

Първична хипероксалурия

М. Тахчиев, К. Нейков

Клиника по урология на УСБАЛО ЕАД, София

Primary hyperoxaluria

M. Tahchiev, K. Neykov

Department of Urology, National oncology hospital

РЕЗЮМЕ:

Първичната хипероксалурия (ПХ) може да доведе до образуването на конкременти в бъбреците. При свързването на оксалатът с калция в урината се получава калциев оксалат, който е и най-честата съставка в уроконкрементите.

Първичната хипероксалурия е група от редки генетични заболявания, причиняващи загуба на специфична ензимна активност. От своя страна това води до образуването на голямо количество оксалат.

Установени са 3 типа първична хипероксалурия.

Първи тип е най-честият, среща се при 80 процента от случаите. Води до терминална бъбречна недостатъчност още в детска възраст. Липсващият ензим е аланин-глиоксилат аминотрансфераза (AGT).

Тип 2 се среща значително по-рядко, с много по-благоприятна прогноза. Добавянето на пиридоксин към терапията подобрява резултатите. Липсващият ензим е глиоксилат редуктаза/хидроксипируват редуктаза (GRHPR).

Тип 3 се смята с благоприятна прогноза, дължи се на мутации в гена HOGA1, Рядко води до терминална бъбречна недостатъчност.

При диагностиката на ПХ се използват лабораторни изследвания, образна диагностика и генетични изследвания.

Лечението на ПХ се основава на диетичен режим, високи дози пиридоксин, магнезиево съдържащи препарати, гликозаминогликани. Революция в лечението бележат агентите за РНК интерференция. При пациенти с терминална хронична бъбречна недостатъчност се прибегва до диализа и се обсъжда вариант за чернодробнобъбречна трансплантация.

Ключови думи: първична хипероксалурия, уроконкременти, бъбречна недостатъчност, ензимна активност.

ВЪВЕДЕНИЕ

Хипероксалурията е повишената екскреция с урината на метаболитния краен продукт оксалат, което може да допринесе за образуването на камъни в бъбреците и други здравословни проблеми (1). Нормалното горно ниво на екскреция на оксалат в урината е 40 mg (440 μmol) за 24 часа. Мъжете имат малко по-висока нормална стойност (43 mg/d при мъжете срещу 32 mg/d при жените), но това се дължи предимно на

ABSTRACT:

Primary hyperoxaluria (PH) can lead to the formation of kidney stones. When oxalate binds to calcium in the urine, calcium oxalate is produced, which is the most common component of kidney stones. Primary hyperoxaluria is a group of rare genetic disorders causing loss of specific enzyme activity. In turn, this leads to the formation of a large amount of oxalate. 3 types of primary hyperoxaluria have been identified. The first type is the most common, occurring in 80 percent of cases. It leads to end-stage renal failure in childhood. The missing enzyme is alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT). Type 2 is significantly less common, with a much more favorable prognosis. Adding pyridoxine to therapy improves results. The missing enzyme is glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase (GRHPR). Type 3 is considered to have a favorable prognosis, due to mutations in the HOGA1 gene. It rarely leads to end-stage renal failure. In the diagnosis of PH, laboratory tests, imaging and genetic tests are used. The treatment of PH is based on dietary regimen, high doses of pyridoxine, magnesium-containing preparations, glycosaminoglycans. RNA interference agents have revolutionized treatment. In patients with end-stage chronic renal failure, dialysis is resorted to and an option for liver-kidney transplantation is discussed.

Keywords: primary hyperoxaluria, kidney stones, renal failure, enzyme activity.

по-големия телесен хабитус и по-големия среден размер на хранене, а не на някаква реална присъща метаболитна разлика. Отразявайки тези нормални стойности, обичайното определение за хипероксалурия е екскреция на оксалат в урината, която надвишава 40 mg/ден. Други автори определят дават алтернативно определение на хипероксалурията, което коригира разликите в размера, е 30 mg оксалат в урината за 24 часа на грам екскретиран креатинин.

• Етиологично 4-те основни вида хипероксалурия са следните (2, 3):

- Първична хипероксалурия (типове I, II и III);
- Ентерална хипероксалурия;
- Диетична хипероксалурия;
- Идиопатична или лека хипероксалурия.

Лечението зависи до известна степен от основната етиология и тежестта на хипероксалурията. Въпреки това, много лечения (напр. диетични мерки) могат да се използват във всеки случай на хипероксалурия и лечението могат да се комбинират за повишена ефикасност.

Производство и функция на оксалата.

Оксалатът е органична сол с химична формула C_2O_2 . При физиологични нива на рН оксалатът образува разтворима сол с натрий и калий; обаче, когато химически взаимодейства с калция, той произвежда неразтворим продукт, наречен калциев оксалат, който е най-често срещаното химично съединение, намиращо се в камъни в бъбреците. Оксалатът се абсорбира предимно от дебелото черво, но може да се абсорбира директно от всяка точка на чревния тракт. В допълнение, оксалатът се създава от ендогенни източници в черния дроб като част от метаболизма на гликолата. В бъбреците оксалатът се секретира в проксималния тубул чрез 2 отделни носителя, включващи обмен на натрий и хлорид. Оксалатът обикновено се произвежда в растенията, предимно в техните листа, ядки, плодове и кора. Количеството произведен оксалат зависи не само от конкретния сорт растение, но и от почвата и водните условия, в които расте. Като цяло растенията, които се отглеждат в полета с висока концентрация на калций в подпочвените води, имат по-високи концентрации на оксалат. Това е една от причините, поради която точното изчисляване на хранителния оксалат е трудно. Съдържанието на оксалат в рамките на един и същи растителен вид може да варира значително. Например, картофите съдържат нива на оксалат от 5,5-30 mg на 100 g, броколите имат нива от 0,3-13 mg на 100 g, а пшеничните трици имат нива от 58-524 mg на 100 g.

