

© Степанова Н.М., 2016

УДК: 3. 616.633.461.2

Н. СТЕПАНОВА

ГІПЕРОКСАЛУРІЯ: МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА НАСЛІДКИ

N. STEPANOVA

HYPEROXALURIA: FORMATION MECHANISMS AND CONSEQUENCES

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences»

Ключові слова: гіпероксалурія, патофізіологія, оксалат-індуковане пошкодження нирок, лікування.**Keywords:** hyperoxaluria, pathophysiology, oxalate-induced kidney damage, treatment.

Резюме. Робота є оглядом літератури, в якій висвітлюються сучасні погляди на механізми, що лежать в основі формування гіпероксалурії та можливі клінічні наслідки. Детально викладено хімічні властивості оксалату, його екзо- й ендogenous ресурси в організмі людини, механізми абсорбції оксалату у шлунково-кишковому тракті та ниркової екскреції. У заключному розділі основна увага приділяється існуючим та перспективним підходам до лікування гіпероксалурії.

Summary. The work is a literature review, which demonstrates the current view on the mechanisms underlying the formation of hyperoxaluria and possible outcomes. The article includes detailed information on the biochemistry of oxalate, exogenous and endogenous resources in the human body, mechanisms of oxalate absorption in the gastrointestinal tract and renal excretion. The final section focuses on existing and promising approaches to the treatment of hyperoxaluria.

Оксалат є аніоном дікарбонної кислоти ($C_2O_4H_2$), який утворюється в організмі людини з комбінації харчових джерел та їх абсорбції у шлунково-кишковому тракті (30%), а також ендogenous-

го синтезу гліоксалової (40%) і аскорбінової кислот (30%) [62, 68]. Баланс оксалату в організмі людини досягається завдяки його кишковій (10%) та нирковій екскреції (до 90%) (рис. 1) [62, 68].

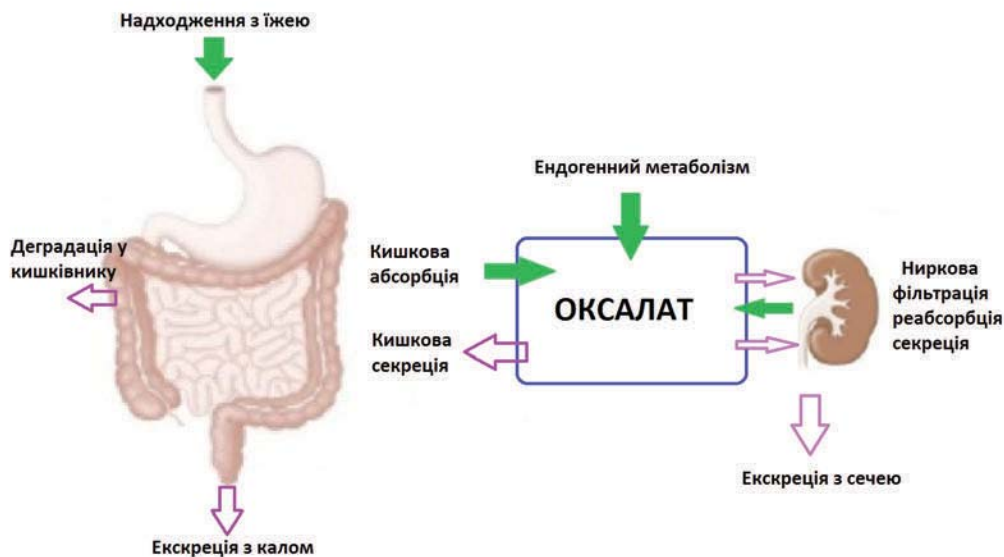


Рис. 1. Схематичне зображення обороту оксалату в організмі.

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

Нормальною вважається екскреція оксалатів з сечею у межах 10–40 мг/д. Екскреція, яка перевищує 40–45 мг/д свідчить про гіпероксалурію [29, 42, 80]. Гіпероксалурія вважається основним фактором ризику формування оксалатно-кальцієвих конкрементів, які складають близько 75% з усіх ниркових каменів [28, 29]. Рівень оксалурії визначає баланс оксалату в організмі [62] та залежить від генезу гіпероксалурії (табл. 1).

Таблиця 1

Добова екскреція оксалату залежно від генезу гіпероксалурії

Генез гіпероксалурії	Рівень екскреції оксалату (мг/д)	Джерело
Фізіологічний рівень	< 45	
Первинна гіпероксалурія		
I тип	25-492; 26-630	[17, 66]
II тип	44-520	[66]
III тип	35-120	[17, 66]
Кишковий	130; 52-92; 358	[15, 27, 74]
Прийом аскорбінової кислоти	88; 98; 176	[20, 30, 59]
Харчовий	60	[10]
Идиопатичний	50; 48	[9, 35]
Рецидивуюча інфекція сечової системи	72-78	[2, 54, 78]

Нозологічний спектр, який проявляється гіпероксалурією, варіює від рецидивуючої сечокам'яної хвороби, нефрокальцинозу та інфекцій сечової системи до хронічної хвороби нирок (ХХН) з розвитком термінальної стадії ниркової недостатності [32, 68].

Гіпероксалурія може бути результатом підвищеної продукції ендogenous оксалату (первинна гіпероксалурія) або підвищеної кишкової абсорбції чи підвищеного вживання з продуктами харчування (вторинна гіпероксалурія) [13]. Незважаючи на загальні риси, первинна та вторинна гіпероксалурія відрізняються як за патогенезом, так і за важкістю клінічних проявів, підходами до лікування та прогнозом.

Властивості щавлевої кислоти та кристалів оксалату.

Щавлева кислота – тверда кристалічна речовина, відносно розчинна у воді (8700 мг/дл, рН 7, 20° С). Її повна іонна форма має назву оксалат та є на багато порядків менш розчинною (0,67 мг/дл; рН 7, 20° С) ніж урат кальцію, який у 400 разів більш розчинний [68]. Оксалат, також, здатен утворювати кристали з іншими полівалентними іонами, у тому числі з магнієм, двовалентним залізом та цинком [13, 68].

Довгий час вважалося, що оксалатні конкременти складаються з моно- і ди-гідрату оксалату кальцію та невеликою кількістю три-гідрату. Проте, у 1993 році Ф. Грасес зі співавторами продемонстрували наявність у оксалатних конкрементах часток неоксалатного походження, таких як кристалів сечової кислоти, фосфатної солі та метаболітів лікарських засобів, які грають роль гетерогенного ядра для формування оксалатного конкременту [28].

Щавлева кислота є токсичною речовиною. Проте, до цих пір залишається не з'ясованою токсичність щавлевої кислоти та оксалату перш ніж вони вступають у реакцію з кальцієм та утворюють оксалат кальцію. За нормальних умов концентрація оксалату в крові і сечі залежить від вмісту щав-

левої кислоти у харчових продуктах та від метаболічного перетворення ендogenous попередників оксалату, в основному за рахунок окислювальних реакцій [68].

Екзогенні джерела щавлевої кислоти.

Раніше вважалося, що надходження оксалату з продуктами харчування додає мінімального (10% - 20%) внеску у формування гіпероксалурії [36, 42]. Holmes зі співавторами довів, що надмірне споживання оксалату з їжею робить набагато більший внесок (до 50%), ніж вважалося раніше та є важливим фактором збільшення екскреції оксалатів [38]. Біодоступність дієтичного оксалату залежить від методу обробки харчових продуктів та від способу їх приготування [64]. Оксалат у продуктах харчування міститься у вигляді солей або ефірів щавлевої кислоти, аніони якої з'єднуються з катіонами кальцію та утворюють нерозчинену сіль – оксалат кальцію у вигляді моногідрату (вевеліт) або дигідрату (веделіт) [47].

У разі нормального харчування щоденне надходження оксалату в організм становить 70-920 мг/добу, за умов вегетаріанської дієти – 80-2000 мг/добу [42, 47]. Щавлева кислота міститься у багатьох харчових продуктах. Найбільш багаті нею зелені овочі, цитрусові, виноград, слива, шпинат, ревіль, шоколад, чай, кава, какао, газовані напої, горіхи, зернові та бобові продукти [47]. Червоне м'ясо, риба, птиця, яйця і молочні продукти містять відносно невелику кількість щавлевої кислоти [58]. Вміст оксалату в основних продуктах харчування подано на рисунку 2.

