінічне лабораторне (загальні аналізи крові та сечі), біохімічне (рівні загальнобілірубіну та його фракцій, креатиніну, сечовини,

електролітів, С-реактивний протеїну, сечової кислоти крові і сечі) та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Окрім того, визначали концентрацію в сечі та екскрецію оксалатів. ШКФ підраховували за MDRD формулою.

В якості біомаркерів прогресування ХХН, ми досліджували концентрацію фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) в крові, рівні добової протеїнурії та артеріального тиску; β 2-мікроглобулін, фібронектин та нітрити сечі.

Для визначення гематологічних та біохімічних показників крові використовували аналізатори «ABX Micros-60» (Франція) та «Flexog junior» (Нідерланди). Протеїнурію та β 2-мікроглобулінурію вивчали за допомогою біохімічного аналізатора «PR2100-Sanofi» (Франція). Рівні цитокінів визначали за допомогою імуноферментного аналізатору Stat Fax 303 Plus, використовували тест-системи «Diacclone» (Франція) і TRG (США).

Після обстеження хворі на пієлонефрит були розподілені на II групи: I ($n=50$) склали жінки з гіпероксалурією (> 450 мкмоль за добу), II ($n=44$) – без гіпероксалурії. Групи були ідентичними за віком, нозологією та тривалістю захворювання. Так, ХУПН констатовано у 19 (38%) пацієнток I групи та у 15 (34%) жінок групи порівняння ($p=0,68$). Середній вік жінок I групи склав $39,1 \pm 9,7$ років, тоді як групи порівняння – $40,2 \pm 3,6$ років ($p=0,58$); тривалість захворювання в основній групі в середньому становила $11,7 \pm 9,0$ років, а в групі порівняння $12,5 \pm 9,7$ років ($p=0,65$). Проте, рецидивуючий перебіг пієлонефриту діагностовано частіше у жінок I групи – 42 (84%) проти 26 (59%) пацієнток II групи ($p=0,008$).

Середня концентрація оксалатів у сечі пацієнток I групи становила $48,5 \pm 11,3$ мг/л, середня екскреція – $72,7 \pm 35,2$ мг/д.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). Розраховували середні значення показників (M) та їх середні квадратичні відхилення (s). Для порівняння кількісних показників незалежних груп, у випадку нормального розподілу, використовували критерій Ст'юдента (tS). Кореляційний зв'язок кількісних показників, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників. Для визначення різниці між двома пропорціями використовували імовірний калькулятор програми «Statistica 6,0 for Windows», достовірною вважали різницю при $p < 0,05$ [1, 15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Першим етапом нашої роботи був аналіз взаємозв'язку гіпероксалурії з основними клініко-лабораторними характеристиками хворих. Визначено, що ШКФ мала по-

зитивний кореляційний зв'язок з рівнем сечової кислоти крові (рис. 1) і зворотній кореляційний зв'язок з концентрацією оксалатів у сечі та їх добовою екскрецією (рис. 2).