Растенията използват оксалат като поглъщател на калций. Всеки излишен калций, абсорбиран от растението от подпочвените води, се извлича от тъканната течност на растението от оксалата в листата, плодове, ядките или кората. В крайна сметка растението изхвърля тези структури. Когато хората ядат тези растителни продукти, те също поглъщат различно коли-

чество оксалат. Хранителните продукти от животински произход практически нямат съдържание на оксалати. Оксалатът участва в различни метаболитни и хомеостатични механизми при гъбички и бактерии и може да играе важна роля в различни аспекти на животинския метаболизъм, включително регулиране на митохондриалната активност, функция на щитовидната жлеза, глюконеогенеза и гликолиза. Интересното е, че оксалатът е открит за първи път при животни, когато овцете се разболяват, след като ядат растителност, за която по-късно се установява, че има високо съдържание на оксалат. При хората обаче изглежда, че оксалатът няма съществена полезна роля и действа като метаболитен краен продукт, подобно на пикочната киселина. Ако не беше високият афинитет на оксалата към калция и ниската разтворимост на калциевия оксалат, оксалатът и оксалатният метаболизъм не биха представлявали голям интерес. Оксалатът в урината е най-силният химичен стимулатор на образуването на камъни в бъбреците. Дневният прием на оксалат при хора обикновено е 80-120 mg/d; може да варира от 44-350 mg/d при индивиди, които се хранят с типична западна диета. Разтворимостта на оксалата при телесна температура е само приблизително 5 mg/L при рН 7,0.

Патофизиология и етиология

Високите нива на оксалат в организма могат да доведат до различни здравословни проблеми, особено до образуване на камъни в бъбреците. Четирите основни вида хипероксалурия - първична хипероксалурия, ентерална хипероксалурия, диетична хипероксалурия и идиопатична или лека хипероксалурия - са резултат от различни патофизиологични процеси.

Първична хипероксалурия

Първичната хипероксалурия е група от редки заболявания, дължащи се изключително на генетични дефекти, които причиняват загуба на специфична ензимна активност. При блокиране на нормалния метаболитен път алтернативният път, който води до производството на оксалат като краен продукт на глиоксилатния метаболизъм, става изключително активен, което води до изключително високо производство на оксалат (4). Установени са три вида първична хипероксалурия, като всеки от тях включва различен ензим. И трите типа се предават като автозомно-рецесивни признаци.

Хипероксалурия тип 1

Тип 1 се среща при 1 на 120 000 живородени деца и представлява 70-80 % от всички диагностицирани случаи на първична хипероксалурия, докато типове 2 и 3 се оценяват на около 10 % от случаите (5). При първична хипероксалурия тип 1 липсващият ензим е аланин-глиоксилат аминотрансфераза (AGT), която обикновено се намира само в чернодробните пероксизоми. Този ензим е необходим за детоксикацията на глиоксилата (6). Когато AGT липсва, производството на оксалат се покачва (2). Пиридоксинът (витамин В6) е кофактор в този химичен път, който обикновено превръща глиоксидовата киселина (C₂H₂O₃) в глицин (7). Когато пътят е блокиран поради недостиг или липса на AGT, резултатът е високо ниво на гликолова и оксалова киселина, които лесно се превръщат в оксалат. Оксалатът, който е разтворим, се комплексира с калция и образува калциев оксалат, който е неразтворим. Калциевият оксалат кристализира и причинява нефрокалциноза и в крайна сметка развитие на бъбречно заболяване в краен стадий, обикновено в детска възраст.

Хипероксалурия тип 2

При първична хипероксалурия тип 2 липсващият ензим е глиоксилат редуктаза/хидроксипируват редуктаза (GRHPR), който може да бъде открит в левкоцитни препарати. Този дефицит подпомага превръщането на глиоксилат в оксалат (6, 8). Прегледът на най-голямата кохорта пациенти (n=101) от регистъра OxalEurope установи, че средната възраст при първия симптом е 3,2 години; възрастта при поставяне на диагнозата за индексните случаи е 8,0 години. При повечето пациенти (82,8 %) е установена уролитиоза (9). Смята се, че тип 2 има по-благоприятна прогноза от тип 1. Приблизително 25-50% от индивидите с тип 2 прогресират до бъбречна недостатъчност (9, 10). Добавянето на пиридоксин, което може да е от полза за някои пациенти с първична хипероксалурия тип 1, обикновено не е ефективно при пациенти с първична хипероксалурия тип 2.