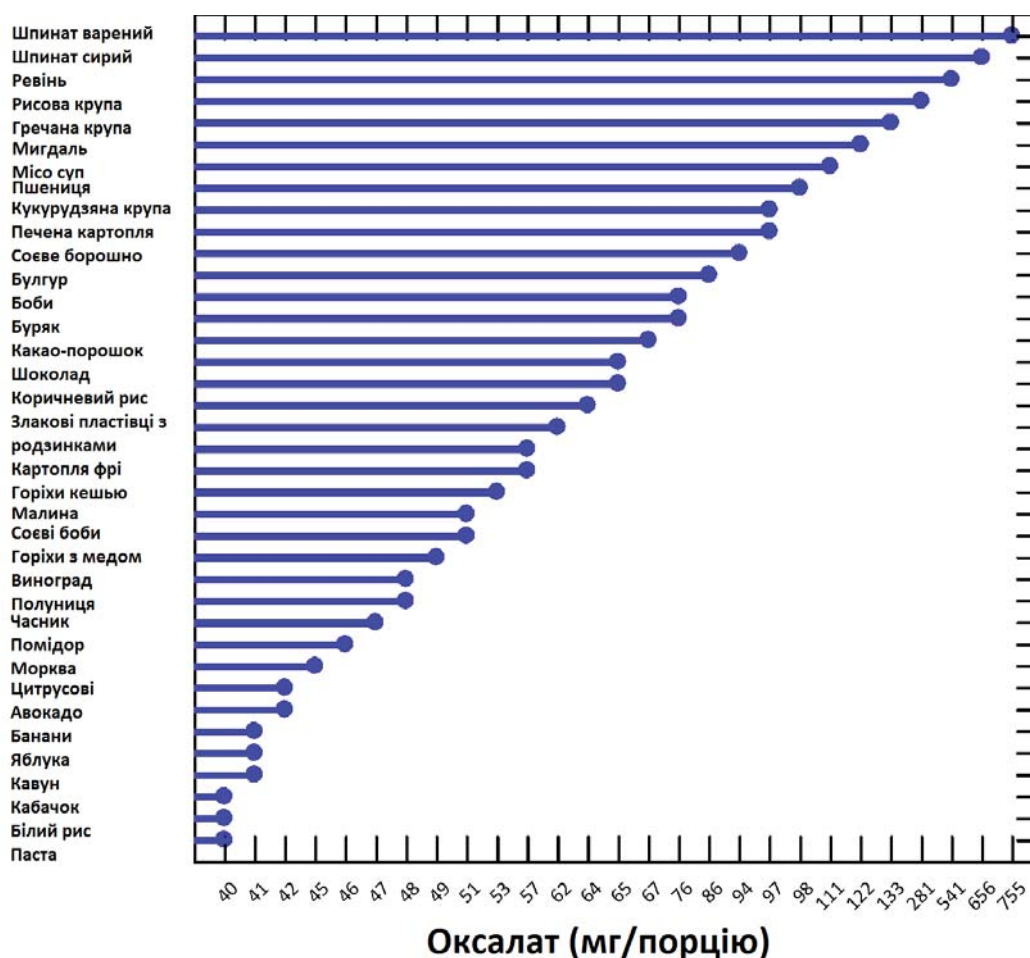


Рис. 2. Вміст оксалату в основних продуктах харчування.

Необхідно також зважати на споживання з їжею так званих прекурсорів оксалату, основними з яких є аскорбінова кислота (фруктові й овочеві соки) [13]. Аскорбінова кислота (вітамін С) є попередником оксалату і її надмірне вживання може призводити до преципітації та осаду оксалату кальцію [13, 25]. Кожен день в організмі людини розпадається близько 60 мг аскорбінової кислоти, яка для підтримки оптимального здоров'я, має компенсуватись її надходженням (70 мг у жінок і 90 мг у чоловіків) з харчовими продуктами [51]. Аскорбінова кислота у тканинах метаболізується шляхом окиснення під дією ферментів аскорбатоксидази, пероксидази, цитохромоксидази, поліфенолоксидази, що призводить до утворення щавлевої кислоти. Руйнування 60 мг аскорбінової кислоти до щавлевої потенційно може призводити до утворення близько 30 мг оксалату в день [25, 51].

Надходження значної кількості оксалату може відбуватися і за частого вживання свіжоприготованих соків, які популяризуються як «примха здоров'я» для очищення організму від токсинів та зниження ваги. Підвищена кількість споживаної рідини з соками збільшує парацелюлярне поглинання оксалату у кишківнику, що пригнічує здатність нирок до його екскреції, особливо у пацієнтів з ХХН [64].

Споживання оксалату з їжею значно варіює між країнами та регіонами однієї і тієї ж країни. Наприклад, щоденне споживання оксалату у Бразилії залежно від регіону коливається у межах 44 - 930 мг/д, у Індії від 120 до 2000 мг/д [42, 68].

Токсичність оксалату визначається його середньою летальною дозою (LD50), яка складає 375 мг/кг або 26,3 г для людини вагою 70 кг [68]. Слід зазначити, що велика кількість епідеміологічних досліджень присвячена аналізу впливу рівня споживання оксалату на розвиток СКХ і немає жодного дослідження щодо оцінки ризику розвитку ХХН [82].

Ендогенні ресурси щавлевої кислоти в організмі.

Ендогенний оксалат утворюється в організмі двома шляхами: у результаті метаболізму гліоксалої та аскорбінової кислот в печінці та всмоктування з шлунково-кишкового тракту.

Синтез оксалату в гепатоцитах відбувається за допомогою генерації гліоксалу — кінцевого продукту катаболізму гідроксипроліну [68, 72]. Гідроксипролін є одним з найбільш поширених білків в організмі людини та міститься в усіх колаген-містких м'ясних продуктах, у тому числі й желатині [47, 52]. Колаген складає близько 30% від загальної кількості білків тваринного походження і містить близько 13% гідроксипроліну [47, 52]. Кожен день наш організм «обробляє» 2-3 г колагену з утворен-

ням 240-420 мг гідроксипроліну та формуванням 140-240 мг гліоксилату [47, 52]. Прийом з їжею значної кількості желатин-міських м'ясних продуктів збільшує екскрецію оксалату та гліколату, адже метаболізм гідроксипроліну здійснюється у мітохондріях гепатоцитів та проксимальних каналіях нирок [47, 52].

У фізіологічних умовах більшість гліоксилату перетворюється в гліцин або гліколат за допомогою ферментів аланін-гліоксилат амінотрансферази (AGT) та гліоксилат редуктази / гідроксипіруват редуктази (GRHPR) [42]. Зниження активності ферменту AGT призводить до надлишкового утворення гліоксилату, який під дією лактатдегідрогенази метаболізується в оксалат та секретується у кров через синусоїдальні мембрани гепатоцитів (первинна гіпероксалурія I типу) [13, 68]. GRHPR є цитозольним ферментом, який каталізує перетворення гліоксилату в гліколат та гідроксипірувату у D-гліцерат у печінці.

Мутація в гені GRHPR призводить до надмірного утворення оксалату та L-гліцерату з наступним формуванням солей кальцію (первинна гіпероксалурія II типу) [66].

Нещодавно був описаний III тип первинної гіпероксалурії, який пов'язують з дефіцитом

4-гідрокси-2-оксоглутарат альдолази, що також призводить до збільшення печінкового синтезу оксалату за нормальної активності AGT і GRHPR [17, 42]. Проте, метаболічні реакції, що каталізуються цим ферментом, до цих пір залишаються не визначеними.

Шлунково-кишкова абсорбція оксалату.

