

© Коллектив авторов, 2016

С.Л. Морозов, В.В. Длин, Е.С. Воздвиженская

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПОЦИТРАТУРИИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОКАЛЬЦИНОЗОМ И УРОЛИТИАЗОМ

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Распространенность уролитиаза среди детского населения по России составляет около 19–20 случаев на 100 тыс населения, тогда как у подростков — 80–82 случая, а у взрослых — 450–460 случаев. Значимая роль цитрата, как ингибитора кристаллообразования, одного из основных компонентов литолитической терапии и фактора диагностики, недостаточно освещена в современной отечественной литературе, хотя и не вызывает сомнений. В статье приводится обзор литературных данных по проблеме гипоцитратурии, как одного из основных предикторов уролитиаза и нефрокальциноза, особенно в детском возрасте, рассматриваются возможности применения цитрата, как в качестве диагностического маркера, так и одного из основных компонентов терапии. Более углубленное изучение механизмов регуляции метаболизма цитрата позволит найти новые точки приложения практического использования цитрата, а также внесет вклад в понимание патогенетических аспектов некоторых заболеваний.

Ключевые слова: дети, нефрокальциноз, уролитиаз, гипоцитратурия, цитрат.

Цит.: С.Л. Морозов, В.В. Длин, Е.С. Воздвиженская. Клиническое значение гипоцитратурии у детей с нефрокальцинозом и уролитиазом. *Педиатрия*. 2016; 95 (5): 72–75.

S.L. Morozov, V.V. Dlin, E.S. Vozdvizhenskaya

CLINICAL SIGNIFICANCE OF HYPOCITRATURIA IN CHILDREN WITH NEPHROCALCINOSIS AND UROLITHIASIS

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The incidence of urolithiasis among children population in Russia is about 19–20 cases per 100 thousand population, whereas in adolescents — 80–82 cases, and adults — 450–460 cases. There is no doubt in significance of citrate role as an inhibitor of crystal formation, one of the main components of litholytic therapy and diagnostic factors, but this theme is insufficiently covered in modern Russian literature. The article provides an overview of published data on hypocitraturia problem as one of the main predictors of urolithiasis and nephrocalcinosis, especially in childhood; considers the possibility of using citrate as a diagnostic marker, and one of the main components of therapy. More detailed study of citrate metabolism regulation will allow to find new points of citrate practical use and contribute to the understanding of certain diseases pathogenic aspects.

Keywords: children, nephrocalcinosis, urolithiasis, hypocitraturia, citrate.

Quote: S.L. Morozov, V.V. Dlin, E.S. Vozdvizhenskaya. Clinical significance of hypocitraturia in children with nephrocalcinosis and urolithiasis. *Pediatrics*. 2016; 95 (5): 72–75.

Контактная информация:

Морозов Сергей Леонидович — научный сотрудник
отдела наследственных и приобретенных болезней
почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-21-92, E-mail: mser@list.ru

Статья поступила 4.04.16,
принята к печати 30.06.16.

Contact Information:

Morozov Sergey Leonidovich — Researcher
of Inherited and Acquired Kidneys Diseases
Department, Clinical Research Institute of Pediatrics
named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian
National Research Medical University

Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaia str., 2

Tel.: (495) 483-21-92, E-mail: mser@list.ru

Received on May 10, 2016,

submitted for publication on Jun. 30, 2016.

Актуальность проблемы изучения нефрокальциноза (НК) и уролитиаза (УЛ) у детей заключается в их высокой распространенности среди детского населения. Распространенность УЛ среди детского населения по России составляет около 19–20 случаев на 100 тыс населения, тогда как у подростков — 80–82 случая, а у взрослых — 450–460 случаев [1]. Распространенность НК среди детского населения не установлена, так как это гетерогенная группа заболеваний, включающая множество причин его возникновения. Кроме того, в ряде случаев развивающийся в детском возрасте НК клинически может проявиться во взрослом состоянии, в т.ч. и уже в стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

Настораживает тот факт, что в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости НК и УЛ. Так, в проведенном исследовании в США показано увеличение заболеваемости мочекаменной болезнью (МКБ) и НК более чем в 5 раз в течение последнего десятилетия, при этом наиболее распространенным метаболическим нарушением у обследуемых детей являлась гипоцитратурия — более чем в 52% случаев [2].