Хипероксалурия тип 3

Първичната хипероксалурия тип 3 се дължи на мутации в гена HOGA1 (предишен DHDP5L) (12, 13). Изследванията подкрепят механизма на загуба на функция, което води до натрупване на 4-хидрокси-2-оксоглутарат и/или неговите метаболити в митохондриите с

последващо изтичане в цитозола, където може да се превърне в глиоксилат (14). Тип 3 е докладван като възможна причина при пациенти с идиопатични калциево-оксалатни камъни (14). Началото на симптомите настъпва в по-млада възраст, отколкото при типове 1 и 2, но спадът на бъбречната функция е по-бавен; при 5,4-13,9 % от пациентите е установена прогресия до хронично бъбречно заболяване в трети или по-лош стадий, като рядко се съобщава за терминален стадий на бъбречно заболяване (12-18).

Епидемиология

Хипероксалурията (прекомерно количество оксалати в урината) е често срещана аномалия при пациенти с калциево-оксалатни камъни в бъбреците. Известна степен на прекомерен оксалат в урината се установява при 20-30 % от всички пациенти с рецидивиращи калциево-оксалатни камъни. Приблизително 30 милиона души в Съединените щати имат бъбречнокаменна болест, а всяка година се появяват 1,2 милиона нови случая. Най-често срещаният вид бъбречен камък е калциевият оксалат. Въпреки че хиперкалциурията може да е по-често срещаният метаболитен проблем, излишъкът на уринарен оксалат е много по-силен стимулатор за образуване на камъни в урината, отколкото излишъкът на уринарен калций. Хипероксалурията изглежда е по-голям проблем в по-развитите страни. В Япония нарастващата честота на калциево-оксалатна каменна болест вероятно е съпътствана от постепенни промени в тенденциите в храненето. С увеличаването на консумацията на животински протеини и мазнини сред японското население са се увеличили и абсорбцията на оксалати, оксалурията и калциево-оксалатната каменна болест. Повишеното съдържание на мазнини в диетата позволява да се увеличи комплексобразуването на калция, като мастните киселини причиняват лека форма на ентерална хипероксалурия. Първичната хипероксалурия е по-често срещана сред мюсюлманите. Камъните в бъбреците се срещат по-често при белите, отколкото при чернокожите. Това е добре установено и се смята, че се дължи предимно на разликата в средния социално-икономически статус и влиянието на хранителния режим. Не са открити значителни разлики в средните нива на екскреция или концентрация на оксалат в урината между гериатрични и по-млади кохорти от лица с калциево-оксалатни камъни (19, 20). Първичната хипероксалурия се проявява предимно

като педиатрично заболяване, но се наблюдава и начало при възрастни. Средната възраст за поява на симптомите при първичната хипероксалурия е следната (21):

- Тип 1: 5,2 години (диапазон 0,1-53 години);
- Тип 2: 7,4 години (диапазон 0,6-42 години);
- Тип 3: 2,6 години (диапазон 0,3-31 години).

Камъните в бъбреците се срещат 3 пъти по-често при мъжете, отколкото при жените, но причината за тази разлика не винаги е ясна. Различните референтни диапазони на няколко уринарни метаболита (напр. пикочна киселина, калций, оксалат) илюстрират трудностите при определянето на действителната причина за камъните при различните популации. Не е известно дали различните стойности са резултат от разлики в метаболизма, свързани с въздействието на половите хормони, или са случайни за известните разлики в хранителния прием и телесното тегло (22).

Фактът, че камъните в бъбреците са еднакво разпространени сред мъжете и жените в детска възраст и във възрастовата група след менопаузата, предполага, че женските полови хормони могат да играят известна защитна роля (23). Редица проучвания го доказват това твърдение (24-27). Powell et al. разглеждат въпроса за затлъстяването, свързано с образуването на камъни в бъбреците, въз основа на голяма национална база данни (27) и установяват, че като цяло жените със затлъстяване, които имат камъни, обикновено са изложени на малко по-висок риск, отколкото жените без затлъстяване, които имат камъни. При мъжете обаче се наблюдава малка, ако изобщо има такава разлика.

Жените имат по-висок процент на отговор към терапията с пиридоксин при леки и умерени нарушения на хипероксалурията, отколкото мъжете. Причината за това несъответствие е неясна.

Средната концентрация на гликозаминогликани в урината е по-ниска при мъжете с камъни, отколкото при жените с камъни; това може да играе роля за разликата в степента на образуване на камъни между половете.

Прогноза

Последиците от хипероксалурията, както и от всички форми на каменна болест, са свързани с образуването на камъни и последващото увреждане на пикочните пътища. Те могат да включват болка, бъбречна обструкция, уросепсис, остро бъбречно увреж-

дане, хронично бъбречно заболяване и дори смърт. По-специално първичната хипероксалурия се свързва с най-сериозни последици за здравето. Приблизително половината от пациентите, диагностицирани с това заболяване, развиват краен стадий на бъбречно заболяване, а смъртността, особено при кърмачетата, е висока (> 50 %)(28). Без лечение прогнозата за тези пациенти е лоша. Хронично бъбречно заболяване се развива при 50% от пациентите с първична хипероксалурия до 15-годишна възраст и при 80% до 30-годишна възраст. Нормалната диализа при уремия не може да отстрани достатъчно серумен оксалат, за да предпази бъбреците и другите органи от широко разпространено отлагане на калциев оксалат (т.е. оксалоза) и образуване на калциево-оксалатни камъни. Прогнозата на пациентите с първична хипероксалурия зависи от ранното лечение и овладяване на хипероксалурията и свързаното с нея влошаване на бъбречните функции. Ако медикаментозното лечение не може да помогне на пациента да поддържа нормално ниво на оксалатите, може да се развие нефрокалциноза с последваща бъбречна недостатъчност. В тази ситуация за излекуване е необходима комбинирана чернодробно-бъбречна трансплантация (29,30).