Пікова концентрація оксалату у сечі, як правило, визначається через 4 години після прийому їжі зі значним вмістом щавлевої кислоти, що свідчить про участь у процесі абсорбції тонкої кишки та не виключає значного поглинання оксалату у шлунку [42]. У зв'язку з цим було виникла думка, що велика частина отриманого з їжею оксалату розчиняється за нормального рН шлункового соку і таким чином стає доступними для поглинання [34]. Загальний внесок товстої кишки у всмоктуванні оксалату у здорових людей залишається остаточно нез'ясованим. Однак, його ключова роль у генезі гіпероксалурії у пацієнтів з запальними захворюваннями кишківника та після оперативних втручань на шлунково-кишковому тракті на сьогодні вже є доведеною [71]. У таблиці 2 подано основні хірургічні втручання та патологічні стани, асоційовані з ентеральнообумовленою гіпероксалурією.

Таблиця 2

Хірургічні втручання та захворювання шлунково-кишкового тракту, асоційовані з гіпероксалурією [68]

Оперативні втручання	Захворювання ШКТ	Інше
Єюноілеальний анастомоз	Хвороба Крона	Ожиріння
Шунтування шлунку з гастроєюноанастомозом	Діабетична гастроентеропатія	Муковіцидоз
Резекція тонкого кишківника	Хронічний панкреатит	Трансплантація
Часткова гастректомія	Псевдомембранозний ентероколіт	
Часткова резекція підшлункової залози	Кишкова лімфангіектазія	
Зовнішній біліарний дренаж		

Участь кишківника у елімінації оксалату вперше описано Костелло зі співавторами, які продемонстрували значне збільшення екскреції оксалату з сечею у шурів з 5/6 нефректомією та імплантованим підшкірним осмотичним насосом, який містив 14C-оксалат [26, 33]. Згодом з'ясувалось, що кишківник виконує секреторну та екскреторну функцію щодо оксалату [33, 34]. Використовуючи ту саму модель Хатч та інші пояснили це спостереження розворотом потоку транспорту оксалату у дистальному сегменті товстої кишки з виключної абсорбції у контрольній групі до секреції у шурів з ХХН [33]. Варто відзначити, що такі зміни напрямку транспортного потоку оксалату спостерігались тільки у товстій кишці [33].

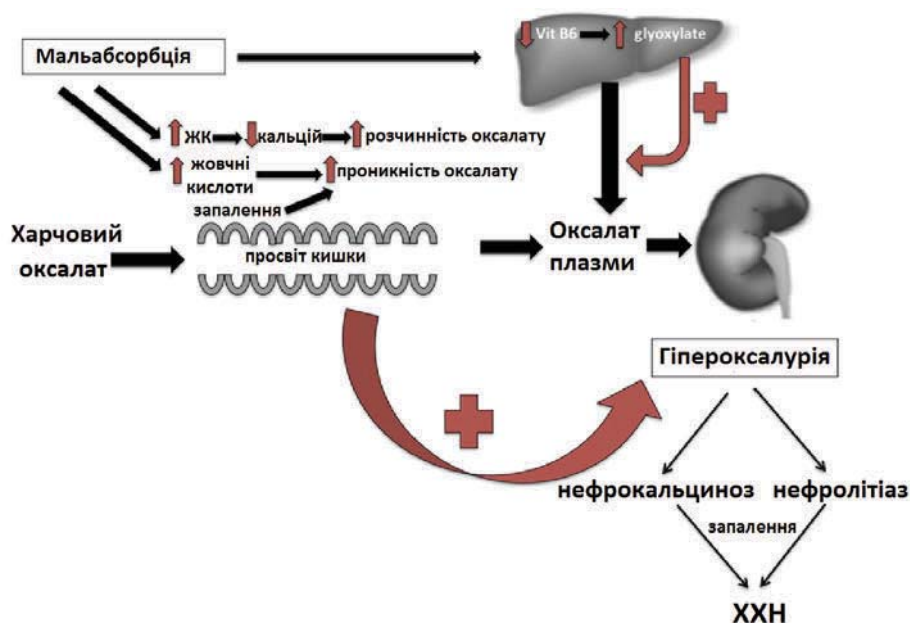
На сьогодні вже відомо, що абсорбція оксалату відбувається у всьому шлунково-кишковому тракті через парацелюлярний та трансцелюлярний (пасивний і активний) механізми [34]. Парацелюлярний транспорт оксалату через кишковий епітелій є

пасивним, його рухомою силою є електрохімічний градієнт. Трансцелюлярний, зазвичай, опосередковується вторинними активними процесами, що забезпечують транспортний потенціал незалежно від електрохімічного градієнту. Відносний внесок цих двох транспортних механізмів варіює залежно від сегменту кишківника та його стану, адже активність потоку, перш за все, визначається переважанням трансепітеліальної електрохімічної різниці потенціалів оксалат-аніону [34, 77]. Трансцелюлярний транспорт регулюється вітаміном D (кальцитріолом), а пасивний залежить від часу перебування хімусу у тонкій кишці і ступеню іонізації кальцію [67].

Наслідки зрушень парацелюлярної абсорбції оксалату найкраще демонструються на фоні порушення всмоктування жирних кислот та їх солей. Збільшення у просвіті кишківника неабсорбованих жирних та жовчних кислот (стеаторея) призводить до формування комплексів кальцій-жирні

кислоти, а не оксалату кальцію, як це спостерігається за фізіологічних умов. Недостатня кількість кальцію для зв'язування оксалату призводить до підвищення його абсорбції в кишківнику [42, 76]. Крім того, мальабсорбція викликає дефіцит піридоксину (вітаміну В6), що веде до накопичення пероксисомального гліоксилату, який в кінцевому

рахунку окислюється до оксалату в печінці [42, 67, 76]. Високі рівні оксалату плазми, як за рахунок мальабсорбції, так і унаслідок порушення абсорбції харчового оксалату у товстій кишці, призводять до гіпероксалурії, формування нефрокальцинозу та нефролітіазу [67] (рис. 2).



Скорочення: ЖК – жирні кислоти, ХХН – хронічна хвороба нирок.

Рис. 2. Патофізіологія кишкової гіпероксалурії [67].

Активний транспорт оксалату включає в себе аніонний обмін, що реалізується транспортерами сімейства SLC26, з яких у кишківнику визначено підтипи А2, А3, А6-А8 [42, 68]. Аніонообмінник являє собою переносник, який залучається до антипорту внутрішньоклітинних і позаклітинних аніонів через плазматичну мембрану (транспортний білок мембрани) [56, 79]. Трансфер оксалату епітеліальними клітинами кишківника та ниркових каналців є подібним [42, 67, 68]. Розчинний оксалат секретується з крові до просвіту кишки за допомогою аніонних транспортерів SLC26A1 і SLC26A6. SLC26A1, який експресується на базолатеральній мембрані, передає оксалат з парацелюлярного простору до внутрішньоклітинного [42, 67]. Розташований на апікальній мембрані SLC26A6 повертає оксалат до кишкового просвіту. Такий обмін оксалату аніон-транспортерами і модулює його абсорбцію [50].

Посередництво SLC26 було продемонстровано у хлорид-оксалатному обміні експериментально [68]. Тварини, позбавлені SLC26A6 мали патологічну секрецію оксалатів у дванадцятипалій та у дистальній частині клубової кишки. У результаті чого, більшість з досліджуваних тварин мали оксалатно-кальцієві конкременти нирок та сечового міхура [68].

Роль оксалатдеградуючих бактерій.

Шлунково-кишковий тракт людини колонізований широким спектром мікроорганізмів, з яких деякі мають здатність руйнувати оксалат [3,

38, 45]. Мікробний метаболізм оксалату в шлунково-кишковому тракті відбувається за допомогою двокрокової ферментативної реакції. Наприклад, плазматична мембрана *Oxalobacter formigenes* (*O. formigenes*) містить аніонний транспортер *OxIT*, який здійснює обмін двовалентного оксалату з моновалентного форміату [3]. У клітині оксалат руйнується під дією мікробних ферментів оксалілхлорид-*KoA* декарбоксилази (*охс*) та форміл-*KoA* трансферази (*фрс*), які продукуються *охс* і *фрс* генами, відповідно [3, 84]. Варіанти *охс* та *фрс* генів були ідентифіковані у *Lactobacillus*, *Enterococcus* і *Bifidobacterium* [3, 84]

На сьогодні оксалатдеградуючу здатність зареєстровано у *Eubacterium lentum*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus sp.*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Providentia rettgeri* та *Oxalobacter sp.* [34]. Так, рекомбінантний штам *L. Plantarum* секретує оксалатдекарбоксилазу, за допомогою якої здатен знешкодити до 50% оксалату у експериментальному середовищі [73]. *Enterococcus faecalis* має схожий механізм деградації оксалату, але така здатність реалізується тільки в анаеробних умовах [3]. Найбільш вивченим серед усіх оксалатдеградуючих бактерій є *O. formigenes*.