Актуальность проблемы, кроме высокой распространенности, еще обуславливают и серьезные осложнения, которые возникают у пациентов с НК и УЛ. Инфекция мочевой системы является самым частым осложнением. В большинстве случаев (98%) УЛ сопровождается калькулезным пиелонефритом, причем тяжелые формы инфекции отмечаются почти у каждого 2-го ребенка (49,3%), при этом у детей раннего возраста калькулезный пиелонефрит характеризуется выраженными диффузными морфологическими изменениями паренхимы почек [3]. По данным Х. Tang (2014), обструктивные нарушения почек при УЛ у детей встречаются в 30% случаев, что приводит к развитию гидронефроза, обструктивной нефропатии, при этом в 74% случаев обструктивные нарушения почек сопровождались олигоанурией [4].

Значимая роль цитрата, как ингибитора кристаллообразования, одного из основных компонентов литолитической терапии и фактора диагностики, недостаточно освещена в современной отечественной литературе, хотя и не вызывает сомнений. Гипоцитратурия считается одним из наиболее значимых факторов риска для развития УЛ и НК [5]. Основной эффект цитрата — хелатирование ионов кальция в моче, которое происходит при молярном соотношении 4:1, при этом цитрат создает сильные, но растворимые комплексы с кальцием, посредством этого эффективно уменьшая концентрацию Ca^{2+} в моче. Снижение Ca^{2+} в моче уменьшает скорость кристаллизации оксалата и фосфата кальция [5].

Присутствие гипоцитратурии при МКБ показано во многих исследованиях [6, 7]. По разным данным, у пациентов с нормальной суточной экскрецией кальция гипоцитратурия более чем

в 50% случаев приводит к возникновению кальциевого нефролитиаза, что объясняет высокий интерес исследователей к проблемам метаболизма цитрата и поиску новых схем использования цитрата в комплексной терапии НК и УЛ у детей [6, 7].

В норме цитрат фильтруется клубочками почек, а в проксимальных извитых канальцах его реабсорбция достигает 75% от исходного количества. Таким образом, экскреция цитрата в мочу относительно небольшая. Гипоцитратурия, вызванная такими вторичными причинами, как прием тиазидных диуретиков, ингибиторов карбоангидразы, дефицитом магния, приводит в основном к увеличению реабсорбции цитрата в проксимальных канальцах, снижая его количество в моче, тем не менее, в большинстве случаев гипоцитратурия носит идиопатический характер [8].

Важно помнить, что любая из причин, приводящих к метаболическому ацидозу, также вызывает гипоцитратурию, компенсаторно увеличивая реабсорбцию цитрата. В случае выраженного ацидоза происходит стимуляция цитратного носителя во внутренней митохондриальной мембране, что увеличивает поступление цитрата в митохондрии и уменьшает его количество в цитозоле. Депонирование цитрата внутри клетки определяет невозможность экскреции достаточного его количества в мочу, и, как следствие, провоцирует преципитацию солей. Возможность увеличения долевой экскреции цитрата открывается при более тщательном изучении обмена цитрата в митохондриях. Согласно исследованиям D.P. Simpson [9], достичь этого можно двумя путями: увеличением синтеза цитрата из предшественников в цикле Кребса, либо благодаря ингибированию метаболизма цитрата в митохондриях, путем введения малоната, малата и флюорцитрата. Полученные изменения в кислотно-основном состоянии достигались опосредованно — через изменение градиента pH на внутренней мембране митохондрий.

Транспортер, обеспечивающий реабсорбцию цитрата в почках (натрий-цитратный котранспортер), кодируется геном *SLC13A5*. Несмотря на то, что мутации в указанном гене до сих пор еще не описаны, его следует рассматривать в качестве возможной причины нефролитиаза и иметь в виду как возможную мишень для этиотропной терапии. Также имеются данные о роли переносчика NH_3 в реабсорбции цитрата, несмотря на то, что основной его задачей является сохранение бикарбоната [10]. Данный переносчик относится к группе из 9 (NH_1 – NH_9) натрий-водных обменников, которые в свою очередь принадлежат к суперсемейству одновалентных катионпротонных антипортеров. Область его экспрессии не ограничивается мембранами клеток проксимальных канальцев, а занимает и зону восходящего отдела петли Генле. Несмотря на более подробные знания

об указанном транспортере, данных об аномалиях у человека в гене, который его кодирует (*SLC9A3*), пока не описано.