Клинични картина

Средната възраст за поява на първоначалните симптоми, свързани с хипероксалурия, е 5 години. Оксалатни отлагания могат да се появят и в други органи (напр. кости, стави, очи, сърце). По-специално, костите обикновено са основното хранилище на излишния оксалат при лица с първична хипероксалурия. При здрави хора нивата на оксалат в костите са незначителни. Отлагането на оксалати в скелета има тенденция да увеличава костната резорбция и да намалява активността на остеобластите. Тъй като симптомите се появяват сравнително късно и са свързани със сериозни усложнения, всички педиатрични пациенти, които имат камъни, трябва да бъдат изследвани за хипероксалурия. Откриването на това състояние при братя и сестри може да позволи по-ранно изследване, откриване, диагностициране и превантивна терапия. Скринингът за хипероксалурия е показан и при възрастни пациенти с повтарящи се камъни в бъбреците (31). При първичната хипероксалурия екскрецията на оксалати в урината обикновено е повече от 100 mg/d. Първичната хипероксалурия може да доведе до бър-

речна недостатъчност вследствие на нефрокалциноза. В миналото обикновено се е използвала чернодробна биопсия, за да се установи ензимният дефект при различните видове първична хипероксалурия; с все по-ниската цена и подобрената чувствителност на молекулярно-генетичните тестове обаче необходимостта от чернодробна биопсия значително намалена (5). Всички форми на хипероксалурия се свързват с рецидивираща уролитиаза.

Лабораторни изследвания

Вземане на 24-часова урина и изследване на общия креатинин (т.е. за определяне на адекватността на събирането) и други химични компоненти на урината, които могат да доведат до образуване на камъни, като оксалат, калций, пикочна киселина, натрий, фосфат и общ обем на урината. Добре е да се направи изследване за инхибитори на образуването на камъни, като калий, цитрат и магнезий. Оценява се общия обем на урината и рН, за да определите приноса на дехидратацията или рН за тенденцията към кристализация. Всички основни рискови фактори в урината (напр. калций, оксалат, цитрат, пикочна киселина, общ обем, натрий, фосфат) трябва периодично да се преоценяват с 24-часово събиране на урина, за да се проследи ефикасността на лечението, да се идентифицират нови рискови фактори за метаболизма на бъбречните камъни и да се проследи спазването на изискванията от страна на пациента. Изследването се повтаря на всеки 2-3 месеца, докато се използват различни планове за лечение, докато се достигнат приемливи нива на химичния състав на урината или се въведе максимална терапия. След това обикновено е достатъчно повторното тестване на всеки 1-2 години в зависимост от клиничната ситуация. Цялостният успех на всяка програма за превантивна терапия на камъни зависи от спазването на дългосрочната превантивна терапия от страна на отделния пациент и от непрекъснатото поддържане на адекватен обем на урината. Препоръчително е изследване на серумните нива на креатинина за оценка на бъбречната функция. Серумните нива на калция могат да бъдат полезни за разграничаване на хиперкалциемията от хиперпаратиреоидизма. Тестовите за измерване на плазмените нива на оксалати са вече достъпни в търговската мрежа, така че сега трябва да се измерват както плазмените, така и уринните оксалати, тъй като кръвните тестове могат да покажат повишени нива.

Компютърна томография

Няма специфични образни изследвания, които да помагат за идентифициране на хипероксалурия, но калциево-оксалатната нефролитиаза може лесно да се диагностицира. Компютърната томография (КТ), по-конкретно спиралната КТ без интравенозен контраст, бързо измества интравенозната пиелография (ИВП) като предпочитан метод за оценка на пациенти с остра болка в хълбока, при които може да има камък в урината. Компютърната томография е по-бърза, изисква по-малко усилия, не изисква потенциално опасен интравенозен контраст и предоставя полезна информация за алтернативите в диференциалната диагноза. Камъните от пикочна киселина се виждат ясно при компютърна томография, но камъните, направени от лекарства с инхибитори на протеазата, не се виждат. Ако е необходимо, може да се използва селективно интравенозен контраст за изясняване на диагнозата. Ограниченията на компютърната томография включват по-висока цена, невъзможност за оценка на бъбречната функция и невъзможност за диагностициране на ренгенонегативните камъни. Компютърната томография не може да се използва при бременни жени, тъй като е свързана с по-значително рентгеново облъчване. Освен това малък дистален уретерален камък при пациент с множество тазови калцификати и минимална хидронефроза може да бъде почти невъзможно да се идентифицира само с компютърна томография.

