

© Н.М.Михеева, Я.Ф.Зверев, Г.И.Выходцева, 2014
УДК [616-003.215:546.41]-053.32

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

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ У ДЕТЕЙ

N.M. Mikheeva, Ya.F. Zverev, G.I. Vykhodceva

IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA IN CHILDREN

¹Кафедра педиатрии №2, ²кафедра фармакологии, ³кафедра педиатрии №1 с курсом детских инфекций Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре рассматриваются особенности проявлений идиопатической гиперкальциурии в детском возрасте. Обсуждаются различные методы лечения идиопатической гиперкальциурии у детей.

Ключевые слова: идиопатическая гиперкальциурия, дети, лечение.

ABSTRACT

The review discusses the features of the manifestations of idiopathic hypercalciuria in children. The various methods of treatment of idiopathic hypercalciuria in children are discussed.

Key words: idiopathic hypercalciuria, children, treatment.

Идиопатическая гиперкальциурия (ИГ) довольно часто возникает у детей. Ее распространенность в детской популяции зависит от таких факторов, как уровень экономического и социального развития той или иной страны, климато-географические особенности региона, традиции питания. При этом колебания в шкале распространенности ИГ весьма значительны. Так, если у японских детей частота идиопатической гиперкальциурии невелика и составляет лишь 0,6%, то среди детей, проживающих на острове Ла Гомера (Канарские острова), эта величина достигает 16%, а в г. Казалинске на побережье Аральского моря (Казахстан) – 38,6% [1–3]. Средние же показатели, характерные для России, развитых стран Запада, включая США, а также государств Ближнего Востока, колеблются от 3 до 11% от общей детской популяции [4–8]. Например, среди 1068 иранских детей ИГ была выявлена у 5,1%, тогда как среди 507 детей, обследованных в Германии, эта величина составила 10,2%, а в Италии из 220 детей разных возрастов ИГ была обнаружена у 9,1% [8–10]. Здесь следует отметить, что приведенные цифры все же в определенной степени условны. Это объясняется тем, что весьма значительное число детей с идиопатической гиперкальциурией являются бессимптомными. Поэтому указанные цифры во многом зависят от имеющейся выборки и основаны на эмпирически принятых показателях: экскреции более 4 мг/кг Ca²⁺

с 24-часовой мочой и/или мочевом соотношении Ca/Cr, превышающем 0,21 [7, 9, 11].

Симптоматика идиопатической гиперкальциурии у детей существенно отличается от взрослых. Если у взрослых пациентов ИГ наиболее часто сочетается с развитием нефролитиаза и реже – остеопороза, у детей на первый план, как правило, выходят так называемые «некалькулезные проявления» [12, 13]. К этим проявлениям идиопатической гиперкальциурии у детей следует отнести микро- и макрогематурию, дисфункции опорожнения мочевого пузыря, инфекции мочевых путей, рецидивирующую абдоминальную боль [14–17]. При этом у части детей сохраняется сочетание нефрокальциноза, нефролитиаза и снижения минеральной плотности костей [18–20].

Анализ литературных источников наводит на мысль о том, что в основном перечисленные проявления идиопатической гиперкальциурии у детей обусловлены образованием микрокристаллов в почечной ткани в результате кальциевого пересыщения мочи с повреждением и/или раздражением эпителия мочевыводящих путей.

Гематурия

Гематурия является наиболее частым некалькулезным проявлением у детей с идиопатической гиперкальциурией. Это сочетание было одновременно зафиксировано двумя группами исследователей более 30 лет тому назад [21, 22]. Однако, несмотря на это, причины, обуславливающие связь между гематурией и ИГ, остаются невыясненными. И

Михеева Н.М. 656015, г. Барнаул, ул. Деповская, 17, кафедра педиатрии №2 ГБОУ ВПО АГМУ, тел. 8-3852-619182, e-mail: micheeva.1974@mail.ru

все же такая связь определенно существует, что подтверждается статистическими выкладками. Как правило, у 30–37% детей с гематурией выявляется идиопатическая гиперкальциурия [5, 11, 23, 24]. Так, при обследовании 471 бразильского ребенка с ИГ 146 (31%) имели изолированную гематурию [15]. Отметим, что примерно в равной пропорции встречаются как макро-, так и микрогематурия, которые, как правило, протекают бессимптомно [25, 26]. При этом тип гематурии, по-видимому, не зависит от степени гиперкальциурии [15, 24, 27, 28].