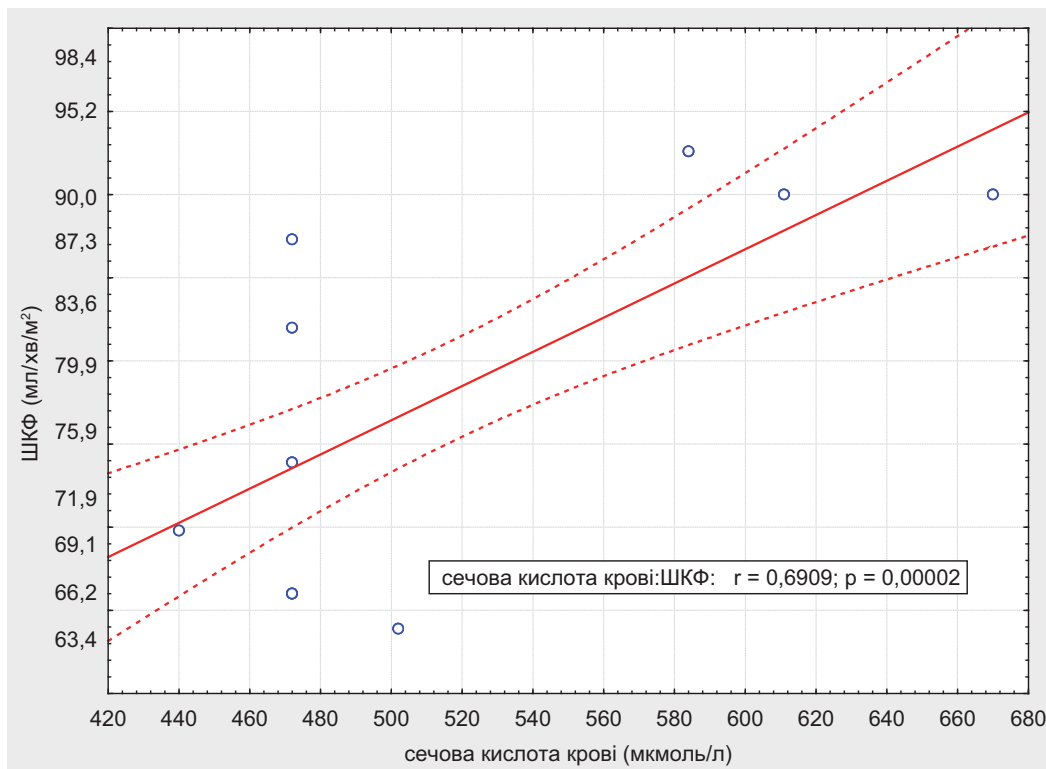


Рис. 1. Кореляційний зв'язок ШКФ з концентрацією сечової кислоти у крові хворих.

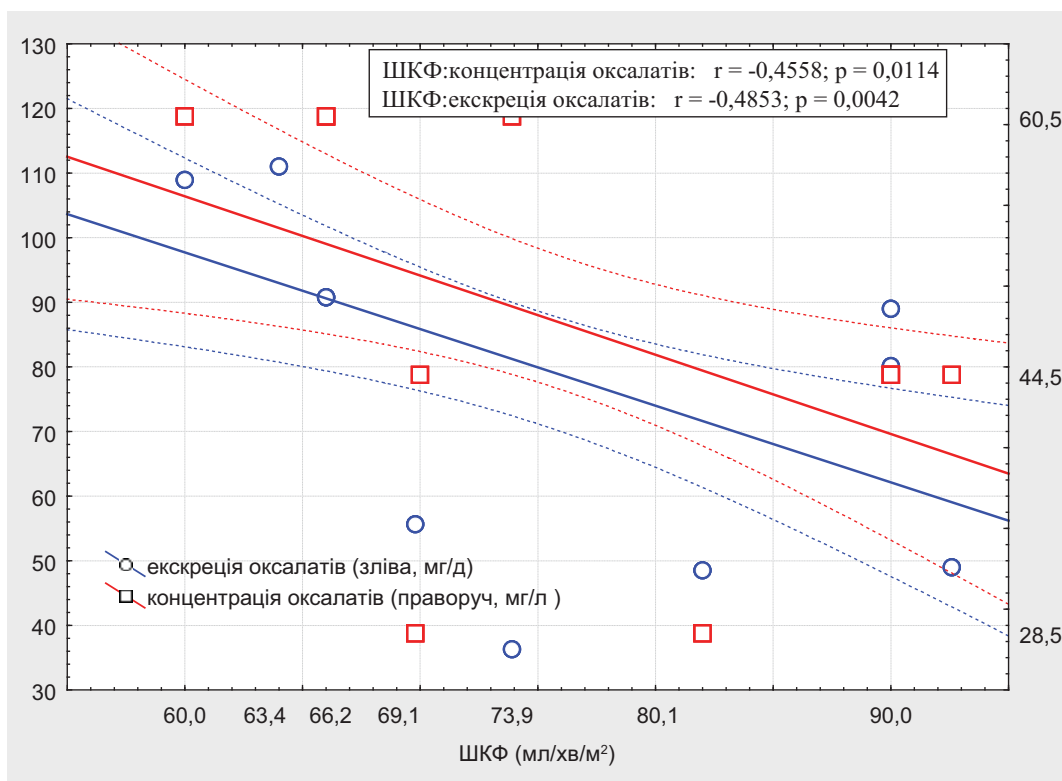


Рис. 2. Кореляційний зв'язок ШКФ з концентрацією оксалатів у сечі та їх екскрецією.

