

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>



Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы)

Симанов Р.Н.^{1,2}, Барышева О.Ю.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (пр. Ленина, д. 33, Республика Карелия, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

²ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» (ул. Пирогова, д. 3, Республика Карелия, г. Петрозаводск, 185019, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: провести анализ и синтез отечественной и зарубежной литературы, ознакомиться с понятием оксалурии, ее видами, транспортными механизмами переноса оксалатов в кишечнике и взаимосвязью гипероксалурии с воспалительными заболеваниями кишечника для выявления возможных вариантов терапевтического воздействия на механизмы развития данных патологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: обзор литературы основан на данных системы интернет, включающих в себя библиографические справочники, книги, журналы и оригинальные статьи.

Использованные для написания статьи источники литературы максимально полно отражают всю суть описываемой проблемы и могут быть полезны как практикующим врачам, так и студентам медицинских ВУЗов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: желудочно-кишечный тракт (далее — ЖКТ) за счет эпителиального транспорта оксалатов играет исключительную роль в гомеостазе оксалатов и гипероксалурии. Метаболизм пищевого оксалата и образование эндогенного оксалата, его секреция, всасывание, транспорт и биодegradация кишечной микрофлорой могут влиять на выведение этого соединения почками. Знание взаимосвязанных отношений оси «кишечник-почки», механизмов транспорта, переноса и биодegradации оксалатов, особенно при воспалительных заболеваниях кишечника (далее — ВЗК), имеет огромное значение для понимания патофизиологии гипероксалурии, как фактора риска образования мочевых камней с точкой фармакологического воздействия в кишечнике. В настоящем литературном обзоре представлены понятие и формы оксалурии, показана классификация оксалурии, дано описание каждой из форм, а также широко разъяснены метаболизм и механизмы транспорта оксалатов в организме человека. Особое внимание уделено кишечной гипероксалурии и анионообменникам, принадлежащим к большому многофункциональному семейству генов SLC26, большинство из которых экспрессируются по всему ЖКТ. Авторами подчеркивается их современная роль в транспорте оксалатов в кишечнике, а также методы возможного медикаментозного воздействия на механизмы гипероксалурии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: необходим мультидисциплинарный подход к решению проблем кишечной гипероксалурии и, соответственно, лечению мочекаменной болезни (далее — МКБ). Роль вновь выявленных кишечных и почечных анионообменников изучена не до конца, следовательно, не до конца изучены цели и механизмы воздействия на данные виды обменников с возможностью предупреждения развития МКБ. Необходимо проводить дальнейшие рандомизированные исследования по изучаемой проблеме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксалурия, почки, кишечник, воспаление, мочекаменная болезнь, метаболические нарушения

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ФИНАНСИРОВАНИЕ: работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Симанов Р.Н., Барышева О.Ю. Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). Колопроктология. 2024; т. 23, № 3, с. 126–135. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>

Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review)

Ruslan N. Simanov^{1,2}, Olga Y. Barysheva^{1,2}

¹Petrozavodsk State University (Lenina prospekt, 33, Petrozavodsk, 185910, Russia)

²V.A. Baranov Republican Hospital (Pirogova st., 3, Petrozavodsk, 185019, Russia)

ABSTRACT

AIM: to analyse and synthesize Russian and foreign literature, to get acquainted with the concept of oxaluria, its types, transport mechanisms of oxalate transport in the intestine and the relationship between hyperoxaluria and inflammatory bowel diseases in order to identify possible options for therapeutic action on the mechanisms of development of these pathologies.

MATERIALS AND METHODS: the literature review was based on the Internet data, including bibliographic directories,

books, journals, and original articles. The literature sources used for the article reflect the essence of the described problem to the fullest extent possible and can be useful for both practicing physicians and students of medical universities.

RESULTS: the gastrointestinal tract through epithelial transport of oxalate plays an exclusive role in oxalate homeostasis and hyperoxaluria. Metabolism of dietary oxalate and the formation of endogenous oxalate, its secretion, absorption, transport and biodegradation by intestinal microflora may influence the excretion of this compound by the kidneys. Knowledge of the interrelated relationships of the gut-kidney axis, mechanisms of transport, transport and biodegradation of oxalate, especially in inflammatory bowel disease, is of great importance for understanding the pathophysiology of hyperoxaluria as a risk factor for urinary stone formation with a point of pharmacological action in the gut. This literature review introduces the concept and forms of oxaluria, shows the classification of oxaluria, describes each form, and broadly explains the metabolism and mechanisms of oxalate transport in the human body. Special attention is given to intestinal hyperoxaluria and anion exchangers belonging to the large multifunctional SLC26 gene family, most of which are expressed throughout the gastrointestinal tract. The authors emphasize their current role in intestinal oxalate transport, as well as methods of possible drug action on the mechanisms of hyperoxaluria.

CONCLUSION: a multidisciplinary approach is needed to address the problems of intestinal hyperoxaluria and, consequently, the treatment of urolithiasis. The role of newly identified intestinal and renal anion exchangers is not fully understood, hence the targets and mechanisms of action on these types of exchangers with the possibility of preventing the development of urolithiasis are not fully understood. Further randomised studies on the problem under investigation are needed.