В попытках объяснить причину гематурии при идиопатической гиперкальциурии было предложена гипотеза, согласно которой этиологическим фактором является процесс микрокристаллизации, который происходит при повышении содержания Ca^{2+} в почечной ткани. Образующиеся микрокристаллы, которые не всегда удается обнаружить, механически повреждают эпителий почечных канальцев и вызывают у детей гематурию, как и ряд других характерных для ИГ симптомов [12]. Эта гипотеза подтверждается обнаружением так называемого «чашечного нефролитиаза», когда у детей с идиопатической гиперкальциурией и сопутствующими гематурией, абдоминальной болью и дизурией во время эхографического обследования удалось идентифицировать в почечных чашечках очаги кристаллизации диаметром менее 3 мм [29]. Эти данные нашли подтверждение в другой работе, в которой у 85% из 103 детей с гиперкальциурией в течение периода наблюдения удалось обнаружить микрокристаллы в почечных чашечках [30]. И все же эту взаимосвязь пока нельзя считать четко установленной, поскольку с этих позиций невозможно объяснить возникновение гематурии у тех детей с ИГ, у которых не удается выявить признаки нефролитиаза [31].

Таким образом, согласно большинству литературных источников, идиопатическая гиперкальциурия обнаруживается у значительного количества детей с макро- и микрогематурией, однако прямая взаимосвязь между этими двумя патогенетическими звеньями пока не доказана. Возможно, причинным фактором возникновения гематурии является часто не определяемый процесс микрокристаллизации в почечных чашечках. Однако нельзя сбрасывать со счетов и возможное присутствие иных этиологических факторов, таких как совпадающая протеинурия или нарушения морфологии эритроцитов [32].

Нейрогенные расстройства мочеиспускания

Идиопатическая гиперкальциурия у детей часто сочетается с различными жалобами со стороны

мочевого тракта, включая повышенную частоту мочеиспусканий, императивные позывы к мочеиспусканию (ургентность), дизурию, ночной энурез. Возникло предположение о возможной связи функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря с гиперкальциурией. У 13 детей на фоне повышенной экскреции Ca^{2+} с мочой были зафиксированы жалобы на повышенную частоту мочеотделений, энурез и боли в животе и боку [33]. Используя известное соотношение Ca/Cr , американские исследователи провели ретроспективный анализ состояния 288 детей с функциональными нарушениями опорожнения на протяжении 8 лет [34]. Детей разделили на 5 групп: 22 пациента имели макрогематурию и дисфункциональные нарушения опорожнения; 102 – микрогематурию и нарушения опорожнения; 66 – только повышенную частоту мочеиспусканий в течение дня; 45 – только дизурию и 53 – комбинированную симптоматику, включавшую повышенную частоту мочеиспусканий, ургентность и дизурию. Оказалось, что во всех группах количество детей, имевших идиопатическую гиперкальциурию, колебалось от 21% (только повышенная частота мочеиспусканий в течение дня) до 30% (микрогематурия и нарушение опорожнений). Подобная частота нарушений опорожнения мочевого пузыря у пациентов с идиопатической гиперкальциурией, значительно превосходящая показатели контрольных групп, была подтверждена и в работах других авторов. Так, среди 529 детей с дизурией и дневным учащением мочеиспускания гиперкальциурию имели 32,2 и 32,6% соответственно [11]. Для сравнения отметим, что частота дизурии и учащенного мочеотделения при обследовании большого количества детей без ИГ (1068) составила соответственно 11,8 и 10,5% [9]. Исходя из представленных результатов, правомерным представляется вывод, согласно которому идиопатическая гиперкальциурия может играть существенную роль в возникновении функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря, хотя точный механизм этой взаимосвязи пока не установлен [34].

