

© Н.М.Михеева, Я.Ф.Зверев, Г.И.Выходцева, 2015
УДК 616.613-003.7-02-092

Н.М. Михеева¹, Я.Ф. Зверев², Г.И. Выходцева³

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИУРИИ

¹Кафедра пропедевтики детских болезней, ²кафедра фармакологии, ³кафедра педиатрии с курсом ФПК и ППС Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

N.M. Mikheeva¹, Ya.F. Zverev², G.I. Vykhodceva³

MODERN VIEWS ON IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA AETIOLOGY AND PATHOGENESIS

¹Department of propaedeutics of children's diseases, ²Department of pharmacology, ³Department of pediatrics with the course of advanced training and staff Altai State Medical University, Barnaul, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре обобщены данные об этиологии и патогенезе идиопатической гиперкальциурии. Рассматриваются основные виды гиперкальциурии. Обсуждаются различные причины и механизмы развития данного метаболического нарушения.

Ключевые слова: идиопатическая гиперкальциурия, этиология, патогенез.

ABSTRACT

This review summarizes data on the idiopathic hypercalciuria aetiology and pathogenesis. The basic types of hypercalciuria are considered. The different causes and mechanisms of this metabolic disorder are discussed.

Key words: idiopathic hypercalciuria, aetiology, pathogenesis.

Идиопатическая гиперкальциурия (ИГ) представляет собой метаболическое нарушение, являющееся наиболее частой причиной возникновения кальциевого нефролитиаза у взрослых и детей [1–10]. Термин «идиопатическая гиперкальциурия» был предложен 60 лет тому назад, когда в клиническом исследовании F.Albright и соавт., обследуя пациентов с рецидивирующим нефролитиазом, впервые выявили у них повышение экскреции кальция с мочой на фоне нормокальциемии [11]. При этом у больных не обнаруживалось таких известных причин гиперкальциурии, как первичный гиперпаратиреоз, интоксикация витамином D, саркоидоз, синдром Кушинга, эндогенный или экзогенный избыток глюкокортикоидных гормонов, почечный канальцевый ацидоз, болезнь Педжета, длительная иммобилизация. Но и до сих пор этиология и патогенез этого, во многом загадочного, состояния сохраняют множество невыясненных моментов, оставляя широкое поле для будущих исследований.

Сегодня, как и много лет назад, гиперкальциурия в клинике определяется на основании

эмпирически установленных многочисленных данных, отражающих величину выделения кальция с мочой, превосходящую этот показатель у большинства лиц соответствующего пола и возраста, находящихся на обычной диете. На практике о гиперкальциурии говорят при экскреции с мочой более 250 мг (6,25 ммоль) кальция в сутки у женщин и 300 мг (7,5 ммоль) – у мужчин или 4 мг/кг (0,1 ммоль/кг) у всех возрастов независимо от пола [4]. У детей существуют определенные отличия, обусловленные колебаниями экскреции Ca^{2+} с мочой на протяжении детского и подросткового возраста. Более высокое выделение Ca^{2+} из организма в младенчестве постепенно снижается у подростков, затем растет от третьего до шестого десятилетий и вновь снижается после 55–60 лет [12]. Неудивительно, что приведенные цифры вызывают много критики, поскольку являются в значительной степени усредненными и условными, а экскреция Ca^{2+} с мочой, кроме возраста, зависит от географической зоны проживания пациентов, традиций и условий питания, а также от генетических особенностей [13].

Кроме суточной экскреции Ca^{2+} , показателем, дающим основание судить о наличии гиперкальциурии, является определяемое в моче соотноше-

Михеева Н.М. 656015, г. Барнаул, ул. Деповская, д. 17. Кафедра пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. Тел.: 8-3852-61-91-82. E-mail: micheeva.1974@mail.ru

ние между выделением кальция и креатинина (Ca/Cr), которое в норме не должно превышать 0,21 мг/мг (0,6 ммоль/ммоль). Данный показатель чаще используется у детей в связи с определенными трудностями, возникающими при сборе мочи за 24 ч. В большом рандомизированном исследовании, проведенном на 1068 иранских детях, среднее соотношение Ca/Cr в моче составило 0,123 без существенных различий между мальчиками и девочками [14]. При этом у 5,1% обследованных была выявлена гиперкальциурия с максимальным преобладанием у 9-летних детей (9,3%). Отметим, что цифры гиперкальциурии у детей, проживающих в различных регионах, существенно варьируют. Так, среди японских детей это нарушение выявляется лишь в 0,6% случаев, тогда как у детей, проживающих в казахстанском г. Казалинске, данный показатель, определенный теми же исследователями, составил 38,6% [15].

Исходя из того, что кальциевый гомеостаз регулируется комплексным механизмом, включающим кишечную абсорбцию, реабсорбцию эпителием почечных канальцев и костный оборот катиона, важным этапом в изучении идиопатической гиперкальциурии явилась первая классификация этого метаболического нарушения, предложенная в 1975 году. С.У. Рак и соавт. [16] предложили разделить ИГ в зависимости от места предполагаемого первичного нарушения на 3 основных типа. 1-й тип – абсорбтивная гиперкальциурия, в основе которой лежит первичное усиление кишечной абсорбции Ca^{2+} . 2-й тип – резорбтивная гиперкальциурия, обусловлена повышением костного оборота, что ведет к увеличению потерь Ca^{2+} с мочой. 3-й тип – почечная гиперкальциурия, при которой первичный дефект, приводящий к потерям Ca^{2+} с мочой, локализован в канальцах почек с последующим компенсаторным повышением абсорбции Ca^{2+} в кишечнике и его мобилизацией из костей. Приведенная классификация используется рядом авторов и сегодня. Для идентификации типа гиперкальциурии требуется определение Ca^{2+} в 24-часовой и взятой натощак моче, а также динамики его содержания в моче в ответ на применение низкокальциевой диеты (400 мг/сут) и кальциевой нагрузки (1000 мг/сут). Пациенты, у которых экскреция Ca^{2+} натощак уменьшается при нормальном или сниженном плазменном содержании паратиреоидного гормона (PTH), позиционируются как имеющие абсорбтивную гиперкальциурию. Экскреция Ca^{2+} у таких пациентов может падать или оставаться в пределах нормы в условиях низко-кальциевой диеты [17]. Однако на фоне кальциевой нагрузки соотношение Ca/Cr в