KEYWORDS: oxaluria, kidney, intestine, inflammation, urolithiasis, metabolic disorders

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FUNDING: the work was carried out without additional funding from third parties

FOR CITATION: Simanov R.N., Barysheva O.Y. Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review). *Koloproktologia*. 2024;23(3):126–135. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Барышева О.Ю., Республиканская больница имени В.А. Баранова, ул. Пирогова, д. 3, Республика Карелия, Петрозаводск, 185019, Россия; тел.: +7 (911) 412-37-29; e-mail: hosptherapy@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Barysheva O.Y., V.A. Baranov Republican Hospital, Pirogova st., 3, Petrozavodsk, 185019, Russia; tel.: +7 (911) 412-37-29; e-mail: hosptherapy@mail.ru

Дата поступления — 06.06.2024

После доработки — 04.07.2024

Принято к публикации — 01.08.2024

Received — 06.06.2024

Revised — 04.07.2024

Accepted for publication — 01.08.2024

ВВЕДЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ

Практикующие врачи отлично знают, что при ВЗК одним из внекишечных проявлений является поражение почек. В настоящее время известно, что между почечными заболеваниями и изменениями в кишечной микробиоте присутствует двухсторонняя связь [1]. Имеются доказательства, что в общей популяции втрое меньше больных уролитиазом, нежели при синдроме раздраженного кишечника [2]. Также имеется достаточное количество исследований, показывающих, что при ВЗК риск развития МКБ увеличивается. Так, у пациентов с ВЗК распространенность МКБ составляет 12–28%, а в особенной группе риска находятся больные, перенесшие различные виды операций на кишечнике [3,4]. И ведущая роль при этом отводится метаболическим нарушениям, несмотря на то, что существует около 200 состояний, которые косвенно или потенциально способны вызывать образование мочевых камней. Современная медицина обладает множеством способов лечения МКБ, начиная с консервативной терапии и заканчивая современными малоинвазивными хирургическими

вмешательствами. Эндоскопические оперативные методы лечения буквально привели к революции в лечении уролитиаза, существенно снизив количество разного рода осложнений. Стоит учесть, что ни один из методов не дает гарантии на полноценное выздоровление и иногда приносит дополнительные негативные факторы для повторного возникновения и рецидивирования заболевания [5]. Мочевые камни имеют различный состав и чаще всего полиминеральные, но среди всех видов уролитиаза первое место по праву принадлежит кальцийоксалатному, на который приходится, по данным разных авторов, от 74,8% до 85,3% случаев. Метаболические изменения в организме по типу гипероксалурии занимают при этом от 8,1% до 32% [6,7]. У пациентов с ВЗК имеется энтеральная гипероксалурия, возникающая по причине повышенной абсорбции оксалата на фоне воспаления подвздошной кишки. Помимо этого наблюдается повышенная экскреция оксалатов с мочой, что, в конечном итоге, заканчивается образованием оксалатно-кальциевых камней. Но существуют и другие механизмы. В данном обзоре литературы представлен анализ двухсторонней взаимосвязи оксалурии

при ВЗК и возможные методы медикаментозной коррекции данных состояний.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Оксалурия (гипероксалурия) — это состояние организма, при котором происходит повышенное выделение с мочой солей щавелевой кислоты (оксалатов), в количестве, превышающем 45 мг/1,73 м² в сутки (500 мкмоль/1,73 м²). Однако у мужчин средняя экскреция оксалата выше, чем у женщин [8].

Щавелевая кислота образуется в цикле нарушения метаболизма глицина и серина. При этом практически весь вновь синтезированный глицин окисляется через глиоксальную кислоту. После законченной реакции взаимодействия катиона кальция и аниона щавелевой кислоты получается кальций оксалат. С химической точки зрения, кристаллы оксида кальция могут быть представлены тремя формами: моногидратом (вевеллит), дигидратом (ведделлит) и тригидратом оксалата кальция, однако наиболее литогенной из них является вевеллит [9]. С клинической точки зрения, погружение в изучение химических свойств оксалатов не имеет большого смысла, поскольку эти соединения на сегодняшний день невозможно растворить никакими средствами и способами. Физиологические ежедневные изменения pH мочи незначительны и оказывают низкое влияние на растворимость оксалатов. Но в присутствии мочевины, сульфата, лактата магниевого ионов и при увеличении количества ионов водорода в моче растворимость оксалатов кальция незначительно увеличивается.

Согласно литературным источникам, в настоящее время различают несколько форм гипероксалурии, которые мы предлагаем классифицировать следующим образом:

- 1) первичная (врожденная) гипероксалурия: 1-й, 2-й и 3-й тип;
- 2) вторичная (приобретенная): алиментарная, спонтанная (транзиторная и постоянная), энтеральная;
- 3) гипероксалурия, развивающаяся по причине наличия самостоятельной патологии почек (пиелонефрит, гидронефроз, стриктуры мочеточников и др.);
- 4) гипероксалурия, обусловленная нестабильностью почечных цитомембран.

Первичная гипероксалурия — редкая аутосомно-рецессивная патология, которая относится к орфанным заболеваниям. Состояние сопровождается чрезмерной выработкой оксалата по причине нарушения нормального превращения глиоксилата в печени. При этой форме заболевания экскреция оксалатов достигает огромных цифр (> 1 ммоль в сутки), что

связано с патологическими изменениями нормального метаболизма эндогенного оксалата (70%), который образуется путем распада аскорбиновой (30%) и глиоксальной кислоты (40%).

Первичная гипероксалурия подразделяется на 3 типа в зависимости от дефекта ферментов, принимающих участие в различных превращениях оксалатов в организме.

Первичная гипероксалурия 1-го типа (80% случаев) возникает в результате генетически обусловленной недостаточности печеночного, пероксисомального фермента аланин-глиоксилатаминотрансферазы, витамин В-зависимого, участвующего в химических превращениях глиоксилата в глицин. Вследствие этого глиоксилат распадается до оксалата под воздействием лактатдегидрогеназы, а затем происходит постоянное накопление оксалата и его солей в тканях организма (развивается оксалоз) [10].

Первичная гипероксалурия 2-го типа (10% случаев) проявляется по причине дефицита фермента глиоксилатредуктазы (гидроксипируватредуктазы), который кодирует цитозольный специфический фермент гидроксипируватредуктазу и митохондриальный фермент глиоксилатредуктазу. Указанные ферменты способствуют катализации процесса превращения гидроксипирувата в D-глицерат и глиоксилата в гликолат. Последние являются предшественниками оксалата и L-глицерата [11].