Тобто, чим вищою була концентрація оксалатів у сечі та їх екскреція, тим повільнішою була ШКФ.

Крім того, встановлено прямий кореляційний зв'язок між гіпероксалурією та частотою рецидивів пієлонефриту (рис. 3). Чим вищою була екскреція оксалатів, тим частіше відбувались загострення пієлонефриту.

Достовірний прямий кореляційний зв'язок з гіпероксалурією мали також рівні протеїнурії ($r=0,47$; $p<0,001$), фібронектину сечі ($r=0,38$; $p<0,001$) та нітритів ($r=0,22$; $p=0,03$), підвищення артеріального тиску ($r=0,23$; $p=0,02$).

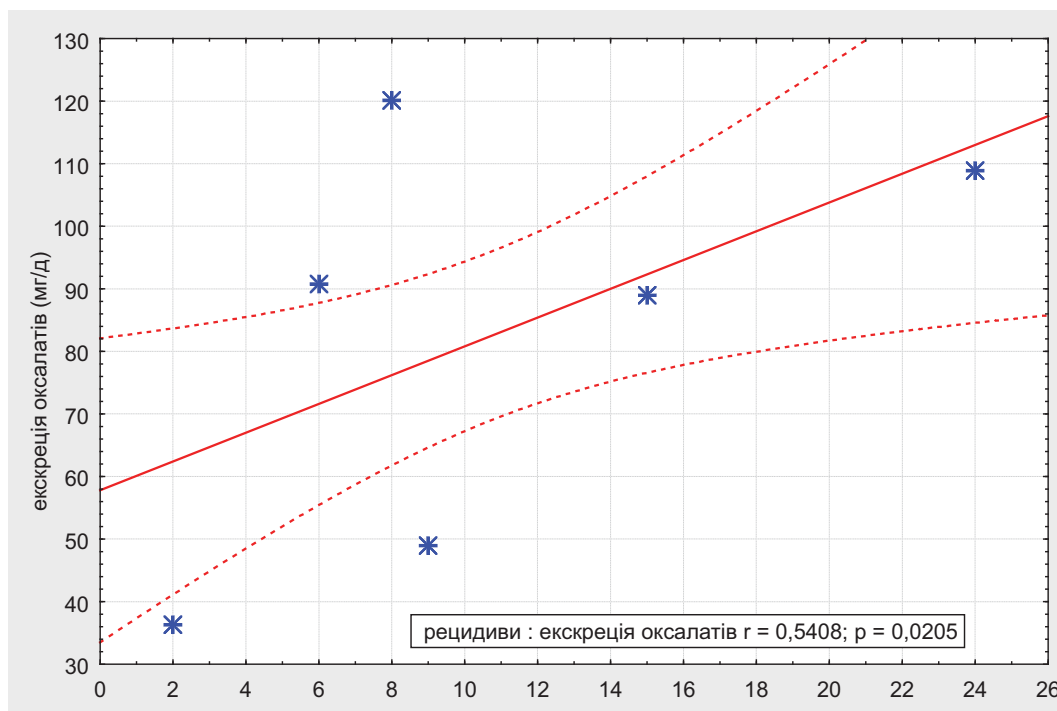


Рис. 3. Кореляційний зв'язок гіпероксалурії з частотою рецидивів пієлонефриту.

Наступним кроком нашої роботи був порівняльний аналіз ШКФ, продукції прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-1 β) та екскреції β 2-мікроглобуліну залежно від наявності гіпероксалурії.

ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м² була констатована у 4 (8%) хворих I групи та 12 (27%) жінок II групи ($p=0,05$). Середній рівень ШКФ хоча і перебував у межах однієї стадії ХХН, але був достовірно нижчим у пацієток з гіпероксалурією: $68,9 \pm 12,1$ проти $81,2 \pm 13,6$ ($p < 0,001$) (рис. 4).