моче значительно выше, чем у здоровых лиц. Пациенты со значительным увеличением экскреции Ca^{2+} натощак и несколько повышенным уровнем PTH, но с нормокальциемией, диагностируются как имеющие почечную гиперкальциурию. Гиперкальциурия же резорбтивного типа проявляется в виде повышенной экскреции Ca^{2+} натощак на фоне сниженного уровня PTH в плазме. Следует признать, однако, что приведенная классификация весьма условна и на практике часто несостоятельна [4, 7]. Не внесли принципиальных изменений и модификации, предлагавшиеся в свое время для усовершенствования данной классификации. Так, по мнению ряда исследователей [18], на основе патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие данного метаболического нарушения, и клинических наблюдений классификацию ИГ следует расширить до большего количества подтипов. 1. Гиперкальциурия вследствие повышенной прямой кишечной абсорбции Ca^{2+} (абсорбтивная гиперкальциурия 1-го типа). 2. Гиперкальциурия вследствие повышения кишечной абсорбции Ca^{2+} в результате избыточного эффекта 1,25-дигидроксивитамина D_3 (абсорбтивная гиперкальциурия 2-го типа). 3. Гиперкальциурия, обусловленная снижением почечной реабсорбции фосфатов (абсорбтивная гиперкальциурия 3-го типа). 4. Гиперкальциурия, обусловленная снижением почечной реабсорбции Ca^{2+} (почечная гиперкальциурия). 5. Гиперкальциурия вследствие повышения костной резорбции (резорбтивная гиперкальциурия). К сожалению, и эта классификация не нашла широкого клинического применения, что вынудило С.У. Рак и M.I. Resnick [19] предложить новую классификацию: гиперкальциурия с гиперкальциемией; гиперкальциурия с высокой экскрецией натрия; а также абсорбтивная и почечная гиперкальциурия. Обращает на себя внимание, что здесь авторы уже пытаются объединить абсорбтивную и почечную гиперкальциурии.

Причина этих многочисленных и не очень успешных попыток становится понятной лишь сегодня, когда стала очевидной бесперспективность поиска единого точечного генетического нарушения, лежащего в основе описываемого метаболического дисбаланса, что более подробно будет рассмотрено ниже. В настоящее время все большее число специалистов склоняются к мнению о том, что идиопатическая гиперкальциурия является генерализованным нарушением, обусловленным комплексным дефектом транспорта кальция [4]. В подтверждение этой гипотезы приводятся следующие соображения. 1. Появляется все больше све-

дений о невозможности отличить абсорбционную гиперкальциурию от почечной, особенно на фоне низкокальциевой диеты, что позволяет считать ИГ континуумом, охватывающим изменение транспорта Ca^{2+} как в кишечнике, так и в почке [20]. 2. При обследовании детей с гиперкальциурией было показано наличие в одних и тех же семьях как почечной, так и абсорбтивной гиперкальциурии, косвенно подтверждая, что это все же единое заболевание [21]. 3. В клинической практике нередко встречаются примеры изменения диагноза, когда через 3–7 лет после постановки диагноза почечной ИГ почти у половины детей он менялся на диагноз абсорбтивной ИГ и наоборот. 4. При введении 1,25-дигидроксивитамина D_3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] в условиях нормального или ограниченного потребления пищевого Ca^{2+} могут воспроизводиться различные фенотипы идиопатической гиперкальциурии. На фоне нормокальциевой диеты применение витамина индуцирует развитие абсорбтивной ИГ, при низкокальциевой диете $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ имитирует усиление костного оборота и развитие резорбтивной ИГ [22].

Суммируя вышеизложенное, по-видимому, целесообразно считать идиопатическую гиперкальциурию комплексным явлением, охватывающим изменение кальциевой кинетики в различных органах, а клиницистам не следует ограничивать себя рамками вышеприведенных классификаций [3, 4, 23].

Аналогичным подходом, по всей видимости, следует воспользоваться и при обсуждении причин возникновения идиопатической гиперкальциурии. В самом термине «идиопатическая гиперкальциурия» скрывается предположение о наличии некоего единого начала, лежащего в основе описываемого состояния. Это, наряду с достижениями молекулярной биологии, во многом послужило основанием для поиска первопричины ИГ. На это же наталкивали и многочисленные данные относительно наследственной природы идиопатической гиперкальциурии. Давно установлено, что примерно половина пациентов с диагностированной ИГ имеют семейный анамнез почечно-каменной болезни, а наследование идиопатической гиперкальциурии происходит по аутосомно-доминантному типу [24]. У детей же этот показатель еще выше. Показано, что у 73% детей с нефролитиазом родственники первой и второй ступеней имеют почечные камни [25]. Приведенные данные четко указывают на генетическую основу ИГ. Для идентификации этой основы предпринимались многочисленные попытки исследования кандидатных генов, дефекты кото-

рых могли бы внести вклад в понимание этиологии ИГ [3, 13]. В число таких объектов вошли гены, кодирующие растворимую аденилатциклазу (sAC), кальций-чувствительный рецептор (CaSR), рецептор витамина D (VDR), эпителиальный кальциевый канал (TRPV5), хлорный канал (CLCN5), натрий-фосфатный котранспортер-2 (NPT-2), клаудин-16 (CLDN 16). Мутации каждого из этих генов, экспрессия которых выявлена в кишечнике, почках и костях, способны индуцировать гиперкальциурию в экспериментах на животных [26]. Информация, полученная на моделях при воспроизведении таких моногенных нарушений в результате делеций отдельных генов у грызунов, позволила перейти к исследованию кандидатных генов у человека. К сожалению, больших успехов в этом направлении достигнуть не удалось. Так, исследование генов вдоль оси действия витамина D дало противоречивые результаты. Если в одних работах попытались установить связь обнаруженного генного полиморфизма с теми или иными фенотипическими проявлениями идиопатической гиперкальциурии [27], в других – такой взаимосвязи выявлено не было [28]. Не получено обнадеживающих результатов и при исследовании других кандидатных генов. Не было, например, выявлено мутаций гена CaSR в семье с ИГ [29], а у 55 франко-канадцев не найдено связи между локусом этого гена и кальциевым нефролитиазом, развившимся на фоне идиопатической гиперкальциурии [30]. Прямое секвенирование гена хлорного канала CLCN5 также принесло отрицательный результат [31]. Обследование 36 семей с кальциевым уролитиазом и кальциурией не показало наличия связи предполагавшегося локуса 1α -гидроксилазы с идиопатической гиперкальциурией [32]. Не обнаружено аналогично связи между ИГ и вариациями гена натрий-фосфатного котранспортера NPT-2a [33]. Из положительных результатов отметим исследования B.Y.Reed и соавт. [34], в которых картировали дефект у членов трех семей с тяжелой абсорбтивной гиперкальциурией на $1q23.3-q24$ и секвенировали предполагаемый ген, дефект которого увеличивал риск ИГ в 2,2–3,5 раза. В то же время, ряд полиморфизмов, обнаруженных у 20 пациентов с почечной гиперкальциурией при генотипировании почечного эпителиального кальциевого канала TRPV5, не повлиял на электрофизиологические характеристики мутантного канала в сравнении с контролем [35].

По-видимому, здесь следует принять во внимание важную мысль, высказанную в обзоре O.W. Moe и O. Bonny [36]. По мнению цитируемых авторов, практически не существует заболеваний

человека, возникающих в результате моногенных нарушений. Давно известно, что два разных человека могут иметь идентичную генную мутацию при разительно отличающейся тяжести течения заболевания. А чисто моногенные нарушения, которые обычно характеризуют экспериментальные модели, могут дать абсолютно разные эффекты на различных линиях животных. Это дает возможность утверждать, что повреждение единичного гена может не вызвать существенных изменений фенотипа, учитывая огромные компенсаторные и дублирующие возможности организма. И лишь одновременный дефект ряда генов, определяющих какую-либо гомеостатическую функцию (в нашем случае – метаболизм кальция), способен произвести значительный удар по организму [37]. Осознание этого привело к современному представлению, согласно которому идиопатическая гиперкальциурия является, скорее всего, комплексной полигенной патологией [35, 36].