Первичная гипероксалурия 3-го типа возникает вследствие мутаций гена *HOGA1*, который кодирует фермент 4-гидрокси-2-оксиглутарат-альдозу специфический для печени, митохондриального происхождения, с развитием гликолевой ацидурии. Третий тип встречается примерно у 5% пациентов с первичной гипероксалурией [12,13]. Приблизительно у 5% больных первичной гипероксалурией не удается обнаружить мутации в генах, описанных выше. Второй и третий типы первичной гипероксалурии считаются крайне редкими, хотя иногда диагностируются у части пациентов в регионах, эндемичных по нефролитиазу.

Вторичная алиментарная гипероксалурия — состояние, связанное с повышенным потреблением пищевых оксалатов. Экзогенные и эндогенные источники принимают непосредственное участие в непрерывном обмене щавелевой кислоты. Аскорбиновая кислота и продукты питания, насыщенные оксалатами, являются экзогенными источниками. К эндогенным — различные превращения в организме в процессе метаболизма аминокислот глицина и серина, конечным продуктом распада которых является та самая щавелевая кислота. Пищевые оксалаты в организме составляют примерно 40%, часть из которых (примерно 6–14%) абсорбируются в кишечнике. Доказано, что

чрезмерное и повышенное потребление продуктов, содержащих щавелевую и аскорбиновую кислоты, и низкое употребление кальция, приводит к повышенному всасыванию в организм эндогенных оксалатов, насыщению оксалатами и увеличению риска образования мочевых камней [14]. В норме пищевые оксалаты связываются с кальцием в кишечнике и выводятся в виде соединения нерастворимого оксалата кальция, в основном с калом. Почками в виде оксалатов выводится избыток образуемой в организме щавелевой кислоты. В моче магний и натрий способны связывать оксалаты. Экскреция оксалатов максимальна днем, так как человек в это время бодрствует и употребляет продукты, богатые указанными литогенными веществами. Путем экскреции почками достигается баланс оксалатов в организме, и при оксалатной нагрузке максимальная экскреция выявляется через 4 часа [15]. Мочевые камни появляются после образования оксалата кальция и перенасыщения этими солями мочи. Оксалаты практически не растворяются в воде, поэтому способны повреждать почечный эпителий, приводя, помимо МКБ, к нефропатии и хронической болезни почек.

Вторичная спонтанная гипероксалурия встречается чаще в детском возрасте. Вторичная спонтанная транзиторная гипероксалурия развивается на фоне острых интеркуррентных заболеваний и хронических заболеваний соединительной ткани (соединительно-тканной дисплазии) и может исчезать после выздоровления от них [16]. В литературе также описаны случаи возникновения данного состояния на фоне перенесенной ОРВИ, однообразного питания и при гиповитаминозах А, В1, В6 [17].

Вторичная спонтанная постоянная гипероксалурия сопровождается постоянным выделением солей оксалата кальция почками и приводит, в конечном итоге, к хронической почечной недостаточности. Описано множество причин для ее развития. Различные нарушения уродинамики, воспалительные заболевания почек на фоне процессов перекисного окисления липидов и неблагоприятных условий внешней среды приводят к почечной оксалурии за счет повреждения базальных мембран почечных канальцев и сосудов активными формами кислорода [18]. При этом происходит отложение фосфата кальция на базальных цитомембранах, и появляются очаги воспаления, являющиеся субстратом для прикрепления солей и микрокристаллов будущих мочевых камней. Мембранные везикулы и интерстициальный коллаген кальцифицируются и приводят к дальнейшему увеличению и «нарастанию» камней. При непосредственном контакте вновь появившихся камней с мочой происходит замена поверхностных слоев фосфата кальция на оксид кальция

с появлением субэпителиальных первичных центров кристаллизации, так называемых бляшек Рэндалла [19].

Вторичная энтеральная гипероксалурия обусловлена повышенной абсорбцией оксалатов и чаще всего наблюдается при ВЗК. Рассмотрим эту форму гипероксалурии подробнее с изучением механизмов ее развития. Среди всех заболеваний ЖКТ большое место занимают ВЗК. Внекишечные проявления при этом колеблются в достаточно широком диапазоне, составляющем от 6% до 46% [20]. Механизмы взаимосвязи между ВЗК и поражениями почек изучаются достаточно давно, глубоко и серьезно. Мочевая и пищеварительная системы тесно связаны между собой. Известно, что в процессе филогенеза мочевыводящая система унаследует от кишечной системы характерные для нее черты. Отчасти между ними сохраняется общий план строения, функционирования, регуляции, реакции и ответа на патоген в норме и при патологии, общие принципы развития патологического процесса, а также общая схема строения органов рассматриваемых систем [21]. Мы уже упоминали, что распространенность МКБ при ВЗК выше, чем в общей популяции. Стоит отметить, что особенно страдают пациенты, с ранее перенесенными хирургическими вмешательствами на различных отделах кишечника: тотальная колэктомия с илеостомией, резекция тонкой кишки или кишечное шунтирование [3].

МКБ и гипероксалурия — проявления неаутоиммунного внекишечного воздействия ВЗК на организм человека и часто встречаются у пациентов с кишечными поражениями. Кроме того, доказано, что при любых изменениях всасывания жиров (муковисцидоз, хронический панкреатит, синдром короткой кишки, состояния после бариатрических операций и др.) наблюдается повышенное всасывание оксалатов в кишечнике. Кишечник способен всасывать оксалаты на протяжении всего тракта, однако показано, что возможна и секреция оксалатов. Так, секреция оксалатов больше в проксимальной части тонкой кишки, а в дистальной возможна только абсорбция. Толстая кишка способна как абсорбировать, так и секретировать оксалаты. Тонкая кишка играет ведущую роль во всасывании оксалатов, но необходимо, чтобы они находились в ионизированной форме. В настоящее время описано и доказано множество вариантов транспорта оксалатов в энтеро- и колоноцитах. Например, АТФ-зависимые каналы и несколько типов анионных белковых обменников семейства SLC26 (Solute Carrier family 26), из которых в кишечнике найдены подтипы А2, А3, А6. Во время своей работы данные обменники способны участвовать как в секреции, так и в реабсорбции оксалатов. Имеются работы, показывающие их роль в увеличении кишечного всасывания

оксалатов, развитии гипероксалурии и формировании мочевых камней [22]. В настоящее время влияние кишечных нарушений на появление оксалатного уролитиаза изучено лучше всего.