Появились сведения относительно возможной связи идиопатической гиперкальциурии и ночного недержания мочи. Если в общей детской популяции количество страдающих ночным энурезом составляет от 2,9 до 4,9% [9, 12, 35], то среди детей, имеющих идиопатическую гиперкальциурию, этот показатель, как правило, был значительно выше. Например, из 124 детей с установленной ИГ 28 (23%) имели недержание мочи, из которых у 15 (54%) было зафиксировано ночное, у 6

(21%) – дневное, а у 7 (25%) – как ночное, так и дневное недержание [13]. В других подобных исследованиях эти показатели были еще выше. В уже упоминавшемся исследовании М.К. Fallahzadeh и соавт. [11] гиперкальциурия была зафиксирована у 30,6% детей с ночным энурезом. Появились также сведения о том, что у ряда пациентов ночной энурез коррелирует не только с гиперкальциурией, но и с ночной полиурией. В большом исследовании итальянских авторов дети с энурезом были разделены на 2 группы. 1-я группа имела ночную полиурию, 2-я группа ее не имела [36]. При этом ночная гиперкальциурия обнаруживалась у 179 из 450 детей (39,7%). Из них в 1-й группе пациенты с гиперкальциурией составили 42,8%, во 2-й – 34,2%. Важно отметить, что в этом исследовании у 81,5% детей с ночным энурезом было выявлено существенное снижение уровня антидиуретического гормона (АДГ). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, согласно которому ночная гиперкальциурия играет ключевую роль в развитии ночного энуреза, поскольку она в значительной мере сочетается со сниженным уровнем АДГ и ночной полиурией [36]. Возникло также предположение о том, что гиперкальциурия ослабляет эффект вазопрессина, обуславливая ослабление реабсорбции воды в дистальных канальцах почек. Это ведет к развитию полиурии, что позволяет отнести идиопатическую гиперкальциурию к потенциальным факторам риска ночного недержания мочи [37, 38].

Что касается ослабления действия антидиуретического гормона, возможно, этот эффект связан со снижением чувствительности к нему рецепторов почечных канальцев в условиях гиперкальциурии. А это, в свою очередь, может быть результатом модулирующего воздействия повышенной мочевиной концентрации Ca^{2+} на экспрессию апикального водного канала аквапорина 2, являющегося одной из мишеней вазопрессина [36, 39, 40]. В результате этого гиперкальциурия может снижать концентрирующую способность почки и обеспечивать развитие полиурии, что характерно для ночного энуреза. В пользу предложенной гипотезы говорят данные, согласно которым снижение потребления пищевого кальция повышало чувствительность к десмопрессину через восстановление функционирования аквапорина 2. Это приводило к облегчению течения энуреза у детей с гиперкальциурией [41].

Таким образом, большинство исследователей отмечают роль гиперкальциурии в развитии ночного недержания мочи [42–46].

Справедливости ради заметим, что не всеми авторами поддерживаются подобные выводы. В работе, опубликованной испанскими исследователями, высокий уровень гиперкальциурии у детей с ночным энурезом (43,3%) не зависел от различий в осмолярности мочи и чувствительности к десмопрессину [47]. А некоторые авторы вообще не смогли подтвердить роль экскреции Ca^{2+} в развитии ночного недержания мочи [48, 49]. Так что взаимосвязь идиопатической гиперкальциурии и ночного энуреза у детей нельзя считать окончательно установленной, а обозначенная проблема нуждается в дальнейшем изучении.

Рецидивирующая абдоминальная боль (РАБ)

Среди симптомов, сопровождающих идиопатическую гиперкальциурию у детей, педиатры отмечают периодически возникающую боль в животе и боку. Можно спорить о том, следует ли относить эту боль к так называемым «некалькулезным симптомам» ИГ, поскольку часть специалистов рассматривают ее как проявление образовавшихся кальциевых камней и/или кристаллов. И все же, не вдаваясь в терминологические подробности, отметим, что диагностика РАБ как симптома, характеризующего идиопатическую гиперкальциурию, является важной, хотя и непростой задачей, стоящей перед детским нефрологом.

Рецидивирующая абдоминальная боль подразумевает, как минимум, 3 эпизода болей в животе в течение 3 мес у детей старше 3 лет, влияющих на обычную активность ребенка [50, 51]. Различают 3 вида РАБ: органическую, функциональную и психогенную. РАБ довольно часто возникает у детей, сопровождая более 100 различных болезненных состояний. В большинстве случаев РАБ рассматривается как функциональное расстройство, обусловленное заболеваниями желудочно-кишечного тракта [50, 52–54]. При уrolитиазе у детей также весьма часто возникает абдоминальная боль. Примерно у половины детей, страдающих мочекаменной болезнью, может возникнуть острая, подострая или рецидивирующая абдоминальная боль [55]. Как выяснилось, РАБ, наряду с другими «некалькулезными симптомами», сопровождает идиопатическую гиперкальциурию. При обследовании 124 детей с ИГ 52 ребенка вместе с другими характерными проявлениями гиперкальциурии имели РАБ или боль в боку [56]. Из них у 27 пациентов была гематурия, у 10 – недержание мочи. Важно подчеркнуть, что семейный анамнез уrolитиаза был выявлен лишь у 50% этих детей, и только 6 из 52 пациентов с ИГ имели почечные камни, а 41% с РАБ не имели признаков уrolитиаза.