Генетические аспекты чуть больше изучены в вопросе полиморфизма рецепторов витамина D. Так как метаболиты витамина D влияют на выработку цитрата и регулируют его реабсорбцию в почках, гипотеза о дефектах рецепторов витамина D (РВД) как причинного фактора в развитии гипоцитратурии представляется интересной. Группа ученых из Неаполя провела оценку аллельных вариантов РВД и уровня экскреции цитрата у больных с рецидивирующим течением нефролитиаза, что позволило установить связь между *BSMI* и *TaqI* аллелями РВД и идиопатической гипоцитратурий. У пациентов с гипоцитратурией из исследуемой группы данные аллели (в частности *bb* и *TT* генотипы) встречались статистически значимо чаще, чем у пациентов этой группы без гипоцитратурии и в группе контроля [11].

Результаты исследований нефролитиаза при первичном гиперпаратиреозе не показывают значимого отличия с точки зрения цитратурии, несмотря на возможно общие механизмы регуляции. К примеру, результаты анализа метаболических показателей мочи, проведенного M.D. Sorensen и соавт. [12], свидетельствуют об отсутствии значимых отличий в объеме суточной мочи, концентрации цитратов, оксалатов, мочевой кислоты, pH мочи, гиперсатурации мочи оксалатом кальция, фосфатом кальция, мочевой кислоты.

Исследование свойств цитрата как ингибитора кристаллообразования продолжается, несмотря на его признанную роль в данном процессе. В. Hess, S. Jordi и соавт. проводили оценку ингибирующей кристаллообразование способности цитрата в присутствии белка Тамма–Хорсфалла (БТХ). Этому белку в последнее время уделяется большое внимание в контексте изучения причин возникновения МКБ, так как считается, что он обладает способностью ингибировать кристаллизацию оксалатов в условиях *in vitro*, и при нарушении его синтеза или снижении активности происходит активация камнеобразования [13]. Тем не менее в случае с БТХ речь идет о различном действии в зависимости от количественного содержания сиаловых кислот в составе полипептида: сиалированный БТХ препятствует агрегации кристаллов оксалата кальция, в то время как белок с их дефицитом является ее промотором. Результаты, полученные В. Hess, S. Jordi и соавт. при изучении кристаллообразования в присутствии цитрата и двух видов БТХ, позволили сделать вывод, что именно цитрат определяет кинетику кристаллизации оксалата кальция и морфологию будущих кристаллов. Присутствие цитрата в растворе, содержащем нормальный БТХ, способствовало умножению их свойств и проявлялось в образовании наиболее мелких и неагрегированных между собой кристаллов оксалата кальция. При изучении

раствора, содержащего одновременно цитрат и БТХ с дефицитом сиаловых кислот, было получено большое количество сгруппированных небольших кристаллов, тем не менее, они не были агрегированы. Таким образом, ингибирующая агрегацию способность цитрата превысила камнеобразующие свойства БТХ.

С течением времени и накоплением знаний о метаболизме цитрата становится возможным более широкое его использование в сфере диагностики различных заболеваний. Основываясь на современных представлениях, M.E. Norman et al. [14] предложили использовать анализ уровня цитрата в моче в качестве скрининга в группе риска по почечному тубулярному ацидозу. Проведенное обследование трех семей, в которых прослеживалась высокая заболеваемость дистальным почечным тубулярным ацидозом, позволило заподозрить заболевание у 4 детей, ранее считавшихся здоровыми.

В настоящее время нельзя рассматривать гипоцитратурию как единственную причину развития НК, ее следует рассматривать как предиктор, который вызывает образование кальцитов на фоне определенных факторов: повреждение эпителия в результате ишемии, повреждение сосудов вследствие недостаточной или избыточной перфузии, наличие очага нефросклероза [15].

До настоящего времени не изучено влияние гипоцитратурии при наследственных заболеваниях почек, которые сопровождаются образованием единичных кальцитов, или медуллярным НК. Имеются единичные работы, показывающие влияние гипоцитратурии на образование кальцитов у детей с аутосомно-доминантной болезнью почек (АДПБП), где авторы демонстрируют влияние гипоцитратурии на развитие УЛ у детей с АДПБП [16].

Еще одна сфера применения цитрата – консервативная терапия урологических и нефрологических больных, что используется уже на протяжении более 40 лет [17]. Основным эффектом цитрата, лежащим в основе литолитической терапии, является способность сдвигать pH мочи в щелочную сторону, что создает условия для растворения уже сформированных кристаллов, в первую очередь уратов. Согласно многочисленным исследованиям по кристаллообразованию в организме человека, уровень кислотности мочи влияет на характер камнеобразования в значительной степени. Химический состав камней в большей степени зависит от pH мочи, чем от изначальной концентрации компонентов [18]. Таким образом, встречаемость фосфата кальция (апатита) практически во всех не только мочевых, но и зубных и слюнных камнях, обусловлена наиболее широким интервалом условий его образования. С. Strassner и А. Friesen [19] сообщают об исчезновении кандидурии у 16 из 18 пациентов-носителей постоянного катетера на фоне терапии цитратными смесями. Авторы связывают полученный результат именно с измене-