Оксалат-связывающие минералы: кальций, магний, цитрат, а также оксалат-перерабатывающие бактерии, находящиеся в кишечнике, способны оказывать влияние на всасывание оксалатов. В просвете кишечника способны образовываться нерастворимые комплексы с оксалатами под воздействием ионов кальция и магния, что препятствует их всасыванию и улучшает выведение с фекалиями, а также значительно снижает выведение почками [23].

Oxalobacter formigenes — облигатный грамотрицательный анаэроб, оказывающий огромное влияние на содержание оксалатов в моче. Этот микроорганизм проявляет симбиотические отношения с человеческим организмом, используя оксалаты в качестве питательного субстрата для восполнения своих энергетических потребностей, тем самым снижая их концентрацию в плазме крови и моче. Для своего выживания он использует пищевые оксалаты. *Oxalobacter formigenes* имеет два основных фермента — оксалил-КоА-декарбоксилазу и формил-КоА-трансферазу, которые осуществляют химические превращения оксалата в просвете толстой кишки [24]. Путем воздействия на хлорид-оксалатный анионный обменник CFEX/SLC26A6 клеток кишечного эпителия он увеличивает кишечную секрецию и уменьшает реабсорбцию оксалатов [25]. Siener и соавт. (2013) показал, что заселение толстой кишки *O. formigenes* более чем в три раза уменьшает содержание оксалатов в плазме крови и служит протективным фактором, достоверно снижающим риск рецидива оксалатного уролитиаза [26]. Имеются данные наблюдений, подтверждающие потенциальную роль и других микроорганизмов, способных перерабатывать оксалаты в кишечнике: *Eubacterium lentum*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*. Тем не менее, необходимо проводить дополнительные исследования, чтобы установить точную причину и механизмы следствия этой взаимосвязи. В настоящее время существует огромное количество работ по изучению микробиоты кишечника, но все равно остаются нераскрытыми некоторые вопросы: откуда и каким образом появляются и заселяются микроорганизмы в кишечнике, способствующие разложению оксалатов, существуют ли факторы, влияющие на их популяцию и размножение, и изменяется ли их численность и заселение при ВЗК? [27]. Одна работа с малой выборкой пациентов показала, что пациенты с ВЗК реже, чем здоровые (10% и 56%, соответственно), являются носителями в кишечнике *O. formigenes*. А это, в свою очередь, сказалось на повышенном

уровне кальци- и оксалурии с повышением риска развития МКБ [28]. Недавние исследования доказали, что существует более высокий риск развития нефролитиаза при применении антибиотиков, которые изменяют микробиом кишечника [29,30]. Подтверждения этому факту указаны в исследовании из Индии, где показано, что пациенты, принимавшие антибиотики, имеют меньшую заселенность кишечника *O. formigenes* и подвержены большей частоте развития МКБ [31]. Также доказано, что снижение колонизации данным микроорганизмом происходит с течением жизни и уменьшается в зрелом возрасте. Примерно у 20–40% взрослых здоровых людей *O. formigenes* не обнаруживается [32].

Одним из важных факторов, о котором обязательно стоит упомянуть, способствующим образованию кальций-оксалатных камней в почках, является гипоцитратурия. Щелочная реакция мочи обеспечивается путем содержания в моче цитратов, которые способны служить хелаторами кальция и поддерживают нормальный физиологический буфер. Цитраты также замедляют спонтанную нуклеацию, агрегацию, преципитацию и седиментацию кристаллов оксалата кальция. Таким образом, замедляется рост кристаллов оксалата кальция и фосфата кальция за счет присутствия цитратов в моче. При секреторной диарее на фоне ВЗК происходит потеря бикарбонатов кишечником, возникает ацидоз, по причине которого цитраты усиленно всасываются кишечником, и развивается гипоцитратурия. Если развивается синдром мальабсорбции, то в просвете кишки могут образовываться невсосавшиеся жирные кислоты. Последние уменьшают концентрацию свободного кальция, образуя мыла при взаимодействии с его ионами, что является следствием повышенного всасывания оксалатов и сопровождается значительным увеличением оксалурии [33]. Имеются научные доказательства, что у больных с синдромом мальабсорбции после перенесенной резекции тонкой кишки имеется четкая корреляция между степенью стеатореи, выраженностью оксалурии, снижением содержания цитратов в моче и развитием нефролитиаза [34]. У пациентов с патологическим ожирением, перенесших бариатрические операции на кишечнике и принимающих ингибиторы энтеролипазы, доказан похожий механизм камнеобразования в мочевых путях [35]. При ВЗК с профузной диареей значительно уменьшается объем выделяемой мочи, следовательно, увеличивается ее концентрация, что является еще одним доказанным механизмом камнеобразования. К тому же ацидоз приводит к гиперкальциурии [36].

Для того, чтобы оксалатные камни могли сформироваться в мочевых путях, необходимо наличие

центров кристаллизации. В качестве таких центров выступают кристаллы уратов. Поэтому гиперурикозурия является дополнительным фактором, способствующим оксалатному камнеобразованию. Две трети продуцируемой в организме мочевой кислоты выделяется почками, остальная — с калом через ЖКТ. Однако не стоит забывать, что описаны пути выведения мочевой кислоты через кожу и слюнные железы. Углекислый газ и аммоний — конечные химические элементы, до которых в просвете кишечника разрушается мочевая кислота кишечной микрофлорой. При диарее наблюдается потеря бикарбонатов, что влияет на кислотность мочи и приводит к её ацидификации. Уже в слабнокислой (при $\text{pH} < 5,5$) среде мочевая кислота плохо растворяется в воде и кристаллизуется. Мелкие кристаллы урата натрия становятся центрами кристаллизации для оксалатов. Нарушения микрофлоры кишечника приводят к увеличению продукции водородных ионов в просвете кишки, что может приводить к развитию ацидоза и образованию уратных камней — это еще один изученный механизм [37].