Сегодня достоверно установлено, что наследственность не является единственной причиной возникновения идиопатической гиперкальциурии. Хорошо известно, что экскреция Ca^{2+} с мочой как у здоровых людей, так и у пациентов с ИГ, в значительной степени зависит от потребления пищевых продуктов. Существенный рост идиопатической гиперкальциурии и кальциевого нефролитиаза в целом, зафиксированный в последние десятилетия в развитых странах, как полагают, в большей степени обусловлен диетными, а не наследственными факторами [4]. К таким факторам в первую очередь относятся повышенное потребление натрия, животного белка, глюкозы, сахарозы, этанола, витамина D. Выяснено, что повышенное потребление Na^+ сочетается с усилением экскреции Ca^{2+} с мочой. Так, у здоровых лиц прирост суточной экскреции Na^+ на 100 ммоль обеспечивает увеличение экскреции Ca^{2+} на 0,6 ммоль/сут [38]. Сходным образом потребление пищевого белка увеличивает экскрецию Ca^{2+} с мочой на 0,04 ммоль на 1 г протеина у здоровых мужчин и женщин [38].

Механизмы гиперкальциурического воздействия вышеуказанных факторов подробнее будут рассмотрены ниже, здесь же согласимся с тем, что идиопатическую гиперкальциурию можно определить как единый комплексный феномен, возникающий в результате сочетания генетических и диетных факторов, воздействующих на кальций-транспортирующие органы. Преобладание того или иного фактора обуславливает высокую вариабельность проявлений идиопатической гиперкальциурии [3, 4].

В патофизиологических механизмах идиопатической гиперкальциурии невозможно разобраться без анализа изменений транспорта Ca^{2+} в кишечнике, почках и костях. Рассмотрим движение Ca^{2+} в этих органах, не пытаясь определить, какой из транспортных дефектов является первичным у пациентов с ИГ.

У взрослого здорового человека кишечная абсорбция Ca^{2+} четко сбалансирована с его экскрецией с мочой, так что общее содержание катиона сохраняется на постоянном уровне. Подсчитано, что из потребляемых в среднем за сутки 20 ммоль Ca^{2+} около 16 ммоль теряется с калом, а 4 ммоль абсорбируется в кишечнике. Основной резервуар Ca^{2+} в организме – костный скелет, содержащий около 20 моль Ca^{2+} , из которых около 14 ммоль/сут обменивается в ходе формирования и резорбции костей. Внеклеточная жидкость содержит 25 ммоль Ca^{2+} . Почка фильтрует около 270 ммоль Ca^{2+} /сут, из которых 266 ммоль реабсорбируется и лишь 4 ммоль экскретируются с мочой [37]. Поддержание этого сложного и тонкого баланса в значительной степени осуществляется с помощью паратиреоидного гормона (РТН) и дигидроксивитамина D_3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] или кальцитриола. РТН повышает плазменный уровень Ca^{2+} путем ряда хорошо известных механизмов: 1. Стимулирование почечной реабсорбции Ca^{2+} и экскреции фосфатов. 2. Обеспечение активности остеокластов, ведущее к усилению резорбции костей. 3. Активирование 1α -гидроксилазы, индуцирующей синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в клетках проксимальных канальцев почек, что, в свою очередь, обуславливает усиление кишечной абсорбции кальция и фосфора. Таким образом, РТН повышает выход Ca^{2+} из костей, почек и кишечника, поддерживая за счет этого определенный его внеклеточный уровень. Когда же этот уровень начинает превышать пороговую величину, секреция РТН снижается [23]. Нарушение данного баланса в местах, обеспечивающих транспорт Ca^{2+} , и приводит к возникновению идиопатической гиперкальциурии. Причем, если значение РТН в основном сводится к поддержанию порогового уровня плазменного Ca^{2+} , главенствующая роль в развитии ИГ, как считается сегодня, принадлежит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Повышенная кишечная абсорбция Ca^{2+} – признак, фиксируемый по существу у всех пациентов с ИГ [4]. Еще в 70-е годы ряд исследователей, используя радиоактивный меченный ^{14}Ca , добавляемый к пище, зарегистрировали его повышенную кишечную абсорбцию, происходящую в основном в тощей кишке [39]. Позднее выяснилось, что такое

повышенное всасывание в условиях идиопатической гиперкальциурии имеет место при всех уровнях потребляемого Ca^{2+} и обусловлено усилением его активного транспорта в кишечнике [40]. Одной из возможных причин такого феномена является более высокий плазменный уровень кальцитриола, часто выявляемый у пациентов с ИГ в сравнении со здоровыми лицами [41]. Кальцитриол же, как известно, в значительной степени определяет интенсивность абсорбции Ca^{2+} , усиливая экспрессию транспортных протеинов в кишечнике, в том числе – и апикального кальциевого канала TRPV6 [42]. У здоровых людей увеличение экскреции Ca^{2+} с мочой происходит как следствие роста его неттовой кишечной абсорбции. У пациентов же с идиопатической гиперкальциурией содержание Ca^{2+} в моче всегда выше независимо от величины этого показателя. Так, в норме при суточной неттовой абсорбции в 200 мг с мочой выделяется около 150 мг Ca^{2+} . А у пациентов с ИГ при такой же величине всасывания с мочой за сутки выделяется 250–400 мг Ca^{2+} [4]. Таким образом, потеря Ca^{2+} с мочой, превосходящая его потребляемое количество, является решающим свидетельством наличия идиопатической гиперкальциурии. Учитывая, что при этом почечная фильтрационная кальциевая нагрузка изменяется незначительно, становится очевидным, что имеет место нарушение реабсорбции Ca^{2+} в канальцах почек и/или усиление его костной резорбции.

Для понимания возможной роли вовлечения почечных механизмов в развитие идиопатической гиперкальциурии измеряли уровень экскреции Ca^{2+} у пациентов с ИГ в сравнении с группой контрольных лиц, потреблявших в течение 3 дней одинаковую диету. Оказалось, что и натощак, и после приема пищи фильтрационный заряд Ca^{2+} был примерно одинаковым в обеих группах. В то же время, экскреция катиона с мочой у пациентов с ИГ была существенно выше, чем у здоровых людей, а фракционная реабсорбция Ca^{2+} – значительно ниже [43]. Эти результаты позволили приведенным авторам сделать вывод, согласно которому повышенное количество Ca^{2+} , абсорбированное в кишечнике у пациентов с ИГ, остается в моче благодаря сниженной почечной реабсорбции. Важно отметить, что плазменный уровень паратиреоидного гормона в обеих группах как натощак, так и после приема пищи, практически не различался [43]. Сходные результаты ранее были получены и на животных с использованием гиперкальциурических инбредных крыс линии GHS, адекватно моделирующих идиопатическую гиперкальциурию [44]. Были проведе-

ны клиренсные опыты с применением ^{14}C -инулина на паратиреоидэктомированных самках крыс GHS, потреблявших обычную и низкокальциевую диеты. Для поддержания нормального и стабильного уровня Ca^{2+} в плазме применяли инфузию CaCl_2 . Оказалось, что в этих экспериментальных условиях и гиперкальциурические, и обычные крысы имели одинаковую скорость клубочковой фильтрации и одинаковую фильтрационную кальциевую нагрузку. Однако крысы GHS при этом независимо от потребляемой диеты имели фракционную и мочевую экскрецию Ca^{2+} , в 3 раза превосходящую показатели контрольных животных [44].