O. formigenes являє собою непатогенну, грамнегативну анаеробну бактерію, яка колонізує товсту кишку і залежить від оксалату, як джерела енергії її метаболізму [42, 67, 73]. *O. formigenes* грає важливу

роль в регуляції кишкового транспорту оксалату. Вважається, що відсутність *O. formigenes* у товстій кишці збільшує кишкову абсорбцію оксалату, що призводить до гіпероксалурії. David W. Kaufman зі співавторами довели зворотній кореляційний зв'язок між колонізацією кишківника *O. formigenes* та екскрецією оксалатів з сечею (відношення шансів 0,3), тобто *O. formigenes* на 70% зменшує ризик виникнення оксалатних каменів [48]

Колонізація шлунково-кишкового тракту *O. formigenes* починається у ранньому дитинстві і визначається майже в усіх дітей віком 6–8 років [11]. У дорослих, на відміну від дітей, *O. formigenes* ідентифікується лише у 60–80% випадків, що частково може бути пояснено застосуванням антибіотиків [11, 60, 62]. За результатами дослідження Jessica N. Lange зі співавторами рівень колонізації *O. formigenes* у дорослих здорових мешканців США варіює від 38% до 62%, залежно від регіону, віку та методу визначення. Тоді як у менш розвинених країнах поширеність *O. formigenes* є набагато вищою [60]. Ці спостереження дозволяють припустити, що рівень колонізації кишківника *O. formigenes* має соціально-економічну залежність та може взагалі зникнути унаслідок сучасного способу життя, у тому числі через застосування антибіотиків [11].

У цьому контексті доречно буде підкреслити на вплив антибактеріальних лікарських засобів на цілісність кишкової мікробіоти. На сьогодні є доведеним, що застосування антибіотиків має кілька короткострокових і довгострокових наслідків щодо нормальної мікрофлори кишківника [45].

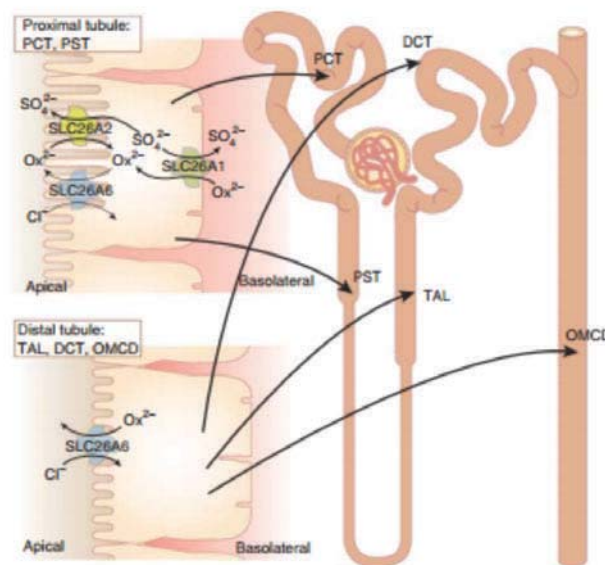
Основні зміни біоценозу кишківника у відповідь на антибактеріальні лікарські засоби включають в себе зменшення його таксономічного різноманіття та збереження цих змін протягом тривалого часу у значної частини пацієнтів. Було продемонстровано, що ефект навіть короткострокового використання (7 діб) антибіотиків широкого спектру дії з переважним охопленням анаеробної флори (наприклад, кліндаміцин) може тривати до 2-х років, з неповним відтворенням спектру *Bacteroides* [46]. Аналогічним чином, короткий курс лікування *H. pylori* із застосуванням потрібної терапії призводить до різкого скорочення різноманітності *Actinobacteria*, яке може зберігатись понад 4 роки [44]. Ефект ципрофлоксацину є відносно недовгим, але з різким зменшенням *Ruminococcus sps.* [44]. Ще одне недавнє дослідження, в якому оцінювали роль короткого 7-денного курсу ципрофлоксацину і бета-лактамів продемонструвало зниження мікробної кількості на 25% і основних таксонів з 29 до 12 зі збільшенням співвідношення *Bacteroidetes / Firmicutes* [69].

Jessica N. Lange зі співавторами досліджували чутливість 4 штамів *O. formigenes* до найбільш часто використовуваних антибактеріальних лікарських засобів. Виявилось, що *O. formigenes* чутливі до азитроміцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, кларитроміцину, кліндаміцину, доксицикліну, ге-

таміцину, метронідазолу та нітрофурантоїну [60]. Слід зазначити, що ципрофлоксацин, левофлоксацин та нітрофурантоїн є найчастіше використовуваними антибіотиками для лікування хворих з ІСС, що може пояснювати формування у них гіпероксалурії, особливо за рецидивуючого перебігу захворювання.

Ниркова екскреція оксалату.

90% оксалату виводиться з організму нирками шляхом клубочкової фільтрації, реабсорбції та каналцевої секреції [42, 68]. Рівень клубочкової фільтрації оксалату безпосередньо залежить від його вмісту у плазмі. Майже 100% циркулюючого оксалату фільтрується у клубочках і виводиться проксимальними каналцями за участю аніонних транспортерів SLC26A1, A2, A6 і A7 [56, 79]. SLC26A1 містяться у базолатеральній мембрані клітин проксимальних каналців та обмінюють оксалат на бікарбонат або сульфат [38, 56, 79]. R. Holmes та D. Assimos припустили, що збільшення концентрації оксалату в плазмі активує базолатеральний SLC26A1 транспортер, який полегшує проникнення оксалату до клітин проксимальних каналців з подальшим його відтоком у просвіт каналців [37]. Механізм ниркової екскреції оксалату детально проілюстрував Stef Robijn зі співавторами (рис. 3).



Скорочення: Cl - хлорид; DCT - дистальний звивистий каналець; OMCD - збірний протока мозкової речовини; Ox²⁻ - оксалат; PCT - проксимальний звивистий каналець; PST - проксимальний прямий каналець; SLC26 - аніонний транспортер; SO₄²⁻ - сульфат; TAL - товста висхідна гілка петлі Генле.

Рис. 3. Механізм ниркової екскреції оксалату [42].

Єдиною умовою, коли оксалат не повністю екскретується нирками є порушення їх функції. У разі ниркової недостатності екскреція оксалатів зменшується пропорційно зниженню функції нирок і збільшенню його концентрації у сироватці, тоді як екскреція оксалату через шлунково-кишковий тракт компенсаторно підвищується [68].

Гіпероксалурія та патологія нирок.

Оксалат-індуковані захворювання паренхіми нирок у міжнародній науковій літературі визначаються як кристалічна нефропатія [35, 61], що обумовлено відкладенням кристалів оксалату в просвіті ниркових каналців, інтерстиції та стінках ниркових судин [35, 61].

Патоморфологічні зміни біоптату нирки не залежать від етіології гіпероксалурії [68]. У разі гострої або хронічної оксалат-індукованої нефропатії гістологічно визначається пошкодження каналців з дилатацією та епітеліальним некрозом [10, 30, 68]. Іншою гістологічною характеристикою є пошкодження інтерстицію – інтерстиціальний фіброз з інфільтрацією мононуклеарами (лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами) [61]. У разі оксалат-індукованого гострого пошкодження нирок (ГПН), на додаток до гострого тубулярного некрозу, може визначатись й інтерстиціальний нефрит [10, 20, 30].

Оксалатна нефропатія може мати різні клінічні прояви та розвиватись унаслідок вродженого порушення його обміну, отруєння токсичними речовинами, кишкової гіпероксалурії та надмірного харчового споживання оксалатів [68].