Следует отметить, что локализация боли у детей с идиопатической гиперкальциурией меняется с возрастом. Длительное наблюдение за 180 пациентами с идиопатической гиперкальциурией и/или гиперурикозурией в возрасте от 3 до 17,6 года показало, что у детей моложе 8 лет боль локализована в основном в центре живота и имеет диффузный характер. Затем с возрастом боль приобретает латеральную локализацию. Так, если 81% детей моложе 8 лет жаловались на срединные боли, 79% пациентов от 8 до 17 лет имели РАБ, локализованную в боку [57]. Существует мнение, что такое изменение локализации обусловлено развитием сенсорной дифференцировкой боли с возрастом в связи увеличением размеров тела ребенка [58].

Какова же причина возникновения рецидивирующей абдоминальной боли при идиопатической гиперкальциурии? Этот вопрос до сих пор остается открытым. Проще объяснить происхождение РАБ, возникающей на фоне установленного уролитиаза. В этом случае, как полагают, кальциевые конкременты вызывают раздражение эпителия мочевых путей, что обуславливает возникновение пельвиоуретеральных спазмов и спазмов мочевого пузыря. Впрочем, не исключено, что подобный механизм характерен и для случаев, когда не удается достоверно зафиксировать наличие сформировавшихся камней. Возможно, их роль выполняют микрокристаллы кальция и/или микроагрегаты оксалата, присутствие которых не всегда удается обнаружить даже при современной технике ультразвуковой диагностики [56]. Косвенным подтверждением этого предположения является тот факт, что зачастую (хотя и не всегда!) РАБ сопровождается гематурией и инфекцией мочевых путей, симптомами, которые, как полагают, также связаны с повреждающим действием кристаллов [59].

Сложной задачей является дифференциальная диагностика РАБ, возникающей на фоне идиопатической гиперкальциурии. Суммируя имеющиеся в литературе данные, можно выделить ряд факторов, каждый из которых сам по себе часто не является решающим, но в комплексе позволяет поставить правильный диагноз. 1. Семейный анамнез уролитиаза, присутствующий примерно у половины детей с РАБ [60, 61]. 2. Наличие гематурии, дизурических расстройств или инфекции мочевых путей при поступлении или в анамнезе, что характерно для половины пациентов с РАБ [53,54]. 3. Частота болевых эпизодов, возникающих при ИГ, как выяснилось, значительно уступает таковой при РАБ, характерной для органических и функциональных заболеваний желудочно-кишечного

тракта. При идиопатической гиперкальциурии болевые атаки возникают в 4–9 раз реже, чем при желудочно-кишечной РАБ и составляют 3–4 дня в месяц [58]. Попутно заметим, что болевые эпизоды в количестве 4 дней в месяц эмпирически принято считать нижней границей частоты РАБ при желудочно-кишечных заболеваниях. Кроме того, как уже отмечалось, при ИГ длительное наблюдение за локализацией боли позволяет уловить ее смещение из центра живота к латеральным отделам [57, 58]. 4. Определение экскреции кальция за сутки или мочевого соотношения Ca/Cr должно стать рутинной процедурой при возникновении затруднений с постановкой диагноза. Учитывая приведенные факторы, вполне можно избежать диагностических ошибок, которые, к сожалению, пока еще встречаются при обследовании детей с РАБ на фоне идиопатической гиперкальциурии. В специально проведенном исследовании выяснилось, что, например, число аппендэктомий у детей с уролитиазом составляет 16%, в то время как в контрольной группе детей без этого заболевания – лишь 1,5%. Кроме того, большинство детей с уролитиазом и сопутствующей РАБ зачастую подвергаются длительным и сложным обследованиям, будучи госпитализированными в отделения гастроэнтерологии [58, 62].