Интравенозна пиелография (ИВП)

Изображенията от ИВП предлагат най-добрата карта на анатомията на горните пикочни пътища и уретерите. Те могат лесно да разкрият точното местоположение на камъните в пикочните пътища. Те също така предоставят ценна информация за относителната бъбречна функция, която компютърната томография и ултразвукът изследване не могат да предложат. Всички анатомични аномалии, свързани с потока на урината, могат по-лесно да бъдат разкрити с ИВП, а цената му често е по-ниска от тази на компютърната томография. Недостатъците на ИВП включват възможна нефротоксичност и алергия към инжектирания контрастен агент. По принцип ИВП не може да се извършва безопасно при пациенти, чието ниво на серумния креатинин е по-високо от 2 mg/dl, а за извършването на ИВП е необходимо повече време, отколкото за компютърна томография. ИВП предоставя само много ограничена

информация относно други потенциални диагнози, които могат да имитират остра бъбречна колика, като например аневризма на абдоминалната аорта, която се визуализира много по-лесно при компютърна томография. При бременни пациентки могат да се извършват ограничени изследвания с ИВП, но те трябва да бъдат сведени до минимум, доколкото е възможно.

Ултразвук на бъбреците и рентгенография на БУМ

Когато се използват в комбинация, ултразвукът на бъбреците и рентгенографията на БУМ могат да бъдат полезни средства за първоначален скрининг на хидронефроза и уролитиаза. Ултрасонографията е основният диагностичен инструмент при бременни пациентки с предполагаем бъбречен или уретерален камък.

Диетичен режим

Излишъкът от храни, съдържащи оксалати (напр. спанак, ядки, ревен, продукти от червена боровинка), може да причини хипероксалурия. Излишъкът от витамин С в храната също може да увеличи абсорбцията и екскрецията на оксалати, въпреки че степента и значението на витамин С за развитието на калциево-оксалатна каменна болест са донякъде спорни (7). Важно е да се оцени приема на течности през устата, за да се изключи дехидратацията като компонент на хипероксалурията. Приемът на течности трябва да е достатъчен, за да се генерират 2000 мл или повече урина на ден. Известно е, че приемът на високо съдържание на протеини (месо) е значителен рисков фактор за калциево-оксалатна болест поради ефекта му върху уринарния калций и пикочната киселина. В допълнение към въздействието си върху нивата на калций и пикочна киселина в урината, прекомерният прием на месни протеини може да увеличи отделянето на оксалат в урината (32).

Лечение на първичната хипероксалурия

Пациентите с първична хипероксалурия обикновено имат ниво на оксалат в урината над 100 mg/d. Необходимо е ранно медикаментозно лечение, за да се намали нивото на оксалатите и да се предотврати влошаването на бъбречната функция. За окончателното излекуване често се налага ранна чернодробно-бъбречна трансплантация (33). Въпреки това процентът на преживяемост и интактност на органите при пациенти,

които се подлагат на лечение за хипероксалурия тип I, е по-нисък от този при пациенти с трансплантация като цяло (34-36). Ограниченията в диетата по отношение на оксалатите не носят съществена полза при този тип хипероксалурийно заболяване. Новите и бъдещи методи на лечение, които се проучват, включват добавяне на пробиотици, (37) шаперони и трансплантация на хепатоцитни клетки, както и рекомбинантна генна терапия за заместване на ензима (38).

Високи дози пиридоксин (витамин В6)

Известно е, че недостигът на пиридоксин увеличава екскрецията на оксалати в урината. Високите дози пиридоксин могат да намалят производството на оксалат чрез засилване на преобразуването на глиоксилат в глицин, като по този начин се намалява наличният субстрат за метаболизъм до оксалат (6). При някои пациенти може да се постигне нормално ниво на оксалат в урината (< 40 mg/d)(39). Лечението на резистентна на пиридоксин първична хипероксалурия често включва комбинации от всички налични терапии и в крайна сметка може да доведе до трансплантация на бъбрек и черен дроб (40).

Ортофосфат

Ортофосфат, в комбинация с пиридоксин, се използва ефективно при лечението на първична хипероксалурия. Фосфатът увеличава пирофосфата в урината и се комплексира с калция, като по този начин намалява нивото на калция в урината, докато пиридоксинът намалява екскрецията на оксалат в урината. Терапията с фосфати не трябва да се използва при пациенти с хронично бъбречно заболяване (41).

Магнезий

Използват се добавки с магнезий под формата на магнезиев хидроксид и магнезиев оксид. Магнезият може да се комплексира с оксалат в червения тракт, като намалява нивото на наличния свободен оксалат и пренасищането на калциев оксалат в урината. Той не влияе пряко върху повишеното ендогенно производство на оксалат (42, 43)]. когато се използва в комбинация с пиридоксин, се наблюдава значително намаляване на нивата на оксалат в урината.

Увеличаване на обема на урината

Увеличаването на обема на урината е от съществено

но значение. Оптимален 24-часов обем на урината е 3-4 л. Голямата диуреза подобрява последиците от тежката хипероксалурия. Увеличаването на обема на урината обикновено изисква многократни нощни прекъсвания на съня за допълнителна консумация на вода. Доказано е, че тиазидите намаляват донякъде екскрецията на оксалати в урината, вероятно чрез намаляване на чревния оксалатен транспорт. Други фактори, които могат да допринесат за образуването на камъни, като цитрат и пикочна киселина в урината, трябва да бъдат оптимизирани.