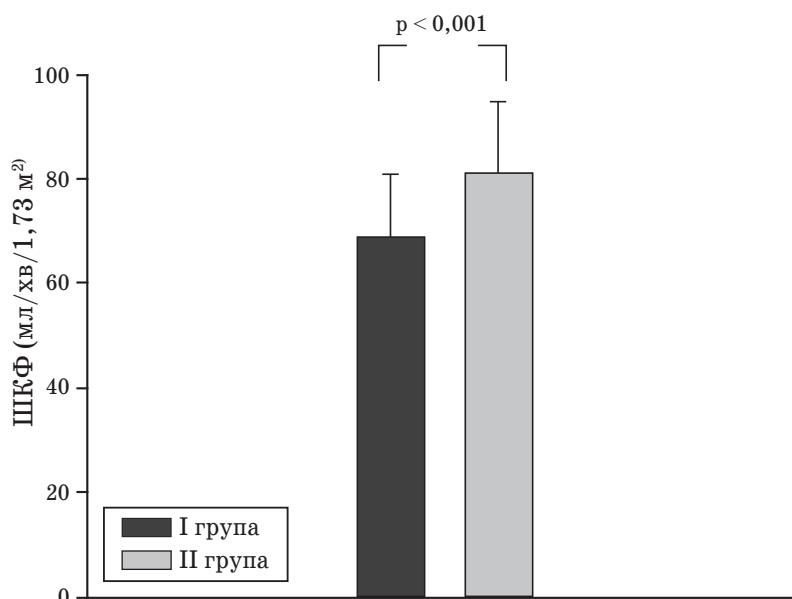


Рис. 4. ШКФ у хворих на пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії.

У попередніх дослідженнях нами було показано, що прозапальні цитокіни, такі як ФНП- α та ІЛ-1 β є важливими медіаторами у прогресуванні ХХН, оскільки їх концентрація у хворих на пієлонефрит є істотно підвищеною та збільшується за умов зниження функціонального стану нирок [2]. Крім того відомо, що підвищення β_2 -мікроглобуліну сечі є раннім маркером ушко-

дження каналцевого апарату нирок [4]. З огляду на вищевикладене ми вважали за необхідне проаналізувати, в якості біомаркерів прогресування ХХН, ФНП- α , ІЛ-1 β та β_2 -мікроглобулін.

Як подано у таблиці 1, рівні досліджуваних цитокінів крові та екскреція β_2 -мікроглобуліну у жінок з гіпероксалурією були достовірно підвищеними порівняно з пацієнтками ІІ групи.

Таблиця 1

Рівні цитокінів крові та β_2 -мікроглобуліну сечі у хворих на пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії

Показник (М \pm s)	I група (n= 25)	II група (n= 25)	P _{I-II}
ФНП- α (пг/мл)	290 \pm 147,7	223,4 \pm 160,9	0,04
ІЛ-1 β (пг/мл)	173 \pm 82,9	92,02 \pm 99	0,01
β_2 -мікроглобулін	50,0 \pm 23	40,8 \pm 15,5	0,03

Встановлений факт можна пояснити достовірно частішим рецидивуванням пієлонефриту у хворих з гіпероксалурією. Адже тривале використання антибактеріальних препаратів призводить до порушення мікрофлори піхви та кішківника з подальшим розвитком важких дисбіозів цих органів [11]. Дисфункція шлунково-кишкового тракту, в свою чергу, призводить до посиленого всмоктування оксалатів та набуті гіпероксалурії [5]. Разом з тим, матеріал бактеріальної клітинної стінки сам по собі може сприяти утворенню кристалів в метастабільній сечі (перенасиченої сечі без утворення кристалів) [5]. Неабсорбовані вільні жирні кислоти зв'язуються з катіонами (Ca², Mg²), збільшуючи таким чином загальний вміст нез'язаних негативних аніонів оксалатів. Цей ефект може бути посилений підвищеною здатністю товстої кишки до всмоктування як за рахунок погано абсорбованих солей жовчних і жирних кислот, так і за рахунок недоліку *Oxalobacter formigenes* [8].

ВИСНОВКИ. Гіпероксалурія є потенційним фактором ризику прогресування ХХН у хворих на пієлонефрит, оскільки асоційована зі зниженням ШКФ, можливо за рахунок збільшення частоти рецидивування захворювання, підвищення рівнів протеїнурії, β_2 -мікроглобулінурії, прозапальних цитокінів крові та артеріального тиску. Для вирішення питання про доцільність фармакологічної корекції гіпероксалурії, з метою зниження швидкості прогресування ХХН, необхідні подальші дослідження.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2003. – 312 с.
2. Степанова Н.М. Роль ФНП- α та ІЛ-1 β у прогресуванні хронічного пієлонефриту. / Н. Степанова

// Імунологія та алергологія. – 2005. – №3. – С. 9-12.