Поширеність первинної гіпероксалурії I типу становить близько 1-3 випадків на мільйон населення [13]. Близько 1% термінальної ХХН у педіатричній популяції обумовлено саме цією патологією [31]. Як правило, I тип первинної гіпероксалурії діагностується в дитинстві із загрозливим для життя оксалозом, але іноді і в зрілому віці, після випадкової знахідки конкрементів. В цілому, захворювання характеризується рецидивуючим нефролітіазом і прогресуючим нефрокальцинозом, що призводить до термінальної стадії ХХН на протязі другого-п'ятого десятиріч життя [13, 17, 31, 66].

Первинна гіпероксалурія II типу є менш агресивною з менш важким розвитком нефрокальцинозу та кращим збереженням функції нирок порівняно з I типом. Ці відмінності пояснюються вищою екскрецією оксалатів у разі I типу та нижчим вмістом цитрату і магнію у сечі [66].

III тип первинної гіпероксалурії зазвичай проявляється рецидивуючим нефролітіазом у перше десятиріччя життя та характеризується збільшенням екскреції кальцію з сечею [17, 66]. Перебіг захворювання є більш доброякісним, порівняно з іншими типами і, незважаючи на обмежені клінічні дані, до теперішнього часу не повідомлено жодного випадку розвитку термінальної стадії ХХН [17, 66].

Найчастіше оксалат-індуковане ГПН пов'язано з отруєнням етиленгліколем (антифризом) [81]. Етиленгліколь метаболізується переважно алкоголь-дегідрогеназою і альдегід-дегідрогеназою, які виробляють метаболіти, у тому числі й гліколат, який викликає гострий тубулярний некроз [68, 81]. Надмірне споживання вітаміну С, який метаболізується в оксалат, також може викликати ГПН [30, 68]. Описані поодинокі випадки гостро-

го тубулярного некрозу, асоційованого з псевдомембранозним колітом [18] та вживанням ревеню [6], арахісу [70] і плодів карамболі (*Averrhoa carambola*), який зазвичай використовуються у тропічних країнах [4].

Кишкова гіпероксалурія у результаті хронічної стеатореї може спостерігатись у пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника [23], недостатністю підшлункової залози [15] або після хірургічного лікування ожиріння [14, 27, 67]. Оксалатна нефропатія описана як ускладнення єюнолеального анастомозу [57] і продовжує розглядатись як ускладнення шунтування шлунку [5, 67, 68, 86]. Останнім часом у науковій літературі з'явилась достатня кількість повідомлень щодо розвитку гострої та хронічної оксалатної нефропатії після застосування орлістату для лікування ожиріння [41, 85]. Крім того, кишкова гіпероксалурія є важливим фактором ризику оксалатної нефропатії трансплантата [83]. Проте, реальна поширеність ХХН у хворих з кишковою гіпероксалурією залишається не визначеною [67].

Вважаємо за необхідне наголосити і на проблемі взаємозв'язку гіпероксалурії та ІСС. Постійне застосування антибактеріальних лікарських засобів, у тому числі й довготривала антибіотико-профілактика у хворих на рецидивуючий піелонефрит порушує видовий та кількісний склад мікробіоти кишківника та призводить до знищення *O. formigenes* й *Lactobacillus sp.* з формуванням гіпероксалурії, що водночас зменшує резистентність до інфікування слизових оболонок патогенними мікроорганізмами [1, 78]. Результати наших попередніх досліджень визначили значну поширеність (>80%) гіпероксалурії у жінок з рецидивуючим піелонефритом [2, 53]. Порушення мікрофлори кишківника з подальшим розвитком дисбіозу, з одного боку, може бути джерелом інфікування сечової системи, з іншого – призводить до посиленого всмоктування оксалатів та набутішої кишкової гіпероксалурії. Депозиція кристалів у проксимальних ниркових каналцях, у свою чергу, викликає хронічне запалення з формуванням фіброзу [49], що може бути самостійним фактором ризику рецидивуючого перебігу захворювання. Нами було продемонстровано, що гіпероксалурія є потенційним фактором ризику прогресування ХХН у хворих на піелонефрит, оскільки асоційована зі зниженням ШКФ, можливо за рахунок збільшення частоти рецидивування захворювання, підвищенням рівнів протеїнурії, β_2 -мікроглобулінурії, прозапальних цитокінів крові та липокаліну, асоційованого с желатиназою нейтрофілів (NGAL) [2, 55].

З іншого боку, бактерії можуть бути присутніми на депозитах оксалату і потенційно сприяти розвитку піелонефриту [16]. ДНК *Enterobacteriaceae* була секвенована з декількох оксалатно-кальцієвих депозитів у хворих зі стерильною сечею [12]. Кишкова паличка здатна вибірково агрегуватись навколо кристалів моногідрату оксалату кальцію

[16]. Тварини, інокульовані гліоксилатом та *E. coli* мали у 180 разів більше бактеріальне навантаження сечі порівняно з ізольованою гіпероксалурією або за наявності виключно піелонефриту [12]. Тобто, через переважну агрегацію бактерій навколо кристалів оксалату, гіпероксалурія збільшує ризик розвитку піелонефриту і, навпаки, за наявності уропатогенних бактерій збільшується кількість депозитів оксалату кальцію [12].

Слід зазначити, що існує невелика кількість сучасних експериментальних досліджень, присвячених нирковому транспорту оксалатів, пошуку механізмів утворення конкрементів та їх впливу на розвиток ХХН. До того ж, всі ці дослідження проведені на моделі СКХ, тоді як робіт присвячених впливу гіпероксалурії на розвиток та прогресування рецидивуючого перебігу піелонефриту у пацієнтів без конкрементів практично не існує.

Сучасні стратегії лікування.

Загальні принципи лікування гіпероксалурії, незалежно від її генезу, включають в себе споживання рідини не менше, ніж 1,5 л на м² площі поверхні тіла в день, діету з низьким вмістом оксалатів і відносно високим вмістом кальцію, лікування пробіотиками та лікарські засоби для збільшення розчинності кристалів оксалату [42, 67, 68]. Слід зазначити, що жоден з цих підходів не був перевірений у рандомізованих контрольованих дослідженнях [67].

Для усіх пацієнтів з оксалатною кристалурією основою консервативного лікування є примусове збільшення споживання рідини для досягнення діурезу понад 2 л/д [24, 42]. Теоретично, збільшення діурезу може мати два ефекти: зниження концентрації оксалату у сечі і таким чином запобігання формування симптоматичних конкрементів. Проте, на сьогодні не існує ніяких фактичних доказів ефективності збільшення споживання води для первинної профілактики гіпероксалурії, тоді як ефективність у якості вторинної профілактики СКХ доведена [24]. Крім того, збільшення перорального прийому рідини не завжди призводить до збільшення діурезу у пацієнтів з рідким стільцем [67].

Окрім обмеження вживання продуктів з високим вмістом щавлевої кислоти, дієтична терапія вторинної гіпероксалурії має бути спрямована на зниження всмоктування жирів, враховуючи помітне підвищення абсорбції оксалату у товстій кишці за рахунок наявності у просвіті некон'югованих жовчних кислот [67, 68]. Крім того, вживання кальцію знижує ризик утворення оксалату, тоді як надмірне вживання натрію, навпаки, збільшує ризик формування оксалатних конкрементів. Робоча група нещодавно опублікованого дослідження ERRATUM, щодо дієтичного лікування гіпероксалурії, з високою якістю доказів сформулювала наступні висновки. Дієта з низьким вмістом оксалатів та / або споживання кальцію 800-1200 мг/добу для дорослих зменшує екскрецію оксалатів. Обмежен-

ня споживання білка може привести до зниження екскреції оксалатів, але вегетаріанська дієта може привести до збільшення оксалурії. Додавання висівок до дієти з низьким вмістом оксалатів скасовує його ефект і, навпаки, додавання фруктів і овочів до змішаної дієти не збільшує екскрецію оксалатів [24].