Гликозаминогликани (пентосан полисулфат)

Добавянето на гликозаминогликани може да помогне за намаляване на кристализацията на калциев оксалат и образуването на камъни чрез намаляване на агрегацията на кристалите. Освен това може да намали чревния транспорт на оксалати и отделянето на оксалати с урината (44).

Агенти за РНК интерференция

Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) е одобрила следните агенти за РНК интерференция за лечение на първична хипероксалурия тип 1: - Nedosiran (Rivfloza) - Lumasiran (Oxlumo). Като към момента само Oxlumo е одобрен в Европа.

Nedosiran е показан за понижаване на нивата на оксалатите в урината при пациенти на възраст 9 години и повече с първична хипероксалурия тип 1, които имат относително запазена бъбречна функция. Nedosiran е двойноверижна малка интерферираща рибонуклеинова киселина (siRNA), конюгирана с аминокзахарни остатъци GalNAc. След прилагане, GalNAc-конюгираните захари се свързват с азиалогликопротеиновите рецептори (ASGPR), за да доставят nedosiran до хепатоцитите. След това той намалява нивата на чернодробната лактатдеhidрогеназа (LDH) чрез разграждане на LDH месинджър РНК (mRNA) в хепатоцитите посредством РНК интерференция. FDA е одобрила nedosiran през октомври 2023 г. въз основа на проучването PNYOX 2 от фаза 2 и междинните данни от текущото проучване за разширяване на фаза 3 PNYOX 3. (45).

Lumasiran е показан за понижаване на нивата на оксалатите в урината при педиатрични и възрастни пациенти с първична хипероксалурия тип 1. Lumasiran е агент за РНК интерференция (РНКи), който е насочен към хидроксикиселинната оксидаза (HAO1), която след

това намалява нивата на ензима гликолат оксидаза (GO). Намалените нива на GO намаляват количеството на наличния глиоксилат, субстрат за производството на оксалат (46). FDA одобрява лумасиран през 2020 г. въз основа на проучванията ILLUMINATE-A и ILLUMINATE-B.

Интензивна диализа

При пациенти с първична хипероксалурия и значителна бъбречна недостатъчност е необходима интензивна диализа, за да се сведе до минимум серумното ниво на оксалат и да се намалят телесните запаси от оксалат. Стандартният режим на диализа при обикновена уремия не е адекватен за отстраняване на достатъчно оксалат, за да се предотврати образуването на камъни или други системни ефекти на оксалозата при тежки хипероксалурични състояния, свързани с бъбречна недостатъчност. Необходими са ежедневни сеанси на хемодиализа с продължителност 6-8 часа на ден, което е значително повече диализа, отколкото е необходима на типичния пациент с терминален стадий на бъбречно заболяване(47). Отстраняването на нативните бъбреци често се препоръчва по време на бъбречна трансплантация, тъй като същите често имат значителни увреждания и остатъчни камъни, което ги прави особено податливи на повтарящи се инфекции и обструкция.

Хирургично лечение

Хирургичните интервенции, които могат да бъдат показани, включват литотрипсия и бъбречно-чернодробна трансплантация. Принципите на хирургично лечение при пациенти с камъни, които имат и хипероксалурия, не се различават от принципите на лечение при други пациенти с уролитиаза. При тези пациенти се образуват калциево-оксалатни камъни, които могат да бъдат монохидратни или дихидратни по природа. Калциево-оксалатните монохидратни камъни са един от най-трудните видове камъни за фрагментиране с настоящите методи на литотрипсия и може да изискват многократно лечение в зависимост от размера и местоположението. Екстракорпоралната литотрипсия с ударни вълни може да се използва за лечение на бъбречни и уретерални камъни. Интракорпоралната литотрипсия, използваща електрохидравлични, пневматични, ултразвукови и холмиеви лазерни методи, може да бъде успешна при лечението на уретерални и големи бъбречни камъни. В тези случаи е необходим

уретероскопски или перкутанен достъп.

Бъбречно-чернодробна трансплантация

При млади пациенти с първична хипероксалурия може да се развие хронично бъбречно заболяване вследствие на нефрокалциноза. Само бъбречната трансплантация е свързана с рецидивиращо образуване на камъни, което се дължи на персистирането на абнормния глиоксилатен метаболизъм в черния дроб. Поради това е необходима комбинирана бъбречно-чернодробна трансплантация, която трябва да се извърши възможно най-рано, за да се постигне излекуване. При подбрани пациенти ранната чернодробна трансплантация преди развитието на явна бъбречна недостатъчност може да запази нативните бъбреци, като по този начин се избегне трансплантацията на бъбрек (30). По принцип трансплантация се обмисля, когато скоростта на гломерулна филтрация (GFR) спадне под 25 ml/min/1,73 m² (48). Само трансплантацията на бъбрек е недостатъчна, тъй като не се коригира чернодробният дефект, причиняващ хипероксалурия.

БИБЛИОГРАФИЯ.