Важной причиной уролитиаза является значительное уменьшение количества в моче специфических протеинов — ингибиторов агрегации и кристаллизации. В настоящее время человечеству известны протеины — ингибиторы образования кальций-оксалатных и кальций-фосфатных камней. Публикаций, освещающих описание и изучение специфических протеинов, способствующих уменьшению кристаллизации мочевой кислоты, нами не обнаружено.

Наиболее изученными в этой роли являются цитрат и магний. Стоит отметить, что, помимо вышеописанного, магний также способен ингибировать агрегацию и рост кристаллов мочевых камней. Абсорбция магния велика в дистальном отделе тонкого кишечника путем пассивной диффузии, тем не менее, существуют механизмы активного транспорта магния. Основная роль в становлении и регулировании процесса всасывания магния и кальция принадлежит витамину D.

В литературе также описан ряд ингибиторов кристаллизации, таких как неорганический пирофосфат, хондроитинсульфат, нефрокальцин, белок Тамма-Хорсфалла, остеопонтин, уропонтин и интер- α -трипсин. У пациентов с болезнью Крона нарушен синтез остеопонтина и уропонтин, на фоне множественных мутаций гена *OPN/SPP1*. Также при этом выражено нарушается выработка IL-22 [38]. При ВЗК увеличивается концентрация в крови уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, а также фактора некроза опухоли, что характерно на фоне системного воспалительного ответа. Как следствие, происходит

активация остеокластов и развивается остеопороз. Остеопороз приводит к гиперкальциемии, повышенному уровню выведения кальция почками и распространённому уролитиазу [39].

У пациентов с ВЗК нарушение потребления кальция является причиной повышенного риска нефролитиаза. В литературе описаны примеры, доказывающие, что низкий уровень кальция в потребляемой пище увеличивает риск развития МКБ. Так, показано, что уменьшение потребления кальция с молочными продуктами достоверно сопровождается нарастанием риска симптоматического уролитиаза [40]. Почти у двух третей пациентов с ВЗК отмечается непереносимость лактозы, приводящая к ограничению употребления молочных продуктов и кальция. Данный механизм камнеобразования является ведущим у больных с врожденным лактазным дефицитом, по мнению Vernia с соавт. (2014) [41].

Методы возможной коррекции кишечной гипероксалурии

Специфических медикаментозных методов лечения кишечной гипероксалурии, в том числе и при ВЗК, в настоящее время не существует [42]. Также и не существует отдельных клинических рекомендаций по описываемой проблеме. Лечение чаще всего направлено на устранение основного заболевания и предотвращения стеатореи. Однако стоит упомянуть и другие методы коррекции кишечной гипероксалурии, как у здоровых людей, так и у пациентов с различными поражениями кишечника. Далее нами будут указаны имеющиеся исследования в этом направлении.

Сiacci С. и соавт. (2008) показали, что у пациентов с целиакией безглютеновая диета снижает частоту образования мочевых камней по сравнению с контрольной группой [43]. При недостаточности функции поджелудочной железы длительное применение ферментных препаратов уменьшает стеаторею и может предотвратить уролитиаз [44]. При ВЗК кишечную гипероксалурию можно предотвратить медикаментозной терапией, чтобы снизить активность заболевания и избежать хирургической резекции тонкой кишки [45].

Стандартной рекомендацией по лечению гипероксалурии является увеличение потребления жидкости. Не стоит забывать о соблюдении диеты с уменьшением потребления оксалатов, белка, жиров и поваренной соли с пищей, а также с увеличением употребления кальция. Однако такие диеты достаточно трудны для поддержания и зачастую не соблюдаются [46]. Оксалатную нагрузку по каждому продукту можно узнать в мобильном приложении Oxalate counts или на сайте oxalate.org.

Основой для медикаментозного лечения является антиоксидантная и мембраностабилизирующая терапия, направленная на снижение гипероксалурии за счет воздействия на патогенез цитомембранопатий. Назначаются витамин А, витамин Е, витамин В6, эссенциальные фосфолипиды. В одном из недавних сообщений упоминается, что пациентам с гипероксалурией стоит воздержаться от приема витамина С и заменить его, при необходимости, на другие антиоксиданты. Например, для этой цели можно использовать процистеин. Авторами указано, что перорально введенный процистеин повышает тканевые уровни антиоксиданта глутатиона [47] и снижает экскрецию оксалатов на 20–30% у здоровых людей [48].

Цитрат кальция обладает великолепной биодоступностью и лучше укрепляет костную ткань по сравнению с карбонатом кальция [49]. Выше мы уже указывали, что у пациентов с кишечной гипероксалурией часто проявляется гипоцитратурия, поэтому пероральная терапия цитратом препятствует образованию мочевых камней [50]. Различные растительные уросептики с доказанными свойствами могут усиливать диурез, способны стабилизировать мембраны клеток, поддерживать рН мочи в нужном диапазоне и связывать кальций в хелатные комплексы. Поэтому растительные уросептики нашли широкое применение в ежедневной клинической урологической практике.

Новой потенциальной стратегией лечения кишечной гипероксалурии может стать ферментативная деградация оксалата в ЖКТ с использованием перорального препарата оксалатдекарбоксилазы [51]. К сожалению, в нашей стране пока нет таких препаратов. В США существует два препарата на основе оксалатдекарбоксилазы: Oxazume и Reloxaliase, по которым проходят исследования по сей день [52]. Еще один препарат Oxabact проходит 3 фазу основного исследования в Швеции [53]. В университете Алабамы (США) проводится клиническое испытание с живыми штаммами *Oxalobacter formigenes* для преобразования неколонизированного кишечника человека в колонизированный.