До сих пор не совсем ясно, в каком отделе нефрона происходит при идиопатической гиперкальциурии нарушение реабсорбции Ca^{2+} . Существует предположение о наличии при ИГ некоего универсального дефекта реабсорбции в проксимальных почечных канальцах [4]. Впрочем, убедительных доказательств этого предположения пока не представлено. Имеются лишь единичные косвенные данные, указывающие на снижение проксимальной реабсорбции у пациентов с идиопатической гиперкальциурией. Так, при введении проксимально действующего диуретика ацетазоламида у пациентов с ИГ возникала менее выраженная натрийуретическая реакция, чем у здоровых лиц, что предполагает изначально сниженную реабсорбцию в проксимальных канальцах почек [45]. На это же указывают обнаруженные дефекты проксимальной реабсорбции фосфатов у пациентов с ИГ [46]. Как известно, у лиц, страдающих идиопатической гиперкальциурией, часто развивается гипофосфатемия. В приведенной работе показано, что у многих больных с ИГ наблюдается снижение максимальной реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек. Это приводит к большей потере фосфатов с мочой с развитием гипофосфатемии. Снижение же содержания фосфатов в плазме крови ведет к повышению уровня кальцитриола и, как следствие, к увеличению кишечной абсорбции Ca^{2+} . Это, в свою очередь, обуславливает подавление секреции РТН и снижение почечной реабсорбции Ca^{2+} . Высказанное предположение находит определенное экспериментальное подтверждение. У нокаутных мышей, лишенных котранспортера Na^+/Pi , первичный дефект канальцевого всасывания фосфатов стимулировал почечный синтез кальцитриола, что посредством усиленной абсорбции в кишечнике кальция и фосфора ингибировало секрецию РТН, обуславливая развитие гиперкальциурии [47]. Абляция же гена 1α -гидроксилазы у таких животных предотвращала

образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, снижала экскрецию Ca^{2+} с мочой и предупреждала развитие нефролитиаза [47]. Здесь следует подробнее остановиться на важной роли, которую играет кальцитриол в патогенезе идиопатической гиперкальциурии.

Давно известно, что лица с ИГ часто имеют высокий плазменный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а введение кальцитриола здоровым людям во многом копирует состояние идиопатической гиперкальциурии. В свое время прямая проверка роли витамина D в изменении кальциевой чувствительности тканей была проведена в клинических экспериментах на людях с нормальным кальциевым балансом в лаборатории J.Jr. Lemann [48]. Кальциевый баланс исследовали без введения кальцитриола и в условиях его применения у лиц, находившихся на нормальной кальциевой диете (22 ммоль/сут), при сниженном (9,3 ммоль/сут) и очень низком (4 ммоль/сут) потреблении Ca^{2+} . Оказалось, что в первом и втором случаях введение витамина D повышало как кишечную абсорбцию кальция, так и его почечную экскрецию, не изменяя кальциевый баланс организма в целом. Использование же кальцитриола в условиях низкокальциевой диеты приводило к существенному превалированию выделения Ca^{2+} с мочой над его всасыванием в кишечнике, имитируя отрицательный кальциевый баланс и имитируя состояние идиопатической гиперкальциурии.

Полученные данные высветили ряд непростых вопросов относительно роли $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в развитии идиопатической гиперкальциурии. Почему, например, далеко не у всех пациентов с ИГ регистрируется повышенный уровень кальцитриола, несмотря на увеличенную кишечную абсорбцию и сниженную почечную реабсорбцию Ca^{2+} [49]? Это предопределило появление гипотезы о том, что гиперабсорбция Ca^{2+} энтероцитами обеспечивается не столько концентрацией кальцитриола в плазме, сколько изменением количества или чувствительности VDR-рецепторов, чувствительных к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Имеется достаточно большое количество сведений, указывающих на то, что интенсивность действия кальцитриола прямо коррелирует с количеством рецепторов VDR и насыщенностью ими таргетных тканей у человека [50]. Аналогичные данные получены и на животных в экспериментах как *in vivo*, так и *in vitro* при использовании клеточных культур [51]. В опытах с применением $[^3\text{H}]1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ показано, что богатые рецепторами к витамину D цитозольные фракции проксимального дуоденума крыс GHS связывали больше кальцитриола, чем фракции обычных животных.

В этой же лаборатории исследователями из США продемонстрировано, что повышение связывания кальцитриола с VDR-рецепторами обусловлено скорее увеличением количества мест связывания в кишечнике, чем повышением аффинитета рецептора витамина D к своим лигандам [37]. Однако Northern blot анализ мРНК обычных и GHS крыс не показал повышенной экспрессии гена рецептора витамина D. Так что генная транскрипция рецептора VDR была сопоставимой в обеих группах животных, равно как и синтез зависимого от кальцитриола кальций-связывающего протеина калбиндина $\text{D}_{9\text{K}}$. И лишь с помощью Western блоттинга было определено больше калбиндина $\text{D}_{9\text{K}}$ в энтероцитах GHS крыс в сравнении с обычными. Именно это, по-видимому, обусловило большую эффективность витамина D у гиперкальциурических животных, несмотря на сопоставимый плазменный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [37]. В другом исследовании этого же коллектива авторов показано, что рецепторы VDR крыс GHS гиперреагировали даже на минимальные дозы $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Эта гиперреакция возникала в результате увеличения стабильности рецепторов витамина D без усиления транскрипции гена VDR, *de novo* синтеза соответствующего протеина или экспрессии его мРНК. Введение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ вело к повышению экспрессии мРНК кишечного и почечного калбиндина у гиперкальциурических крыс в отличие от обычных животных [52]. Правда, существует и весьма скептическое отношение к экспериментальным данным, полученным на крысиной модели гиперкальциурии. Поэтому, по-видимому, следует принять во внимание мнение известных итальянских специалистов в вопросах гиперкальциурии G.Vezzoli и соавт., которые в редакционном комментарии высказались по этому поводу весьма осторожно: «...Максимум того, что может сказать нам GHS модель в патогенетическом плане – это то, что VDR-зависимый механизм принимает участие в патогенезе комплексного заболевания, называемого гиперкальциурией у крыс...» [3]. По-видимому, следует согласиться с такой позицией.

Повышенная чувствительность к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, выявляемая в энтероцитах, может также иметь важное значение и в костной ткани. По всей вероятности, изменения кальциевого метаболизма в костях играют не последнюю роль в развитии идиопатической гиперкальциурии. Так что потеря Ca^{2+} с мочой, превосходящая его потребление с пищей, является решающим доказательством аномально повышенного минерального костного опустошения при идиопатической гиперкальциурии.