Ефективність пробіотиків в лікуванні гіпероксалурії широко обговорюється у науковій літературі, але результати залишаються суперечливими [7, 67, 68]. Більшість експериментальних та поодинокі клінічні дослідження демонструють ефективність *O. formigenes* й окремих штамів *Lactobacillus* (*L. paracasei*, *L. gasseri*, *L. acidophilus*) у зниженні екскреції оксалатів [21, 47, 65, 68]. Проте, незважаючи на обнадійливі результати експериментальних досліджень, клінічні роботи вказують на відсутність будь-якого впливу пробіотиків на рівень оксалурії [63, 67, 75]. Цілком можливо, що пробіотики є ефективними у певній категорії хворих з кишковою гіпероксалурією, зокрема, у пацієнтів з рецидивуючою ІСС через часте застосування антибіотиків.

Олужнення сечі добре відомий підхід для профілактики утворення конкрементів шляхом встановлення оптимального значення рН сечі. Такий самий принцип може бути використаний і у пацієнтів з гіпероксалурією. Цитрат калію може бути використаний в дозі 0,1-0,15 г/кг маси тіла [13]. рН сечі має підтримуватись у межах 6,2-6,8 [13]. У пацієнтів з нирковою недостатністю, калієву сіль можна замінити цитратом натрію [68].

Для лікування первинної гіпероксалурії деведено ефективність застосування піридоксину – кофактору ферменту AGT. Призначення супрафізіологічних доз піридоксину підвищує ферментативну активність AGT у 50% пацієнтів [40]. Рекомендована початкова доза піридоксину становить 5 мг/кг з підвищенням на 5 мг/кг кожні 6 тижнів на протязі 2 років до максимальної дози 20 мг/кг [40].

Потенційною альтернативною вітаміну В6 може стати РНК-інтерференція [22]. Експериментально продемонстровано ефективність малих інтерферуючих РНК (DsiRNAs), які розкодовують гліколат-оксидазу, що зменшує печінковий метаболізм гліоксилату [22].

Більшість пацієнтів з первинною гіпероксалурією потребують ниркової замісної терапії (НЗТ). Видалення 6-10 ммоль/1,73 м² оксалату за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу залишає пацієнтів у позитивному балансі оксалату [43]. Слід зазначити, що гемодіаліз видаляє оксалати більш ефективно, ніж перитонеальний діаліз [13]. Найбільш ефективною діалізною прескрипцією є ранній початок, за ШКФ 20-30 мл/хв/1,73 м² з використанням швидкопоточних діалізаторів і максимально можливої швидкості кровотоку [43]. Крім того, для кращого видалення оксалату, Illies зі співавторами радять комбіновану НЗТ із застосування гемодіалізу та перитонеального діалізу [43].

Трансплантацію нирки у хворих з первинною гіпероксалурією слід планувати за ШКФ 15-30 мл/хв/1,73 м². Проте, ізольована трансплантація нирки рекомендована дорослим пацієнтам, які чутливі до піридоксину та хворим на первинну гіпероксалурію II типу [39]. У дітей з первинною гіпероксалурією I типу методом вибору є послідовна комбінована трансплантація печінки і нирки, через високий ризик розвитку оксалатної нефропатії алотрансплантату [8]. Для пацієнтів з III типом первинної гіпероксалурії не існує жодних рекомендацій щодо трансплантації [13]. Комбінована трансплантація кишківника і нирки може бути перспективним підходом для лікування хворих з вторинною гіпероксалурією [19].

ВИСНОВОК. Гіпероксалурія являє собою різномірний та складний, з точки зору патогенезу, симптом зі значними наслідками для якості життя пацієнтів. Незалежно від генезу, гіпероксалурія може призводити не тільки до нефролітіазу і нефрокальцинозу, але й викликати ГПН та/або ХХН з необхідністю НЗТ. Високий рівень дієтичного споживання оксалату у багатьох країнах світу, зростання соціально-економічного благополуччя населення зі знищенням кількісного та якісного рівня мікробіоти кишківника і збільшенням поширеності запальних захворювань кишківника, а також глобалізація проблеми ожиріння з популяризацією бариатричної хірургії, призводить до значного поширення гіпероксалурії. Разом з тим, підходи до лікування залишаються обмеженими. Подальші дослідження щодо визначення механізмів оксалат-індукованого пошкодження нирок та нових перспективних методів лікування необхідні для поліпшення ситуації.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Колесник М. Гіпероксалурія та показники муркозального імунітету хворих на хронічну хворобу нирок I-II ст.: пієлонефрит / М. Колесник, Н. Сташевська, Н. Степанова, В. Дрянська, та інші // Український Журнал Нефрології та Діалізу. – 2014. – № 3 (43). – С. 42-48.
2. Колесник М. Гіпероксалурія у хворих на пієлонефрит: потенційна роль у прогресуванні хронічної хвороби нирок / М. Колесник, Н. Степанова, Н. Сташевська, Л. Суржко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 2 (34). – С. 28-33.
3. Aaron W. Miller. The Metabolic and Ecological Interactions of Oxalate-Degrading Bacteria in the Mammalian Gut. / Aaron W. Miller, Denise Dearing // Pathogens – 2013. – V. 2. – P. 636-652.
4. Abeysekera R. A. Star fruit toxicity: a cause of both acute kidney injury and chronic kidney disease: a report of two cases (Electronic resource) / Abeysekera R. A., Wijetunge S., Nanayakkara N., [et al.] // BMC Research Notes. – 2015. – V. 8. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683968/>
5. Agrawal V. Calcium oxalate supersaturation increases early after Roux-en-Y gastric bypass / Agrawal V., Liu X. J., Campfield T., [et al.] // Surg Obes Relat Dis. – 2013. – V. 10. – P. 88–94.
6. Albersmeyer M. Acute kidney injury after ingestion of rhubarb: secondary oxalate nephropathy in a patient with type 1 diabetes (Electronic resource) / Albersmeyer M., Hilge R., Schrötte A., Weiss M., Sitter T., Vielhauer V. // BMC Nephrology. – 2012. – V. 13. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504561>
7. Al-Wahsh I. Acute probiotic ingestion reduces gastrointestinal oxalate absorption in healthy subjects / Al-Wahsh I., Wu Y., Liebman M. // Urol. Res. – 2012. – V. 40 (3). – P. 191-196.
8. An institutional experience of pre-emptive liver transplantation for pediatric primary hyperoxaluria type 1 / Khorsandi S. E., Samyn M., Hassan A., Vilca-Melendez H., [et al.] // Pediatr Transplant. 2016. – V. 20 (4). – P. 523-529.
9. Antonelli J. A. Defining variation in urinary oxalate in hyperoxaluric stone-formers / Antonelli J. A., Langman C. B., Odom C., Poindexter J., [et al.] // J Endourol. – 2013. – V. 27 (12). – P. 1530-1534.
10. Bakul G. Acute oxalate nephropathy due to 'Averrhoa bilimbi' fruit juice ingestion / Bakul G., Unni V. N., Seethaleksmy N. V., Mathew A., Rajesh R., [et al.] // Indian J Nephrol. – 2013. – V. 23. – P. 297–300.
11. Barnett C. The presence of Oxalobacter formigenes in the microbiome of healthy young adults Barnett C., Nazzari L., Goldfarb D. S., Blaser M. J. // The Journal of urology. – 2016. – V. 195 (2). – P. 499-506.
12. Barr-Beare E. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits (Electronic resource) / Barr-Beare E., Saxena V., Hilt E. E., [et al.] // Sands JM, ed. PLoS ONE. – 2015. – V. 10 (10). – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4598009>
13. Bhasin B. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma / Bhasin B., Ürekli H. M., Atta M. G. // World Journal of Nephrology. – 2015. – V. 4 (2). – P. 235-244.
14. Canales B. K. Steatorrhea and hyperoxaluria occur after gastric bypass surgery in obese rats regardless of dietary fat or oxalate / Canales B. K., Ellen J., Khan S. R., [et al.] // J Urol. – 2013. – V. 190. – P. 1102–1109.
15. Cartery C. Oxalate Nephropathy Associated with Chronic Pancreatitis / Cartery C., Faguer S., Karras A., [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN. – 2011. – V. 6 (8). – P. 1895-1902.
16. Chen P. Correlation between urinary stones and urinary tract infections / Chen P., Zhang L., Meng B. // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2014. – V. 35 (5). – P. 597-599.