Данных по воздействию на молекулярном уровне на ионообменники оксалатов в ЖКТ нам найти не удалось. Но это, несомненно, является одним из важных направлений по изучению влияния на кишечную гипероксалурию. Роль транспортного ионообменника SLC26A2 (DTDST: DiasTrophic Dysplasia Sulfate Transporter) в настоящее время до конца не изучена и не ясна. Известно, что данный обменник расположен на апикальной мембране тонкой кишки крысы, проксимальном почечном канальце крысы, толстой кишке человека и в хондроцитах. Вероятно,

но это лишь предположение, SLC26A2 не играет важной роли в метаболизме оксалатов в толстой кишке и почках [54]. В исследованиях на мышах показано, что ген SLC26A3 (DRA: Down Regulated in Adenoma), экспрессируется на апикальной мембране энтероцитов, является основным транспортером, участвующим в трансклеточном поглощении оксалата. Этот ген играет решающую роль в транспорте оксалатов в энтероцитах путем уменьшения транспорта оксалатов от слизистой оболочки к серозной в подвздошной и толстой кишках. Ген SLC26A6 (PAT1: Putative Anion Transporter 1) экспрессируется в кишечнике, проксимальном канальце почки и сердце, участвует в трансклеточной секреции оксалата в качестве апикального транспортера [55]. Показано, что мыши, у которых отсутствует ген SLC26A6, имеют дефект секреции оксалата в кишечнике, приводящий к усилению поглощения «чистого» оксалата и появлению оксалатно-кальциевых камней в моче, в то время как у мышей контрольной группы нет отложений в виде солей и кристаллов [56]. Это исследование подтверждает тот факт, что SLC26A6 является основным транспортером, секретизирующим оксалат. Значит, со временем, он может стать новой мишенью в кишечнике для лечения оксалатно-кальциевого уролитиаза с применением лекарственных препаратов [57].

Имеется сообщение, что ионообменники SLC26A1 и A7, находящиеся в почках, также могут участвовать в транспорте оксалатов, но их роль до конца не изучена [58].

В литературе подробно описаны и продолжают изучаться механизмы транспорта оксалатов при помощи ионообменников семейства SLC4. Полипептид SLC4A1 широко экспрессируется в эритроцитах и в интеркалированных кислотопродуцирующих клетках типа А почечного собирательного канальца. Мутации фенотипа данного гена в почечных канальцах приводят к ацидификации мочи и оксалурии. Подходы к ограничению парацеллюлярного транспорта оксалатов также могут быть эффективными [59]. Манипулирование этими транспортерами может привести к снижению абсорбции оксалата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетически детерминированные особенности генов рецепторов и транспортных систем организма, их строение и приобретенные мутации влияют на механизмы образования камней в мочевых путях. ВЗК значительно повышают риск возникновения нефролитиаза за счет оксалурии.

Необходимы дальнейшие исследования транспорта оксалатов, переработки оксалатов почками, роли

окислительного стресса, антиоксидантов и метаболизма аскорбиновой кислоты с целью появлению новых методов лечения гипероксалурии в ближайшем будущем.

Актуальной остается проблема коррекции кишечной оксалурии как у здоровых людей, так и у пациентов с различными поражениями кишечника, поэтому необходимо продолжить научный поиск с перспективыми решениями данного вопроса.

Анионообменники SLC4 и SLC26 играют незаменимую роль в поддержании гомеостаза оксалатов и дают новое представление о МКБ, хотя их роль изучена не до конца. В настоящее время именно эти анионообменники являются современной терапевтической мишенью для предупреждения выведения оксалатов с мочой и лечения МКБ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Симапов Р.Н., Барышева О.Ю.

Сбор и обработка материалов: Симапов Р.Н., Барышева О.Ю.

Статистическая обработка: Симапов Р.Н., Барышева О.Ю.

Написание текста: Симапов Р.Н., Барышева О.Ю.

Редактирование: Барышева О.Ю., Симапов Р.Н.

AUTHORS CONTRIBUTION

Research concept and design: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva.

Materials collection and processing: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva

Statistical processing: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva

Text writing: Ruslan N. Simanov, Ol'ga Yu. Barysheva

Editing: Ol'ga Yu. Barysheva, Ruslan N. Simanov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Симапов Руслан Николаевич — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, врач-уролог урологического отделения Республиканской больницы имени В.А. Баранова; ORCID 0000-0003-1246-7233. SPIN: 3747-8245. AuthorID: 1133010.

Барышева Ольга Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, заведующая гастроэнтерологическим, нефрологическим отделением Республиканской больницы имени В.А. Баранова; ORCID 0000-0002-2133-4849. SPIN: 4896-5434, AuthorID: 128616.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Ruslan N. Simanov — 0000-0003-1246-7233