Более 35 лет тому назад появилось первое сообщение о снижении минеральной плотности костей у пациентов с уролитиазом [53]. Вскоре эта информация нашла подтверждение в целом ряде исследований, проведенных как в клинике, так и на лабораторных животных, в которых было показано, что на фоне кальциевого уролитиаза и гиперкальциурии наблюдается снижение костной минеральной плотности (bone mineral density, BMD). При этом снижение BMD примерно на 5% фиксировалось в поясничных позвонках, бедренной, большой берцовой и лучевой костях [54]. Отдельно отметим, что определение костной минеральной плотности по известным причинам связано с определенными методическими сложностями. По-видимому, поэтому не все попытки определить снижение BMD и изменение костного минерального состава увенчались успехом [55]. И все же значительно больше данных свидетельствуют о снижении BMD у пациентов с идиопатической гиперкальциурией [56, 57]. Причем эти наблюдения оказались справедливыми и в условиях повышенной абсорбции Ca^{2+} в кишечнике, и при гиперкальциурии, возникающей натошак.

Сегодня мы располагаем относительно небольшим количеством исследований, посвященных динамике и механизмам костного ремоделирования при идиопатической гиперкальциурии. Это обусловлено целым рядом причин, среди которых инвазивный характер некоторых процедур, таких как костная биопсия, недостаток пациентов, соглашающихся на эти исследования, в связи с легким или бессимптомным течением костной болезни, необходимость строгого соблюдения диеты [58]. До конца не ясно, какой процесс вносит больший вклад в нарушение костного оборота при ИГ: ослабление костного формирования или усиление резорбции костей. С одной стороны, получены данные, указывающие на снижение образования кости. У 15 пациентов с ИГ, имевших повышенную кишечную абсорбцию Ca^{2+} , анализ костной биопсии обнаружил дефект костного образования, что определялось благодаря снижению количества и поверхности остеобластов, а также изменению остеοидного объема [59]. С другой стороны – в ряде клинических работ снижение костной минерализации наблюдалось на фоне повышенной резорбции костей. Косвенным подтверждением повышения костной резорбции при ИГ являются данные, полученные при использовании бисфосфонатов, препаратов, подавляющих резорбцию костей. Введение алендроната пациентам с идиопатической гиперкальциурией или гиперкальциу-

рическим крысам GHS приводило к нормализации экскреции кальция с мочой [60, 61]. Не исключено, что пациенты с ИГ, первичный дефект у которых находят в кишечной гиперабсорбции Ca^{2+} , имеют, главным образом, снижение формирования костной ткани, в то время как у лиц, проявляющих гиперкальциурию натошак, выявляют в основном усиление резорбции кости. И все же сегодня преобладает компромиссное и наиболее взвешенное мнение, согласно которому при идиопатической гиперкальциурии снижение костной минеральной плотности возникает в результате комплексного воздействия на костный оборот с преобладанием подавления костного формирования при относительно нормальном или несколько повышенном процессе резорбции кости [62].

Хотя механизмы, обеспечивающие потерю костного кальция до конца не выяснены, в последние годы возникли несколько многообещающих предположений. Одно из них связано с высоким потреблением животного белка. Известно, что потребление пищевого протеина существенно усиливает скорость клубочковой фильтрации, что повышает фильтрационную кальциевую нагрузку и обеспечивает развитие гиперкальциурии. Однако, как выяснилось, гиперкальциурия, возникающая в результате усиленного потребления белка, намного превышает величину, которую бы обеспечило лишь повышение фильтрационной фракции кальция [63]. Статическая и динамическая костная гистоморфометрия показала неблагоприятное воздействие чрезмерного потребления белка на состояние скелета [63]. Высокое содержание казеина в рационе крыс приводило к 3–4-кратному усилению экскреции Ca^{2+} с мочой по сравнению с животными, находившимися на низкоказеиновой диете. При этом было зафиксировано трехкратное усиление костной резорбции. Установлено также, что экскреция Ca^{2+} с мочой под влиянием пищевого протеина у пациентов с ИГ и кальциевым нефролитиазом выражена в большей степени, чем у здоровых людей [62]. Появились сведения, указывающие на прямое воздействие на транспорт Ca^{2+} в костях и почках. Не исключено, что в основе такого действия лежит возникающая в результате потребления протеина системная кислотная нагрузка с последующей потерей Ca^{2+} этими органами [58]. Показано, что кислотная нагрузка ингибирует реабсорбцию Ca^{2+} в почечных канальцах и обеспечивает острое повышение его костного оборота [64]. В клинических исследованиях в свое время была выявлена обратная зависимость между мочевым содержанием аммония сульфата и pH, с одной стороны,

и показателями минеральной плотности костей в поясничном отделе позвоночника, бедренной и большой берцовой костях – с другой [65]. Важно отметить, что у людей с нормокальциурией подобная закономерность не прослеживалась.

Кислотная нагрузка при попадании в организм животного белка, по-видимому, возникает в результате окисления серосодержащих аминокислот цистеина и метионина до сульфата, что и обуславливает повышение экскреции неттовой кислотности и кальция [4]. Возможно, образующиеся сульфаты повышают экскрецию Ca^{2+} с мочой за счет образования комплексов с внутриканальцевым кальцием, посредством этого предотвращая почечную реабсорбцию последнего [66]. Как бы там ни было, введение щелочных растворов приводит к одновременному снижению как неттовой кислотности, так и содержания кальция в моче [40]. Каким образом кислотная нагрузка приводит к угнетению почечной реабсорбции Ca^{2+} , пока точно не установлено. Однако эксперименты на животных показали, что индуцированный ацидоз ведет к снижению экспрессии апикального кальциевого канала TRPV5 в дистальных канальцах почек. А нокаутные мыши, лишенные гена, кодирующего этот канал, не давали повышения почечной экскреции Ca^{2+} в условиях ацидоза [64]. Соответственно снижение поступления в организм животного белка (одновременно с уменьшением потребления поваренной соли) сопровождалось уменьшением мочевой экскреции Ca^{2+} и снижало частоту рецидивов образования кальциевых камней [67]. А нейтрализация кислотной нагрузки с помощью калия цитрата полностью предотвращала развитие гиперкальциурии, костную потерю Ca^{2+} и рост резорбции костей [58].