17. *Cochat P.* Primary hyperoxaluria / *Cochat P., Rumsby G.* // *N Engl J Med.* – 2013. – V. 369. – P. 649–658.
18. *Cohen-Bucay A.* Acute oxalate nephropathy associated with *Clostridium difficile* colitis / *Cohen-Bucay A., Garimella P., Ezeokonkwo C., Bijol V., Strom J. A., Jaber B. L.* // *Am J Kidney Dis.* – 2014. – V. 63 (1). – P. 113–118.
19. Combined kidney and intestinal transplantation in patients with enteric hyperoxaluria secondary to short bowel syndrome / *Ceulemans L. J., Nijs Y., Nuytens F., De Hertogh G., Claes K., [et al.]* // *Am J Transplant.* – 2013. – V. 13. – P. 1910–1914.
20. *Cossey L. N.* Oxalate nephropathy and intravenous vitamin C / *Cossey L. N., Rahim F., Larsen C. P.* // *Am J Kidney Dis.* – 2013. – V. 61. – P. 1032–1035.
21. *Di Cerbo A.* Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli / *Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., [et al.]* // *Journal of Clinical Pathology* – 2016. – V. 69 (3). – P. 187–203.
22. *Dutta C.* Inhibition of Glycolate Oxidase With Dicer-substrate siRNA Reduces Calcium Oxalate Deposition in a Mouse Model of Primary Hyperoxaluria Type 1 / *Dutta C., Avitahl-Curtis N., Pursell N., [et al.]* // *Molecular Therapy.* – 2016. – V. 24 (4). – P. 770–778.
23. Enteric hyperoxaluria, recurrent urolithiasis, and systemic oxalosis in patients with Crohn's disease / *Hueppelshaeuser R., von Unruh G. E., Habbig S., Beck B. B., [et al.]* // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – V. 27 (7). – P. 1103–1109.
24. ERRATUM: Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group / *Prezioso D., Strazzullo P., Lotti T., Bianchi G., Borghi L., Caione P., Carini M., [et al.]* // *Arch Ital Urol Androl.* – 2016. – V. 31, 88 (1). – 76 p.
25. *Ferraro P. M.* Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones / *Ferraro P. M., Curhan G. C., Gambaro G., Taylor E. N.* // *Kidney Dis.* – 2016. – V. 67 (3). – P. 400–407.
26. *Freel R. W.* Transcellular oxalate and Cl⁻ absorption in mouse intestine is mediated by the DRA anion exchanger *Slc26a3*, and DRA deletion decreases urinary oxalate / *Freel R. W., Whittamore J. M., Hatch M.* // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.* – 2013. – V. 305 (7). – P. 520–527.
27. *Gonzalez R. D.* Kidney Stone Risk Following Modern Bariatric Surgery / *Gonzalez R. D., Canales B. K.* // *Current urology reports.* – 2014. – V. 15 (5). – P. 401.
28. *Grases F.* New aspects on the composition, structure and origin of calcium oxalate monohydrate calculi / *Grases F., March J. G., Conte A., Costa-Bauzá A.* // *Eur Urol.* – 1993. – V. – 24 (3). – P. 381–386.
29. Guidelines on Urolithiasis / *C. Trk, T. Knoll, A. Petrik [et al.]* // *European Association of Urology.* – 2013.
30. *Gurm H.* Vitamin C-induced oxalate nephropathy: a case report / *Gurm H., Sheta M. A., Nivera N., Tunkel A.* // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* – 2012. – V. 2. – P. 17718.
31. *Harambat J.* Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy / *Harambat J., van Stralen K. J., Espinosa L., Groothoff J. W., Hulton S. A., [et al.]* // *European Society for Pediatric Nephrology/ European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) Registry Clin J Am Soc Nephrol.* – 2012. – V. 7 (3). – P. 458–465.
32. *Hassan I.* Chronic renal failure secondary to oxalate nephropathy: a preventable complication after jejunoileal bypass / *Hassan I., Juncos L. A., Milliner D. S., Sarmiento J. M., [et al.]* // *Clin Proc.* – 2001. – V. 76. – P. 758–760.
33. *Hatch M.* Intestinal transport of an obdurate anion: oxalate / *Hatch M., Freel R. W.* // *Urol. Res.* – 2005. – V. 33 (1). – P. 1–16.
34. *Hatch M.* The Roles and Mechanisms of Intestinal Oxalate Transport in Oxalate Homeostasis / *Hatch M., Freel R. W.* // *Seminars in nephrology.* – 2008. – V. 28 (2). – P. 143–151.
35. *Herlitz L. C.* Crystalline nephropathies / *Herlitz L. C., D'Agati V. D., Markowitz G. S.* // *Arch Pathol Lab Med.* – 2012. – V. 136. – P. 713–720.
36. *Holmes R. P.* Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion / *Holmes R. P., Goodman H. O., Assimos D. G.* // *Kidney Int.* – 2001. – V. 59 (1). – P. 270–276.
37. *Holmes R. P.* Impact of dietary oxalate on kidney stone formation / *Holmes R. P., Assimos D. G.* // *Urol Res.* – 2004. – V. 32 (5). – P. 311–316.
38. *Holmes R. P.* *The Hatch M.* A Human Strain of Oxalobacter (HC-1) Promotes Enteric Oxalate Secretion in the Small Intestine of Mice and Reduces Urinary Oxalate Excretion (Electronic resource) / *Hatch M., Freel R. W.* // *Urolithiasis.* – 2013. – V. 41 (5). – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815490/>
39. *Hoppe B.* An update on primary hyperoxaluria / *Hoppe B.* // *Nat Rev Nephrol.* – 2012. – V. 8. – P. 467–475.
40. *Hoyer-Kuhn H.* Vitamin B6 in Primary Hyperoxaluria I: First Prospective Trial after 40 Years of Practice. *Clin J Am Soc Nephrol / Heike Hoyer-Kuhn, Sina Kohbrok, Ruth Volland, [et al.]* // 2014. – V. 7, 9 (3). – P. 468–477.
41. *Humayun Y.* Acute oxalate nephropathy associated with orlistat / *Humayun Y., Ball K. C., Lewin J. R., Lerant A. A., Fülöp T.* // *Journal of Nephrology.* – 2016. – V. 5 (2). – P. 79–83.

42. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? / Robijn S., Hoppe B., Vervaet B. A., D'Haese P. C., Verhulst A. // *Kidney Int.* – 2011. – V. – 80. P. 1146–1158.
43. Illies F. Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type / Illies F., Bonzel K. E., Wingen A. M., Latta K., Hoyer P. F. // *Kidney Int.* – 2006. – V. 70. – P. 1642–1648.
44. Jakobsson H. E. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome (Electronic resource) / Jakobsson H. E., Jernberg C., Andersson A. F., Sjlund-Karlsson M., [et al.] // *PLoS One.* 2010. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844414>
45. Jandhyala S. M. Role of the normal gut microbiota / Jandhyala S. M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., [et al.] // *World Journal of Gastroenterology: WJG.* – 2015. – V. 21 (29). – P. 8787-8803.
46. Jernberg C. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota / Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J. K. // *ISME J.* – 2007. – V. 1. – P. 56-66.
47. 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.
48. Kaufman David W. *Oxalobacter formigenes* May Reduce the Risk of Calcium Oxalate Kidney Stones / David W. Kaufman, Judith P. Kelly, Gary C. Curhan, Theresa E. Anderson [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol. 19 (6). – P. 1197–1203.
49. Khan S. R. Crystal-induced inflammation of the kidneys: Results from human studies, animal models, and tissue-culture studies / Khan S. R. // *Clin Exp Nephrol.* – 2004. – № 8. – P. 75-88.
50. Knauf F. Net Intestinal Transport of Oxalate Reflects Passive Absorption and SLC26A6-mediated Secretion / Knauf F., Ko N., Jiang Z., [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2011. – V. 22 (12). – P. 2247-2255.
51. Knight J. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis (Electronic resource) / Knight J., Madduma-Liyanage K., Mobley J. A., [et al.] // *Urolithiasis.* – 2016. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002809>
52. Knight J. Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion / Knight J., Jiang J., Assimos D., Holmes R. // *Kidney international.* – 2006. – V. 70 (11). – P. 1929-1934.
53. Kolesnyk M. Effect of hyperoxaluria on the progression of chronic kidney disease in women with recurrent uncomplicated pyelonephritis / M. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Surzhko, N. Stashevska // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2012. – Vol. 27 (Suppl 2). – P. 107.
54. Kolesnyk M. Hyperoxaluria associated with recurrent pyelonephritis in women (Electronic resource) / Kolesnyk M., Stepanova N., Stashevska N. // *World Congress of Nephrology.* – 2013. – Mode of access: http://www.abstracts2view.com/wcn/view.php?nu=WCN13L_1615
55. Kolesnyk M. Hyperoxaluria mediated renal injury in women with recurrent pyelonephritis / Kolesnyk M., Stepanova N., Driyanska V., Stashevska N., Kundin V. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2013. – V. 26 (Suppl.). – P. 114.
56. Krick W. Ability of sat-1 to transport sulfate, bicarbonate, or oxalate under physiological conditions / Krick W., Schnedler N., Burckhardt G. [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2009. – V. 297. – P.145-154.
57. Kumar R. Fat malabsorption and increased intestinal oxalate absorption are common after Roux-en-Y gastric bypass surgery / Kumar R., Lieske J. C., Collazo-Clavell M. L., [et al.] // *Surgery.* – 2011. – V. 149. – P. 654-661.
58. Kynast-Gales S. A. Food oxalate: an international database / Kynast-Gales S. A., Massey L. K. // *J Am Diet Assoc.* – 2007. – V. 107. – P. 1099.
59. Lamarche J. Vitamin C-induced oxalate nephropathy (Electronic resource) / Lamarche J., Nair R., Peguero A., Courville C. // *Int J Nephrol.* – 2011. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096888/>
60. Lange J. N. Sensitivity of Human Strains of *Oxalobacter formigenes* to Commonly Prescribed Antibiotics / Lange J. N., Wood K. D., Wong H., [et al.] // *Urology.* – 2012. – V. 79 (6). – P. 1286-1289.
61. Leal C. Herlitz. Crystalline Nephropathies / Leal C. Herlitz, Vivette D. D'Agati, Glen S. Markowitz // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* – 2012. – V. – 136 (7). – P. 713-720.
62. Liebman M. Probiotics and Other Key Determinants of Dietary Oxalate Absorption / Michael Liebman, Ismail A. Al-Wahsh // *Adv. Nutr.* – 2011. – V. 2 (3). – P. 254-260.
63. Lieske J. C. Diet, but not oral probiotics, effectively reduces urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation / Lieske J. C., Tremaine W. J., De Simone C., O'Connor H. M., [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – V. 78. – P. 1178–1185.
64. Massey L. K. Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability / Massey L. K. // *J Am Diet Assoc.* – 2007. – V. – 107(7). – P. 1191-1194.
65. Mogna L. Screening of different probiotic strains for their in vitro ability to metabolise oxalates: any prospective use in humans? / Mogna L., Pane M., Nicola S., Raiteri E. // *J Clin Gastroenterol.* – 2014. – V. 48, Suppl 1. – P. 91-95.
66. Monico C. G. Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHDPSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis

- / Monico C. G., Rossetti S., Belostotsky R., [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – V. 6. – P. 2289–2295.
67. *Nazzal L.* Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease / Nazzal L., Puri S., Goldfarb D. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2016. – V. 31 (3). – P. 375–382.
68. Nephropathy in dietary hyperoxaluria: A potentially preventable acute or chronic kidney disease / Glew R. H., Sun Y., Horowitz B. L., et al. // World Journal of Nephrology. – 2014. – V. 3 (4). – P. 122–142.
69. *Panda S.* Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota (Electronic resource) / Panda S., Elkhader I., Casellas F., López Vivancos J., [et al.] // PLoS One. – 2014. – V. 9 (4). – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991704>
70. Peanut-induced acute oxalate nephropathy with acute kidney injury / Park H., Eom M., Won Yang J., Geun Han B., [et al.] // Kidney Research and Clinical Practice. – 2014. – V. 33 (2). – P. 109–111.
71. *Ritz E.* Bariatric surgery and the kidney—much benefit, but also potential harm / Ritz E. // Clinical Kidney Journal. – 2013. – V. 6 (4). – P. 368–372.
72. *Salido E.* Primary hyperoxalurias: disorders of glyoxylate detoxification / Salido E., Pey A. L., Rodriguez R., Lorenzo V. // Biochim Biophys Acta. – 2012. – V. 1822 (9). – P. 1453–1464.
73. *Sasikumar P.* Secretion of Biologically Active Heterologous Oxalate Decarboxylase (OxdC) in *Lactobacillus plantarum* WCFS1 Using Homologous Signal Peptides (Electronic resource) / Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Selvam G. S. // BioMed Research International. – 2013. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732618/doi:10.1155/2013732618>
74. *Siener R.* Determinants of urolithiasis in patients with intestinal fat malabsorption / Siener R., Petzold J., Bitterlich N., Altheld B., Metzner C. // Urology. – 2013. – V. 81. – P. 17–24.
75. *Siener R.* Dietary hyperoxaluria is not reduced by treatment with lactic acid bacteria / Siener R., Bade D. J., Hesse A., Hoppe B. // J Transl Med. – 2013. – V. 11. – P. 306.
76. *Sorensen M. D.* Impact of Nutritional Factors on Incident Kidney Stone Formation: A Report From the WHI OS / Sorensen M. D., Kahn A. J., Reiner A. P., et al. // The Journal of urology. – 2012. – V. 187 (5). – P. 1645–1649.
77. *Stackhouse G. B.* Calcium Physiology. / Stackhouse G. B., Stoller M. L. // Urinary Stone Disease. – 2007. – Humana Press Inc. – P. 85–101.
78. *Stepanova N.* Hyperoxaluria in women with recurrent pyelonephritis associated with the deficit of *Lactobacillus* spp. in the gut and vaginal microbiota / Stepanova N., Kolesnyk M., Stashevskaya N. // European urology supplements. – 2015. – P. 50–51.
79. *Stieger B.* Regulation of the expression of the hepatocellular sulfate-oxalate exchanger SAT-1 (SLC26A1) by glyoxylate: a metabolic link between liver and kidney? / Stieger B. // J Hepatol. – 2011. – V. 54. – P. 406–407.
80. *Susan R. Marengo.* Oxalate in Renal Stone Disease: The Terminal Metabolite: Excretion of Oxalate. / Susan R. Marengo, Andrea M. P. // Nat Clin Pract Nephrol. – 2008. – V. 4 (7). – P. 368–377.
81. *Tang X.* Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis / Xiaojing Tang, John C. Lieske // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2014. – V. 23 (4). – P. 385–390.
82. *Taylor E. N.* DASH-Style Diet Associates with Reduced Risk for Kidney Stones / Taylor E. N., Fung T. T., Curhan G. C. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2009. – V. 20 (10). – P. 2253–2259.
83. *Tran M. H.* Kidney transplantation in obese patients / Tran M. H., Foster C. E., Kalantar-Zadeh K., Ichii H. // World Journal of Transplantation. – 2016. – V. 6 (1). – P. 135–143.
84. *Turroni S.* Oxalate-degrading activity in *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*: Impact of acidic conditions on the transcriptional levels of the oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase genes / Turroni S., Bendazzoli C., Dipalo S. C. F., Candela M., [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2010. – V. 76. – P. 5609–5620.
85. Weight loss at a high cost: Orlistat-induced late-onset severe kidney disease / Buysschaert B., Aydin S., Morelle J., Hermans M. P., [et al.] // N. Diabetes Metab. – 2016. – V. 42 (1). – P. 62–64.
86. *Whitson J. M.* Hyperoxaluria after modern bariatric surgery: case series and literature review // Whitson J. M., Stackhouse G. B., Stoller M. L. // Int Urol Nephrol. – 2010. – V. 42. – P. 369–374.

Надійшла до редакції 22.06.2016
Прийнята до друку 25.08.2016