1. Shah A, Leslie SW, Ramakrishnan S. Hyperoxaluria. 2023 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558987/>
2. Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 1999 Jun. 55(6):2533-47.
3. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009 Jun. 75(12):1264-71.
4. Mukhin VN, Khomiakov KA. [Phenogenetics of offspring and their ancestors]. *Tsitol Genet.* 2003 Jul-Aug. 37(4):54-6.
5. Primary Hyperoxaluria. National Organization for Rare Disorders. Available at <https://rarediseases.org/rare-diseases/primary-hyperoxaluria/>. Accessed: August 20, 2021.
6. Holmes RP, Assimos DG. Glyoxylate synthesis, and its modulation and influence on oxalate synthesis. *J Urol.* 1998 Nov. 160(5):1617-24.
7. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Apr. 10(4):840-5.
8. Rumsby G, Hulton S-A. Primary Hyperoxaluria Type 2. GeneReviews. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2692/>. December 21, 2017; Accessed: August 20, 2021.
9. Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, Erger F, Groothoff JW, Beck BB, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int.* 2019 Dec. 96 (6):1389-1399.
10. Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, Erger F, Groothoff JW, Beck BB, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int.* 2019 Dec. 96 (6):1389-1399.
11. Weigert A, Martin-Higueras C, Hoppe B. Novel therapeutic approaches in primary hyperoxaluria. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018 Dec. 23 (4):349-357.
12. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, et al. Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet.* 2010 Sep 10. 87(3):392-9.
13. Belostotsky R, Pitt JJ, Frishberg Y. Primary hyperoxaluria type III—a model for studying perturbations in glyoxylate metabolism. *J Mol Med (Berl).* 2012 Dec. 90(12):1497-504.
14. Monico CG, Rossetti S, Belostotsky R, Cogal AG, Herges RM, Seide BM, et al. Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHDPSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep. 6(9):2289-95.
15. Beck BB, Baasner A, Buescher A, Habbig S, Reintjes N, Kemper MJ, et al. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet.* 2013 Feb. 21(2):162-72.
16. Milliner DS, Harris PC, Lieske JC, Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. Primary Hyperoxaluria Type 3. 1993.
17. Singh P, Viehman JK, Mehta RA, Cogal AG, Hasadsri L, Oglesbee D, et al. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison to types 1 and 2: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Feb 5.
18. Martin-Higueras C, Garrelfs SF, Groothoff JW, Jacob DE, Mochhala SH, Bacchetta J, et al. A report from the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry on a large cohort of patients with primary hyperoxaluria type 3. *Kidney Int.* 2021 Apr 16.
19. Gentle DL, Stoller ML, Bruce JE, Leslie SW. Geriatric urolithiasis. *J Urol.* 1997 Dec. 158(6):2221-4.
20. Goldfarb DS, Parks JH, Coe FL. Renal stone disease in older adults. *Clin Geriatr Med.* 1998 May. 14(2):367-81.
21. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct. 26 (10):2559-70.
22. Clifford-Mobley O, Hewitt L, Rumsby G. Simultaneous analysis of urinary metabolites for preliminary identification of primary hyperoxaluria. *Ann Clin Biochem.* 2015 Sep 4.
23. Iguchi M, Takamura C, Umekawa T, Kurita T, Kohri K. Inhibitory effects of female sex hormones on urinary stone formation in rats. *Kidney Int.* 1999 Aug. 56(2):479-85.
24. Fan J, Chandhoke PS, Grampsas SA. Role of sex hormones in

- experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Nov. 10 Suppl 14:S376-80.
25. Lee YH, Huang WC, Chiang H, Chen MT, Huang JK, Chang LS. Determinant role of testosterone in the pathogenesis of urolithiasis in rats. *J Urol.* 1992 Apr. 147(4):1134-8.
26. Fan J, Glass MA, Chandhoke PS. Effect of castration and finasteride on urinary oxalate excretion in male rats. *Urol Res.* 1998. 26(1):71-5.
27. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, Kane C, Gentle DL, Bruce JE, et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology.* 2000 Jun. 55(6):825-30.
28. Hoppe B, Kemper MJ, Bökenkamp A, Portale AA, Cohn RA, Langman CB. Plasma calcium oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1999 Jul. 56(1):268-74.
29. Kemper MJ. Concurrent or sequential liver and kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant.* 2005 Dec. 9(6):693-6.
30. Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, Vaismann I, Rogiers X, Broelsch CE, et al. Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant.* 2000 Aug. 4(3):177-81.
31. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013 Oct. 28(10):1923-42.
32. Nguyen QV, Kälin A, Drouve U, Casez JP, Jaeger P. Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. *Kidney Int.* 2001 Jun. 59(6):2273-81.
33. Kotb MA, Hamza AF, Abd El Kader H, El Monayeri M, Mosallam DS, Ali N, et al. Combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type I in children: Single Center Experience. *Pediatr Transplant.* 2018 Nov 26. e13313.
34. Cochat P, Basmaison O. Current approaches to the management of primary hyperoxaluria. *Arch Dis Child.* 2000 Jun. 82(6):470-3.
35. Milliner D. Treatment of the primary hyperoxalurias: a new chapter. *Kidney Int.* 2006 Oct. 70(7):1198-200.
36. Pais VM Jr, Assimos DG. Pitfalls in the management of patients with primary hyperoxaluria: a urologist's perspective. *Urol Res.* 2005 Nov. 33(5):390-3.
37. Lieske JC, Goldfarb DS, De Simone C, Regnier C. Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2005 Sep. 68(3):1244-9.
38. Straub M, Hautmann RE, Hesse A, Rinnab L. [Calcium oxalate stones and hyperoxaluria. What is certain? What is new?]. *Urologe A.* 2005 Nov. 44(11):1315-23.
39. Mitwalli A, Ayiomamitis A, Grass L, Oreopoulos DG. Control of hyperoxaluria with large doses of pyridoxine in patients with kidney stones. *Int Urol Nephrol.* 1988. 20(4):353-9.
40. Rattan V, Sidhu H, Vaidyanathan S, Thind SK, Nath R. Effect of combined supplementation of magnesium oxide and pyridoxine in calcium-oxalate stone formers. *Urol Res.* 1994. 22(3):161-5.
41. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 1994 Dec 8. 331(23):1553-8.
42. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 1994 Dec 8. 331(23):1553-8.
43. Su CJ, Shevock PN, Khan SR, Hackett RL. Effect of magnesium on calcium oxalate urolithiasis. *J Urol.* 1991 May. 145(5):1092-5.
44. Erturk E, Kiernan M, Schoen SR. Clinical association with urinary glycosaminoglycans and urolithiasis. *Urology.* 2002 Apr. 59(4):495-9.
45. Baum MA, Langman C, Cochat P, and the, PHYOX2 study investigators. PHYOX2: a pivotal randomized study of nedosiran in primary hyperoxaluria type 1 or 2. *Kidney Int.* 2023 Jan. 103(1):207-217.
46. Garrelfs SF, et al; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1. 384(13):1216-1226.
47. Bobrowski AE, Langman CB. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: current therapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2006 Oct. 7(14):1887-96.
48. Moreira DM, Friedlander JI, Hartman C, Gershman B, Smith AD, Okeke Z. Association of estimated glomerular filtration rate with 24-h urinalysis and stone composition. *Urolithiasis.* 2015 Nov 16.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Методи Тахчиев
Клиника по урология на УСБАЛО ЕАД, София
E-mail: mtahchiev@mail.bg,
Тел.: 0879197157