нием реакции мочи. Вторым не менее важным свойством, обосновывающим применение цитрата в терапии, является, как уже отмечалось ранее, ингибирование нуклеации и агрегации, преимущественно оксалатов кальция. Также описаны и такие свойства цитратов, как анти-септические, цитопротективные и метаболический эффект, однако, к сожалению, их анализ проведен на настоящий момент недостаточно тщательно, что не позволяет достоверно утверждать об их наличии.

Таким образом можно отметить широкие возможности применения цитрата как в качестве диагностического маркера, так и одного из основных компонентов терапии. Более углубленное изучение механизмов регуляции метаболизма цитрата позволит найти новые точки приложения практического использования цитрата, а также внесет вклад в понимание патогенетических аспектов некоторых заболеваний.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

1. Малкоц А.В. Дизметаболические нефропатии и мочекаменная болезнь. В кн.: Нефрология детского возраста: Практическое руководство по детским болезням. М.: Медпрактика-М. 2005; 6: 472–516.
2. Van Dervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *Urol.* 2007; 177 (6): 2300–2305.
3. Яцык С.П., Сенцова Т.Б., Фомин Д.К., Шарков С.М. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство, 2007: 176.
4. Tang X, Lieske JC. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2014; 23: 385–390.
5. Porowski T, Konstantynowicz J, Kazberuk A, et al. Correspondence between Ca^{2+} and calciuria, citrate level and pH of urine in pediatric urolithiasis. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28 (7): 1079–1084.
6. Дзеранов Н.К., Рапопорт Л.М. Литолитическая терапия: Практические рекомендации. М.: ООО «Информполиграф», 2011.
7. Вошула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Минск: ВЭВЭР, 2006.
8. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev. Urol.* 2009; 11: 134–144.
9. Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am. J. Physiol.* 1983; 244: F223–F234.
10. Bobulescu IA, Moe OW. Luminal $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ exchange in the proximal tubule. *Pflugers Arch.* 2009; 458 (1): 5–21.
11. Mossetti G, Vuotto P, Rendina D, Numis FG, Viceconti R, Giordano F, Cioffi M, Scopacasa F, Nunziata V. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and tubular citrate handling in calcium nephrolithiasis. *J. Intern. Med.* 2003; 253 (2): 194–200.
12. Sorensen MD, Duh Q, Grogan RH, Tran TC, Stoller ML. Differences in metabolic urinary abnormalities in stone forming and nonstone forming patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2012; 151 (3): 477–483.
13. Shiraga H, Min W, Vandusen WJ, Claiman MO, et al. Inhibition of calcium oxalate crystal growth in uropontin: Another member of the aspartic acid-rich superfamily. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1992; 89: 421.
14. Norman ME, Feldman NI, Cohn RM, et al. Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J. Pediatr.* 1978; 92: 394–400.
15. Jesse D. Le, Brian H. Eisner, Timothy Y. Tseng, Thomas Chi, Marshall L. Stoller. Laterality of nephrocalcinosis in kidney stone formers with severe hypocitraturia. *BJU Int.* 2011; 107 (1): 106–110.
16. Fatih Firinci, Alper Soylu, Belde Kasap Demir, Mehmet Turkmen, Salih Kavukcu. An 11-Year-Old Child with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Who Presented with Nephrolithiasis. Published online 2012 Apr 11. doi: 10.1155/2012/428749
17. Аляев Ю.Г., Кузьмичева Г.М., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Современные аспекты цитратной терапии у больных мочекаменной болезнью. *Врачебное сословие.* 2004; 4: 20–24.
18. Голованова О.А. Патогенное минералообразование в организме человека. *Известия Томского политехнического университета.* 2009; 315 (3): 51–56.
19. Strassner C, Friesen A. Therapy of candiduria by alkalization of urine. Oral treatment with potassium-sodium-hydrogen citrate. *Fortschr. Med.* 1995; 113 (25): 359–362.

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ 2016

Приглашаем принять участие



Москва, 23–25 ноября, Рэдиссон Славянская

IX Всероссийский образовательный конгресс
АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ
И НЕОНАТОЛОГИИ

Узнайте дополнительную информацию о мероприятиях

по тел.: +7 (495) 721-88-66 и на сайте: <http://www.mediexpo.ru/calendar/2016/all/>