Важным фактором, способствующим костной потере Ca^{2+} и нарушению его почечной реабсорбции при идиопатической гиперкальциурии, по-видимому, является гипоцитратурия. Хорошо известна роль цитрата в патогенезе кальциевого нефролитиаза. Цитрат образует в канальцах почек стабильные комплексы со свободным кальцием, предотвращая образование преципитирующих оксалатных и фосфатных кальциевых солей [68]. Согласно различным литературным источникам, от 19 до 63% пациентов с кальциевым нефролитиазом имеют гипоцитратурию [69]. Выяснено, что главной причиной гипоцитратурии являются различные формы метаболического ацидоза [70]. В условиях ацидоза в проксимальных канальцах почек избыток ионов водорода способствует образованию двухвалентного цитрата, который, в отличие от

трехвалентного, легко реабсорбируется здесь с помощью специфического транспортера NADC-1 (slc13a2). Этот транспортер является Na^+ -зависимым низкоаффинным переносчиком дикарбоновых кислот. Реабсорбированный двухвалентный цитрат метаболизируется в митохондриях клеток проксимальных канальцев с помощью цитратной лиазы или посредством ферментов цикла трикарбоновых кислот [70]. Таким образом, кислотная нагрузка, создаваемая в том числе и повышенным потреблением животного белка, способствует возникновению или усугублению гипоцитратурии. Гипоцитратурия же у пациентов с идиопатической гиперкальциурией часто сочетается со сниженной костной минерализацией. При обследовании 88 детей с идиопатической гиперкальциурией было показано, что у пациентов с сопутствующей гипоцитратурией показатели BMD в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра были значительно ниже, чем у лиц без гипоцитратурии в контрольной группе детей [71]. Сходные результаты были ранее получены и в другом исследовании, установившем снижение костной минеральной плотности у детей с ИГ и сопутствующей гипоцитратурией [72]. Так что, по-видимому, пищевая кислотная нагрузка в условиях идиопатической гиперкальциурии ведет к хронической мобилизации костных минералов, в первую очередь кальция, который благодаря подавлению канальцевой реабсорбции покидает организм, индуцируя гиперкальциурию без изменения плазменного содержания Ca^{2+} и РТН. Гипоцитратурия усугубляет развитие описываемого эффекта. Поэтому логичными представляются результаты, согласно которым применение таких препаратов, как калия или магния цитрат, нивелирующих эффект кислотной нагрузки и повышающих содержание цитрата, ослабляет резорбцию костей у здоровых людей, а также повышает костную минеральную плотность, восстанавливая положительный кальциевый баланс, у пациентов с идиопатической гиперкальциурией и кальциевым нефролитиазом [73]. Не исключено, что определенный вклад в патогенез описываемого процесса вносит и внутриклеточная ацидификация, имеющая место у пациентов с идиопатической гиперкальциурией и усугубляющаяся в условиях сопутствующей гипоцитратурии [72]. В связи с этим была выдвинута гипотеза, согласно которой более кислая внутриклеточная среда у пациентов с гипоцитратурией может влиять на буферную емкость костей, приводя к снижению костной массы с сопутствующим уменьшением BMD [71,74].

Другим важным фактором, связанным с повышенным потреблением животных белков и жиров

и вносящим вклад в развитие гиперкальциурии и костной деминерализации, является повышенная продукция простагландина E_2 ($ПГЕ_2$). Уже в 90-х годах было показано, что пациенты с гиперкальциурией имеют повышенную экскрецию $ПГЕ_2$ с мочой [75]. Как выяснилось, простагландин E_2 способен прямо и косвенно модулировать транспорт Ca^{2+} во всех органах, вовлеченных в развитие гиперкальциурии: в кишечнике, почках и костях. В восходящем отделе петли Генле, ингибируя Na - K - $2Cl$ котранспортер, активность которого, как известно, создает условия для канальцевой реабсорбции Ca^{2+} , $ПГЕ_2$ обуславливает возникновение почечной гиперкальциурии [75]. Не исключено, что в условиях повышенной кислотной нагрузки, вызываемой высоким потреблением животного белка, $ПГЕ_2$ отягощает гиперкальциурию за счет повышения чувствительности эпителиальных почечных каналов к ингибирующему воздействию кислоты [58]. Хорошо также известна способность $ПГЕ_2$ активировать 1α -гидроксилазу в клетках проксимальных канальцев почек, что стимулирует образование $1,25(OH)_2D_3$ из своего предшественника $25(OH)D_3$ [76]. Избыточный кальцитриол, в свою очередь, индуцирует гиперабсорбцию Ca^{2+} в кишечнике и снижает его реабсорбцию в канальцах почек. И наконец, выяснено, что $ПГЕ_2$ прямо и через образование $1,25(OH)_2D_3$ стимулирует процесс костной резорбции, устанавливая дополнительный источник мочевого кальция при идиопатической гиперкальциурии [60]. Имеются сведения, согласно которым $ПГЕ_2$ может участвовать в индуцируемом кислотной нагрузкой повышении костной резорбции [77]. Кроме того, простагландины, как выяснилось, оказывают влияние на костный аппарат, воздействуя на остеокласты и остеобласты в различных экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Показано, что $ПГЕ_2$ является мощным стимулятором костной резорбции, ингибируя остеобластный синтез коллагена. Возможно, и внутриклеточная ацидификация ведет к повышению продукции $ПГЕ_2$ [69]. Остается неясным, способна ли кислотная нагрузка, индуцируемая потреблением пищевого протеина, вызывать системный рост $ПГЕ_2$, достаточный для воздействия на костное ремоделирование [58,78].

Анализируя участие $ПГЕ_2$ в патогенезе идиопатической гиперкальциурии, нельзя не остановиться на значимости полиненасыщенных жирных кислот и, в первую очередь, главного прекурсора простагландинов арахидоновой кислоты (АК). По-видимому, роль АК в патофизиологии ИГ достаточно велика [79]. Итальянским исследователям удалось определить повышение уровня арахидо-

новой кислоты мембранных фосфолипидов в качестве первичного дефекта, лежащего в основе идиопатической гиперкальциурии. На основании этого, ими была сконструирована математическая модель, связывающая арахидоновую кислоту плазменных фосфолипидов с кишечной абсорбцией Ca^{2+} , его мочевой экскрецией и костной минеральной плотностью. При сравнительном обследовании пациентов с кальциевым нефролитиазом и здоровых лиц у больных обнаруживался гораздо более высокий базальный уровень арахидоновой кислоты и $ПГЕ_2$ в плазменных фосфолипидах и эритроцитах, концентрации кальцитриола в плазме и экскреции с мочой Ca^{2+} , как и биохимических маркеров костного оборота [80]. При этом выявлялась четкая корреляция между плазменным содержанием $ПГЕ_2$ и кальцитриола, а также между содержанием арахидоновой кислоты, кишечной абсорбцией Ca^{2+} и кальциурией. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что аномальное содержание фосфолипидной арахидоновой кислоты может оказаться решающим фактором, ответственным за мозаичность метаболических и клинических изменений, являющихся характерными признаками гиперкальциурии [80]. При этом АК, по-видимому, может осуществлять свое влияние на транспорт и метаболизм Ca^{2+} в кишечнике, почке и костях как в качестве вторичного мессенджера, так и через путь активации образования $ПГЕ_2/1,25(OH)_2D_3$ [80]. Кроме того, высказано предположение, согласно которому нарушенный баланс мембранных жирных кислот, наблюдаемый при гиперкальциурии, стимулирует процесс липидной перекисидации с последующим повреждением клеток [81]. В экспериментах на животных показано, что активация свободно-радикального окисления в почках способствует развитию кальциевого нефролитиаза. Выяснилось, что уровень активности перекисного окисления липидов положительно коррелирует с тканевой концентрацией Ca^{2+} и отрицательно – с уровнем антиоксидантных ферментов [82, 83].