Ol'ga Yu. Barysheva — 0000-0002-2133-484

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen YY, Chen DQ, Chen L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1):5. doi: [10.1186/s12967-018-1756-4](https://doi.org/10.1186/s12967-018-1756-4)
- Helvacı MR, Algin MC, Kaya H. Irritable bowel syndrome and chronic gastritis, hemorrhoid, urolithiasis. *Eurasian Journal of Medicine*. 2009;41(3):158–161.
- Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, et al. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int*. 2003;63(1):255–65. doi: [10.1046/j.1523-1755.2003.00725.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00725.x)
- McConnell N, Campbell S, Gillanders I, et al. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU International*. 2002;89(9):835–841. doi: [10.1046/j.1464-410x.2002.02739.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02739.x)
- Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протощак В.В., и соавт. Метаболизм оксалата и роль oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;2:68–72. / Shestaeв A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V. et al. Oxalate metabolism and the role of oxalobacter formigenes in the development of urolithiasis. *Experimental and clinical urology*. 2013;2:68–72. (in Russ.).
- Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, et al. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(7):1362–8. doi: [10.1093/ndt/12.7.1362](https://doi.org/10.1093/ndt/12.7.1362)
- Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, et al. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med*. 2003;115(1):26–32. doi: [10.1016/s0002-9343\(03\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00201-8)
- Филиппова Т.В., Светличная Д.В., Руденко В.И., и соавт. Урология. 2019;5:140–143. doi: [10.18565/urology.2019.5.140-143](https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.140-143) / Filippova T.V., Svetlichnaya D.V., Rudenko V.I., et al. *Urology*. 2019;5:140–143. (in Russ.). doi: [10.18565/urology.2019.5.140-143](https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.140-143)
- Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42. doi: [10.1007/s11883-017-0678-6](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6)
- Малхасян В.А., Семенякин И.В., Колонтарёв К.Б. Метафилактика мочекаменной болезни: методические рекомендации. М.: 20.10.2021. ГБУЗ «ГКБ им. Спасокукоцкого ДЗМ». 2021; с. 19. / Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V., Kolontayev K.B. Metaphylaxis of urolithiasis: methodological recommendations. Moscow: 10/20/2021. Spasokukotsky City Clinical Hospital. 2021; p. 19. (in Russ.).
- Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(10):986–91. doi: [10.1007/s00467-003-1234-x](https://doi.org/10.1007/s00467-003-1234-x)
- Riedel TJ, Johnson LC, Knight J, et al. Structural and Biochemical Studies of Human 4-hydroxy-2-oxoglutarate Aldolase: Implications for Hydroxyproline Metabolism in Primary Hyperoxaluria. *PLoS One*. 2011;6(10):e26021. doi: [10.1371/journal.pone.0026021](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026021)
- Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, et al. Mutations in DHPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet*. 2010;10;87(3):392–9. doi: [10.1016/j.ajhg.2010.07.023](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.023)
- Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr*. 2005 Jul;135(7):1673–7. doi: [10.1093/jn/135.7.1673](https://doi.org/10.1093/jn/135.7.1673)
- Krishnamurthy MS, Hruska KA, Chandhoke PS. The urinary response to an oral oxalate load in recurrent calcium stone formers. *J Urol*. 2003;169(6):2030–3. doi: [10.1097/01.ju.0000062527.37579.49](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000062527.37579.49)
- Клембовский А.И. Диспластические основы развития нефропатии детского возраста. *Педиатрия*. 1990;9:53–60. / Klembovsky A.I. Dysplastic bases for the development of childhood