Address for correspondence:

Dr. Metodi Tahchiev,
Department of Urology, National oncology hospital;
mail: mtahchiev@mail.bg,
Tel.: 0879197157

Метаболитната хирургия като лечение за метаболитен синдром - литературен обзор и клиничен случай.

К. Терзиева, М. Калинкова

Отделение по Ендокринология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ
Токуда, София

K. Terzieva, M. Kalinkova

Department of Endocrinology, Acibadem City Clinic, Tokuda University
Hospital, Sofia

Metabolic surgery as a treatment for metabolic syndrome - a literature review and a clinical case.

РЕЗЮМЕ

Обезитетът е пандемия, която продължава да се разпространява в крачка с развитието на модерния свят. Фармацевтичната терапия непрекъснато се оптимизира с цел да помогне на тази група пациенти да постигнат значителни и постоянни резултати в редуцията на тегло, но често се оказва недостатъчна за изброените цели. Хирургията за намаляването на теглото, още наричана бариатрична хирургия, е опция за лечение на затлъстяването още от 50-те години на миналия век. През дългата си история, тя еволюира от оперативни интервенции с висок морбидитет и смъртност, към такава с похвално висока безопасност, въпреки високо-рисквата група на пациентите, преминаващи през тези гастро-интестинални процедури. Това изложение включва исторически преглед на видовете хирургични техники, обсъжда необходимостта от пластична хирургия след бариатрична интервенция и представя клиничен случай на пациент от нашата клинична практика, при когото са осъществени и двете.

Ключови думи: Метаболитна бариатрична хирургия, обезитет, захарен диабет тип 2, метаболитен синдром, пластична хирургия.

ВЪВЕДЕНИЕ

През десетилетията бариатричната хирургия демонстрира успешна и стабилна редукция на тегло при пациенти, подложени на тези процедури (1). В допълнение, положителното ѝ влияние върху редица метаболитни заболявания като захарен диабет тип 2, хиперлипидемията и т.н. в степен, независима от редуцията на тегло, дава основание за по-добра дефиниция да се въведе терминът метаболитна бариатрична хирургия (МБХ). МБХ все още се прилага при по-тесен

ABSTRACT

Obesity is a pandemic that continues to spread as the world continues to modernize. Medical therapy is frequently utilized to help obese patients with weight reduction but is often insufficient for achieving meaningful and sustainable results.

Weight loss surgery, also referred to as bariatric surgery, has been an option for treatment since the 1950's. Throughout its long history, it has evolved from an era of high morbidity and mortality to one of laudable safety despite the high-risk nature of the patients undergoing these major gastrointestinal procedures.

This article includes a history review of the different types of surgical techniques, discusses the need for plastic surgery after bariatric interventions and introduces a clinical case from our practice, in which the two procedures were applied.

спектър от пациенти, покриващи строги критерии (2,3), но се доказва като най-ефективната интервенция за подсигуряване на значителна загуба на тегло и подобрение на свързаните с нея коморбидности (4,5). МБХ се е развила значително след създаването ѝ през 1952г. с първата тънкоочревна резекция с анастомоза (6). Към днешна дата е най-успешната терапевтична опция за борбата със затлъстяването и свързаните с него заболявания (4,5,7,8) и е претърпяла драматично нарастване в броя на проведените процедури - от ок.