В контексте обсуждаемой проблемы нельзя не отметить возможную роль цитокинов и факторов роста в развитии идиопатической гиперкальциурии, тем более, что и кальцитриол, и $ПГЕ_2$ способны индуцировать их экспрессию. Так, замечено, что арахидоновая кислота специфически влияла на экспрессию генов интерлейкина-1 ($IL-1$), интерлейкина-6 ($IL-6$) и фактора некроза опухоли-альфа ($TNF-\alpha$) в циркулирующих моноцитах [84]. А на экспериментальной модели добавление рыбьего жира снижало костный оборот и синтез $IL-1$, $IL-6$ и $TNF-\alpha$ в клеточной линии остеобластов человека

[85]. Правда, вклад цитокинов и хемокинов в развитие рассматриваемого процесса нельзя считать определенно установленным. С одной стороны, показано, что IL-1 и TNF- α являются мощными стимуляторами остеокластной костной резорбции как *in vitro*, так и *in vivo* [78,80]. С другой стороны – определение экспрессии мРНК IL-1 в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ИГ не смогло выявить различий с контрольной группой здоровых детей [86]. А в недавно проведенном исследовании с участием 70 детей и подростков с ИГ и 37 контрольных лиц вообще не удалось определить уровень IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α в плазме крови и моче обеих групп. И лишь содержание моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 (MCP-1) в плазме крови и моче у пациентов с ИГ было существенно повышенным [87]. Однако выявленная увеличенная концентрация MCP-1 в моче вряд ли, по нашему мнению, может объективно указывать на измененный уровень костного ремоделирования. Показано, например, что содержание MCP-1 в моче, как локального медиатора, образующегося непосредственно в почечной ткани, существенно возрастает у детей с хроническим гломерулонефритом, что не имеет ничего общего с состоянием костного скелета [88]. Так что участие цитокинов и хемокинов в изменении костного ремоделирования при идиопатической гиперкальциурии нуждается в дальнейшем изучении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Idiopathic hypercalciuria. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8 (1): 70-75
- Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE et al. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1129-1133
- Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 503-506
- Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28 (2): 120-132
- Bak M, Ural R, Agin H et al. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Urol Nephrol* 2009; 41: 453-460
- Lau KK. Clinical manifestations of pediatric idiopathic hypercalciuria. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1: 52-59
- Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (2): 214-219
- Naseri M, Alamdaran SA. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4 (1): 32-38
- Wróblewski T, Wistrychowski A. Hypercalciuria. *Przegl Lek* 2011; 68 (2): 107-113
- Copelovitch L. Urolithiasis in children. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59 (4): 881-896
- Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. *Proc R Soc Med* 1953; 46 (12): 1077-1081
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children – how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (6): 577-582
- Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol* 2008; 179: 1676-1682
- Emamghorashi F, Davami MH, Rohi R. Hypercalciuria in Jahrom's school-age children: what is normal calcium-creatinine ratio? *Iran J Kidney Dis* 2010; 4 (2): 112-115
- Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R et al. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron* 2002; 91: 439-443
- Pak CY, Kaplan R, Bone H et al. A simple test to the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975; 292 (10): 497-500
- Pak CY, Sakhaee K, Pearle MS. Detection of absorptive hypercalciuria type I without the oral calcium load test. *J Urol* 2011; 185(3): 915-919
- Bataille P, Fardellone P, Ghazali A et al. Pathophysiology and treatment of idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10 (4): 373-388
- Pak CY, Resnick MI. Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 243-253
- Stapleton FB, Jones DP, Miller LA. Evaluation of bone metabolism in children with hypercalciuria. *Semin Nephrol* 1989; 9 (1): 75-78
- Nicolaidou P, Themeli S, Karpathios T et al. Family pattern of idiopathic hypercalciuria and its subtypes. *J Urol* 1996; 155: 1042-1044
- Maierhofer WJ, Lemann JJr, Gray RW, Cheung HS. Dietary calcium and serum 1,25-(OH) $_2$ -vitamin D concentrations as determinants of calcium balance in healthy men. *Kidney Int* 1984; 26 (5): 752-759
- Schwaderer A, Srivastava T. Complications of hypercalciuria. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1: 306-315
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (10): 1568-1573
- Polito C, La Manna A, Cioce F et al. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15 (3-4): 211-214
- Bianco SD, Peng JB, Takanaga H et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 274-285
- Jackman SV, Kibel AS, Ouworie CA et al. Familial calcium stone disease: TaqI polymorphism and the vitamin D receptor. *J Endocrinol* 1999; 13: 313-316
- Zerwekh JE, Reed BY, Heller HJ et al. Normal vitamin D concentration and responsiveness to 25-dihydroxyvitamin D $_3$ in skin fibroblasts from patients with absorptive hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 307-313
- Lerolle N, Coulet F, Lantz B et al. No evidence for point mutations of the calcium-sensing receptor in familial idiopathic hypercalciuria. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2317-2322
- Petrucchi M, Scott P, Ouimet D et al. Evaluation of the calcium-sensing receptor gene in idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 58 (1): 38-42
- Scheinman SJ, Cox JP, Lloyd SE et al. Isolated hypercalciuria with mutation in CLCN5: Relevance to idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 2000; 57: 232-239
- Scott P, Ouimet D, Proulx Y et al. The 1 alpha-hydroxylase locus is not linked to calcium stone formation or calciuric phenotypes in French-Canadian families. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (3): 425-432
- Lapointe J-Y, Tessier J, Paquette Y et al. NPT $_{2a}$ gene variation in calcium nephrolithiasis with renal phosphate leak. *Kidney Int* 2006; 69: 2261-2267
- Reed BY, Gitomer WL, Heller HJ et al. Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (4): 1476-1485
- Renkema KY, Lee K, Topala CN et al. TRPV5 gene polymorphisms in renal hypercalciuria. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1919-1924
- Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (3): 729-745
- Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary

hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (4): 1082-1095

38. Lemann JJr. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of bone and mineral metabolism*. Raven Press, New York, 1992; 685-706

39. Brannan PG, Morawaki S, Pak CYC, Fordtran JS. Selective jejuna hyperabsorption of calcium in absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1979; 68: 425-428

40. Lemann JJr. Idiopathic hypercalciuria. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of bone and mineral metabolism*. Lippincott, 2002; 673-697

41. Coe FL, Parks JH, Evan AP, Worcester E. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. In: Alpern R, Hebert S, eds. *Seldin and Giebisch' The Kidney*. Elsevier, Inc., 2007; 1945-1977

42. Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85: 373-422

43. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP et al. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: 66-75

44. Tsuruoka S, Bushinsky DA, Schwartz GJ. Defective renal calcium reabsorption in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1997; 51: 1540-1547

45. Sutton RAL, Walker VR. Responses to hydrochlorothiazide and acetazolamide in patients with calcium stones. *N Engl J Med* 1980; 13: 709-713

46. Prie D, Ravary V, Boccon-Gibod L, Friedlander G. Frequency of renal phosphate leak among patients with calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001; 60: 272-276

47. Tenenhouse HS, Gauthier C, Chau H, St-Arnaud R. 1 alpha-Hydroxylase gene ablation and Pi supplementation inhibit renal calcification in mice homozygous for the disrupted Npt2a gene. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F675-F681