- nephropathy. *Paediatrics*. 1990;9:53–60. (in Russ.).
17. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармако-терапия. *Педиатрия*. 2013;4(42):8–16. / Dlin V.V., Osmanov I.M. Dysmetabolic nephropathy with calciumoxalate crystalluria. Effective pharmacotherapy. *Paediatrics*. 2013;4(42):8–16. (in Russ.).
18. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н., и соавт. Роль окислительного стресса в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза. *Русский медицинский журнал*. 2019;11:2–6. / Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Nizov A.N., et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of calcium-oxalate urolithiasis. *Russian medical journal*. 2019;11:2–6. (in Russ.).
19. Bird VY, Khan SR. How do stones form? Is unification of theories on stone formation possible? *Arch Esp Urol*. 2017;70(1):12–27.
20. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016 Feb;10(2):226–35. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjv138](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv138)
21. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Системы органов пищеварения и органов мочеиспускания: морфофункциональная и клиническая общность. *Медицинский журнал «Лечащий врач»*. 2013; с.6-20. [Интернет]. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435723>. / Belmer S.V., Gasilina T.V. Systems of digestive organs and urinary organs: morphofunctional and clinical commonality. *Medical journal "Lechachashchy doctor"*. 2013; pp. 06-20. [Internet]. Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435723>. (in Russ.)
22. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol*. 2014 Jun;27(3):241–5. doi: [10.1007/s40620-013-0034-z](https://doi.org/10.1007/s40620-013-0034-z)
23. Liebman M, Al-Wahsh IA. Probiotics and other key determinants of dietary oxalate absorption. *Adv Nutr*. 2011;2(3):254–60. doi: [10.3945/an.111.000414](https://doi.org/10.3945/an.111.000414)
24. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, et al. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int*. 2009;103(1):18–21. doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x)
25. Hatch M, Cornelius J, Allison M, et al. Oxalobacter sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int*. 2006;69(4):691–698. doi: [10.1038/sj.ki.5000162](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000162)
26. Siener R, Bangen U, Sidhu H, et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int*. 2013;83(6):1144–9. doi: [10.1038/ki.2013.104](https://doi.org/10.1038/ki.2013.104)
27. Knight J, Deora R, Assimos DG, et al. The genetic composition of Oxalobacter formigenes and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis*. 2013;41(3):187–96. doi: [10.1007/s00240-013-0566-7](https://doi.org/10.1007/s00240-013-0566-7)
28. Kumar R, Ghoshal UC, Singh G, et al. Infrequency of colonization with Oxalobacter for migenesin inflammatory bowel disease: possible role in renal stone formation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(12):1403–9. doi: [10.1111/j.1440-1746.2004.03510.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03510.x)
29. Tasian GE, Jemielita T, Goldfarb DS, et al. Oral antibiotic exposure and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(6):1731–1740. doi: [10.1681/ASN.2017111213](https://doi.org/10.1681/ASN.2017111213)
30. Joshi S, Goldfarb DS. The use of antibiotics and risk of kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(4):311–315. doi: [10.1097/MNH.0000000000000510](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000510)
31. Mittal RD, Kumar R, Bid HK, et al. Effect of antibiotics on Oxalobacter formigenes colonization of human gastrointestinal tract. *J Endourol*. 2005;19(1):102–6. doi: [10.1089/end.2005.19.102](https://doi.org/10.1089/end.2005.19.102)
32. Sidhu HL, Enatska L, Ogen S, et al. Evaluating children in the Ukraine for colonization with the intestinal bacterium Oxalobacter formigenes, using a polymerase chain reaction detection system. *Mol Diagn*. 1997;2(2):89–97. doi: [10.1054/MODI00200089](https://doi.org/10.1054/MODI00200089)
33. Деркач И.А. Значение кишечника в развитии уролитиаза. *Новости медицины и фармации*. 2015;1(527):33–37. / Derkach I.A. The importance of the intestine in the development of urolithiasis. *News of medicine and pharmacy*. 2015;1(527):33–37. (in Russ.).
34. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4819–31. doi: [10.3748/wjg.v12.i30.4819](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i30.4819)
35. Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney Int*. 2004;66(2):676–82. doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00790.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00790.x)
36. Berg W, Uhlemann C, Meissner A, et al. Stress-related alteration of urine compositions: idiopathic CaOx stone formers, patients with chronic inflammatory bowel disease (CIBD) and healthy controls. *Urologe A*. 2011;50(12):1606–13. German. doi: [10.1007/s00120-011-2706-4](https://doi.org/10.1007/s00120-011-2706-4)
37. Cameron MA, Maalouf NM, Poindexter J, et al. The diurnal variation in urine acidification differs between normal individuals and uric acid stone formers. *Kidney Int*. 2012;81(11):1123–30. doi: [10.1038/ki.2011.480](https://doi.org/10.1038/ki.2011.480)
38. Glas J, Seiderer J, Bayrle C, et al. The role of osteopontin (OPN/SPP1) haplotypes in the susceptibility to Crohn's disease. *PLoS One*. 2011;6(12):e29309. doi: [10.1371/journal.pone.0029309](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029309)
39. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, et al. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014;7:113–20. doi: [10.2147/JIR.S65979](https://doi.org/10.2147/JIR.S65979)
40. Taylor EN, Curhan GC. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources, and risk of symptomatic kidney stones. *J Urol*. 2013 Oct;190(4):1255–9. doi: [10.1016/j.juro.2013.03.074](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.03.074)
41. Vernia P, Loizos P, Giuseppantonio ID, et al. Dietary calcium intake in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(4):312–7. doi: [10.1016/j.crohns.2013.09.008](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.008)
42. Witting C, Langman CB, Assimos D, et al. Pathophysiology and Treatment of Enteric Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(3):487–495. doi: [10.2215/CJN.08000520](https://doi.org/10.2215/CJN.08000520) doi: [10.2215/CJN.08000520](https://doi.org/10.2215/CJN.08000520)
43. Ciacci C, Spagnuolo G, Tortora R, et al. Urinary stone disease in adults with celiac disease: Prevalence, incidence and urinary determinants. *J Urol*. 2008;180(3):974–9. doi: [10.1016/j.juro.2008.05.007](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.007)
44. Chidekel AS, Dolan TF Jr. Cystic fibrosis and calcium oxalate nephrolithiasis. *Yale J Biol Med*. 1996;69(4):317–321.
45. Fagagnini S, Heinrich H, Rossel JB, et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185193. doi: [10.1371/journal.pone.0185193](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185193)
46. Pang R, Linnes MP, O'Connor HM, et al. Controlled metabolic diet reduces calcium oxalate supersaturation but not oxalate excretion after bariatric surgery. *Urology*. 2012;80(2):250–4. doi: [10.1016/j.urology.2012.02.052](https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.052)
47. Deevska G, Sunkara M, Karakashian C, et al. Effect of procysteine on aging-associated changes in hepatic GSH and SMase: evidence for transcriptional regulation of smpd 3. *J Lipid Res*. 2014;55(10):2041–52. doi: [10.1194/jlr.M048223](https://doi.org/10.1194/jlr.M048223)
48. Holmes RP, Assimos DG, Leaf CD, et al. The effects of (L)-2-oxothiazolidine-4-carboxylate on urinary oxalate excretion. *J Urol*. 1997;158(1):34–37. doi: [10.1097/00005392-199707000-00008](https://doi.org/10.1097/00005392-199707000-00008)
49. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, et al. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2009;19(9):1256–61. doi: [10.1007/s11695-009-9850-6](https://doi.org/10.1007/s11695-009-9850-6)
50. Siener R, Petzold J, Bitterlich N, et al. Determinants of urolithiasis in patients with intestinal fat malabsorption. *Urology*. 2013;81(1):17–24. doi: [10.1016/j.urology.2012.07.107](https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.107)
51. Langman CB, Grujic D, Pease RM, et al. A double-blind, placebo controlled, randomized phase 1 cross-over study with ALLN-177, an orally administered oxalate degrading enzyme. *Am J Nephrol*. 2016;44(2):150–8. doi: [10.1159/000448766](https://doi.org/10.1159/000448766)
52. Burns Z, Knight J, Fargue S, et al. Future Treatments for Hyperoxaluria. *Curr Opin Urol*. 2020;30(2):171–176. doi: [10.1097/MOU.0000000000000709](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000709)

53. Hoppe B, Pellikka PA, Dehmel B, et al. Effects of Oxalobacter formigenes in subjects with primary hyperoxaluria Type 1 and end-stage renal disease: a Phase II study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(8):1464–1473. doi: [10.1093/ndt/gfaa135](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa135)
54. Ohana E, Shcheynikov N, Park M, et al. Solute carrier family 26 member a2 (Slc26a2) protein functions as an electroneutral SO₄Formula/OH-/Cl- exchanger regulated by extracellular Cl-. *J Biol Chem.* 2012;287(7):5122–5132. doi: [10.1074/jbc.M111.297192](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.297192)
55. Whittamore JM, Hatch M. The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis.* 2017;45(1):89–108. doi: [10.1007/s00240-016-0952-z](https://doi.org/10.1007/s00240-016-0952-z)
56. Jiang Z, Asplin JR, Evan AP, et al. Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. *Nat Genet.* 2006;38(4):474–478. doi: [10.1038/ng1762](https://doi.org/10.1038/ng1762)
57. Huang Y, Zhang YH, Chi ZP, et al. The Handling of Oxalate in the Body and the Origin of Oxalate in Calcium Oxalate Stones. *Urol Int.* 2020;104:167–176. doi: [10.1159/000504417](https://doi.org/10.1159/000504417)
58. Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2–3):494–515. doi: [10.1016/j.mam.2012.07.009](https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.009)
59. Alper SL. Molecular physiology of SLC4 anion exchangers. *Exp Physiol.* 2006;91:153–161. doi: [10.1113/expphysiol.2005.031765](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.031765)