3. Andrew D. Rule. Chronic Kidney Disease in Kidney Stone Formers. / Andrew D. Rule, Amy E. Krambeck, John C. Lieske // CJASN. – 2011. – vol. 6. – № 8. – P. 2069-2075.
4. Davalos M. Oxidative renal cell injury induced by calcium oxalate crystal and renoprotection with antioxidants : a possible role of oxidative stress in nephrolithiasis / M. Davalos, S. Konno, M. Eshghi, M. Choudhury // J. Endourol. – 2010. – Mar, Vol. 24 (3). – P. 339-345.
5. Guidelines on Urolithiasis / C. Türk (chairman), T. Knoll (vice-chairman), A. Petrik [et al.] // European Association of Urology. – 2011.
6. Huang H. S. Changes in renal hemodynamics and urodynamics in rats with chronic hyperoxaluria and after acute oxalate infusion: Role of free radicals. / Huang H. S., Chen J, et al. // Neurourol Urodyn. – 2003. – № 22. – P. – 176-182.
7. Hung S. F. Chronic kidney disease affects the stone-free rate after extracorporeal shock wave lithotripsy for proximal ureteric stones. / Hung S. F., Chung S. D., Wang S. M., Yu H. J., Huang H. S. // BJU Int. – 2010. – 105(8). – P. – 1162-7.
8. Jiang J. Impact of dietary calcium and oxalate, and *Oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion / J. Jiang, J. Knight, L. H. Easter, R. Neiberg [et al.] // J Urol. – 2011. – Vol. 186(1). – P. 135-139.
9. John Knight. Intestinal and renal handling of oxalate loads in normal individuals and stone formers. / John Knight, Ross P. Holmes, and Dean G. Assimos // Urol Res. – 2007. – № 35(3). – P. – 111-117.
10. Khan S. R. Crystal-induced inflammation of the kidneys: Results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. / Clin Exp Nephrol. – 2004. – № 8. – P. – 75-88.
11. Kirjavainen P. V. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections / P. V. Kirjavainen, S. Pautler, M. L.

- Baroja [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2009. – Vol. 16(1). – P. 29-36.
12. *Maeda S.* Chronic kidney disease in urolithiasis patients following successful extracorporeal shockwave lithotripsy. / Maeda S., Naganuma T., Takemoto Y., Shoji T., Okamura M., Nakatani T. / Mol Med Report. – 2012. – 5(1). – P. 3-6.
13. *Mike L Green.* Lipid peroxidation is not the underlying cause of renal injury in hyperoxaluric rats. / Mike L Green, Robert W Freel and Marguerite Hatch // Kidney International. – 2005. – № 68. – P. 2629-2638.
14. *Rashed T.* Molecular mechanism of oxalate-induced free radical production and glutathione redox imbalance in renal epithelial cells: Effect of antioxidants. / Rashed T., Menon M., Thamilselvan S. // Am J Nephrol. – 2004. – № 24. – P. 557-568.
15. *Rice J. A.* Mathematical Statistics and Data Analysis / J. A. Rice - 2nd edn. - Duxbury Press, 2006. – P. 348-353.
16. *Stef Robijn.* Hyperoxaluria: a gut–kidney axis? / Stef Robijn, Bernd Hoppe, Benjamin A Vervaet, Patrick C D'Haesele et al // Kidney International. – 2011. – № 80. – P. 1146–1158.
17. *Susan R. Marengo.* Romani i Oxalate in Renal Stone Disease: The Terminal Metabolite: Excretion of Oxalate. / Susan R. Marengo, Andrea M. P. // Nat Clin Pract Nephrol. – 2008. – №4(7). – P. 368-377.
18. *Thamilselvan S.* Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: Effect of antioxidants. / Thamilselvan S., Khan S. R., Menon M. // Urol Res. – 2003. – № 31. P. 3-9.

Надійшла до редакції 14.02.2012

Прийнята до друку 24.02.2012