48. Maierhofer WJ, Gray RW, Adams ND. Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)₂-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int* 1983; 24 (4): 555-560

49. Bushinsky DA. Bench to bedside: Lessons from the genetic hypercalciuric stone forming rat. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:61-64

50. Favus MJ, Karnauskas AJ, Park JH et al. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4937-4943

51. Sandgren M, DeLuca HF. Serum calcium and vitamin D regulate 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor concentration in rat kidney in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 4312-4314

52. Yao J, Kathalia P, Bushinsky DA, Favus MJ. Hyperresponsiveness of vitamin D receptor gene expression to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. A new characteristic of genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Clin Invest* 1998; 101: 2223-2232

53. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10: 154-156

54. Fuss M, Pepersack T, Van Geel J et al. Involvement of low calcium diet in the reduced mineral content in idiopathic renal stone formers. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 9-13

55. Casez JP, Hug C, Hess B et al. The myth of low bone mass in idiopathic calcium renal stone formers. *Kidney Int* 1993; 44: 264

56. Мальцев СВ, Михайлова ТВ, Кравцова ОА. Генетические и клинические аспекты нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией. *Практическая мед* 2014; 9 (185): 118-125 [Mal'cev SV, Mihajlova TV, Kravcova OA. Geneticheskie i klinicheskie aspekty nefrolitiyaza i nefrokalcinoza u detej s giperkal'ciuriej. *Prakticheskaja medicina* 2014; 9 (185): 118-125].

57. Arrabal-Polo MA, del Carmen Cano-Garcia M, Canales BK, Arrabal-Martin M. Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: pathophysiology, diagnosis, and medical management. *Curr Opin Urol*. 2014; 24(6): 633-638.

58. Zerwekh JE. Bone disease and idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28 (2): 133-142

59. Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E et al. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 654-658

60. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of

idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int* 1996; 49: 1507-1518

61. Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2215-2220

62. Heller HJ, Zerwekh JE, Gottschalk FA, Pak CY. Reduced bone formation and relatively increased bone resorption in absorptive hypercalciuria. *Kidney Int* 2007; 71: 808-815

63. Amanzadeh J, Gitomer W, Zerwekh JE et al. Effect of high protein diet on stone forming propensity and bone loss in rats. *Kidney Int* 2003; 64: 2142-2149

64. Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop JGJ et al. Acid-base status determines the renal expression of Ca²⁺ and Mg²⁺ transport proteins. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 617-626

65. Asplin JR, Bauer KA, Kinder J et al. Bone mineral density and urine calcium concentration among subjects with and without hypercalciuria. *Kidney Int* 2003; 63: 662-669

66. Lau KK, Butani L. Treatment strategies for pediatric idiopathic hypercalciuria. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1: 299-305

67. Borghi L, Schianchi T, Meschi T et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346 (11): 77-84

68. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология* 2009; 13 (1): 39-50] 2009; 13 (1): 39-50 [Zverev JaF, Brjuhanov VM, Lampatov VV, Zharikov AJu. Sovremennye predstavlenija o roli fiziko-himicheskikh faktorov v patogeneze kal'cievogo nefrolitiyaza. *Nefrologija* 2009; 13 (1): 39-50]

69. Caudarella R, Vescini F. Urinary citrate and renal stone disease: the preventive role of alkali citrate treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2009; 11 (3): 182-187

70. Dogliotti E, Vezzoli G, Nouvenne A et al. Nutrition in calcium nephrolithiasis. *J Transl Med* 2013; 11:109. Published online 2013, May 1. Doi: 10.1186/1479-5876-11-109

71. Penido MG, Lima EM, Souto MF et al. Hypocitricuria: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 74-78

72. Garcia-Nieto V, Ferrandez V, Monge M et al. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11 (5): 578-583

73. Dawson-Hughes B, Harris SS, Palermo NJ et al. Treatment with potassium bicarbonate lowers calcium excretion and bone resorption in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 96-102

74. Penido MGM, Tavares MD, Linhares MC et al. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 123-130

75. Gambaro GF, Marchini MA, Nassuato A et al. The hypercalciuric effect of PGE₂ in nephrolithiasis patients is mediated by inhibition of Na-K-2Cl cotransport activity. In: Tiselius HG, Akademityck AB, eds. *Renal stones: Aspects of their formation, removal and prevention*, Edsbruk, Sweden, 1995; 95-96

76. Hasanoğlu A, Ercan ZS, Buyan N et al. Parathormone, 1,25-dihydroxyvitamin D and prostaglandin E₂ correlation in children with idiopathic hypercalciuria. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 56 (3): 235-237

77. Krieger NS, Frick KK, Strutz KL et al. Regulation of COX-2 mediates acid-induced bone calcium efflux in vitro. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 907-917

78. Zerwekh JE. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 395-401

79. Жариков АЮ, Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология* 2009; 13 (4): 37-50 [Zharikov AJu, Zverev JaF, Brjuhanov VM, Lampatov VV. Mehanizm formirovaniya kristallov pri oksalatnom nefrolitiyaze. *Nefrologija* 2009; 13 (4): 37-50]

80. Baggio D, Budakovic A, Nassuato A et al. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 58 (3): 1278-1284

81. Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C et al. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in

the management of hypercalciuric stone formers. *Urology* 2012; 79 (2): 282-286

82. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Талалаева ОС и др. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 12 (1): 58-63 [Zverev JaF, Brjuhanov VM, Talalaeva OS i dr. O roli processov svobodno-radikal'nogo okislenija v razvitii jeksperimental'nogo nefrolitiaza. *Nefrologija* 2008; 12 (1): 58-63]

83. Мотина НВ, Зверев ЯФ, Лепилов АВ и др. Оксидативное повреждение почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе. *Нефрология* 2010; 14 (1): 68-72 [Motina NV, Zverev JaF, Lepilov AV i dr. Oksidativnoe povrezhdenie pochk pri jeksperimental'nom oksalatnom nefrolitiaze. *Nefrologija* [Nefrologiya] 2010; 14 (1): 68-72]

84. Pacifici R, Rothstein M, Rifers L et al. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71 (1): 138-145

85. Classen N, Potgieter HC, Seppa M. Supplemented gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid influence bone status in young male rats: Effects of free urinary collagen cross-links, total urinary hydroxyproline, and bone calcium content. *Bone*

1995; 16: 385-392

86. Freundlich M, Alonzo E, Bellorini-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (8): 1396-1401

87. Santos Jr ACS, Lima EM, Penido MGMG et al. Plasma and urinary levels of cytokines in patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 941-948

88. Картамышева НН, Сергеева ТВ, Кучеренко АГ и др. Моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1) в патогенезе изменений тубулоинтерстициальной ткани у детей с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология и диализ* 2005; 7 (4): 443-444 [Kartamysheva NN, Sergeeva TV, Kucherenko AG i dr. Monocitarnyj hemoattraktivnyj protein-1 (MCP-1) v patogeneze izmenenij tubulointersticijal'noj tkani u detej s hronicheskim glomerulonefritom. *Nefrologija i dializ* 2005; 7 (4): 443-444]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 25.12.2014 г.

Принята в печать: 14.05.2015 г.