Следует также иметь в виду, что отнюдь не инвазивные методы лечения идиопатической гиперкальциурии, как правило, заключающиеся в коррекции диеты и минимальном фармакологическом воздействии, дают хороший терапевтический эффект у большинства детей с рецидивирующей абдоминальной болью, сопровождающей ИГ [56, 63].

Инфекции мочевыводящих путей

За время изучения идиопатической гиперкальциурии у детей была выявлена явная связь между инфекционным процессом, локализованным в мочевых путях, и повышенной экскрецией кальция с мочой. Подобная связь ранее была обнаружена рядом исследователей, отметивших, что у детей, страдающих инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей (ИМВП), ИГ встречается значительно чаще, чем в контрольных популяциях. Правда, более чем за 25 лет таких наблюдений зафиксировано не так уж много [12, 64–69]. При этом доля детей с ИМВП, имевших идиопатическую гиперкальциурию, колебалась от 16 до 44%, что было значительно выше 7%, выявляемых у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей без ИГ [66–68]. С другой стороны – установлено, что у детей с идиопатической гиперкальциурией присоединение инфекции мочевыводящих путей наблюдается значительно чаще,

чем у пациентов с нормальной почечной экскрецией кальция [65, 69, 70]. Отмеченные в приведенных исследованиях колебания, по-видимому, обусловлены значительно отличающимся количеством наблюдений, зависимостью от географического региона, где проводилось исследование, условий питания, а также не всегда учитываемых факторов, таких как острота и рецидивирование инфекционного процесса. И наконец, показано, что достигнутое различными путями снижение экскреции кальция с мочой приводило к прекращению инфекционного процесса в мочевых путях у 61% детей с ИГ и практически полностью предупреждало возникновение рецидивов ИМС [64, 65].

Относительно механизмов, обуславливающих выявленную закономерность, существует несколько предположений, и хотя они носят в основном умозрительный характер, их можно рассматривать в качестве рабочей гипотезы.

По-видимому, в основе инфекционного повреждения эпителия мочевых путей лежит литогенный процесс, решающую роль в котором играет кристаллурия. Образующиеся микрокристаллы (главным образом оксалата кальция) являются своеобразной матрицей для бактерий, что позволяет последним накапливаться и сохранять свое присутствие в почечной ткани, не подвергаясь вымыванию с током мочи [38, 71, 72]. Кроме того, поверхность кристаллов создает прослойку между микроорганизмами и клетками почечных канальцев, а отсутствие прямого контакта с бактериями ослабляет бактерицидные свойства уротелия [69, 73, 74]. Нельзя отрицать и прямое воздействие кристаллов оксалата кальция на эпителий мочевых путей, индуцирующее развитие воспалительного процесса, возможно, через усиление почечными клетками синтеза остеопонтина, который является известным стимулятором каскада воспалительных реакций [75–77]. Наконец, в экспериментах с использованием крысиной модели ИГ показано, что сама гиперкальциурия продуцирует побочный эффект в отношении клеточной архитектуры уротелия, повреждая эпителиальный барьер мочевого пузыря и мочеточников, что предрасполагает к развитию инфекции мочевых путей [78].

Исходя из вышеизложенного, можно с полным основанием утверждать, что идиопатическая гиперкальциурия вносит весомый вклад в патогенез инфекций мочевой системы у детей. При этом следует подчеркнуть:

1. Инфекции мочевыводящих путей значительно чаще возникают у детей с идиопатической гиперкальциурией.

2. Дети с инфекциями мочевыводящих путей нуждаются в обязательном определении суточной экскреции кальция или соотношения кальций/креатинин в моче.

3. Интенсивное лечение идиопатической гиперкальциурии облегчает течение инфекционных заболеваний мочевыводящих путей у значительного количества детей.

Близко к обсуждаемой проблеме находится возможное сочетание идиопатической гиперкальциурии с некоторыми видами анатомических дефектов мочевыводящих путей и, в первую очередь, – с несостоятельностью клапана в пузырном отделе мочеточника, приводящей к возникновению пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). ПМР обнаруживается примерно у 20% детей с инфекцией мочевыводящих путей, поскольку возникающий при этой патологии возвратный ток мочи из мочевого пузыря препятствует удалению микрофлоры, что способствует развитию инфекционного процесса. С другой стороны – нарушение нормальной скорости тока мочи создает благоприятные условия для ее пересыщения солями кальция и развития уролитиаза [72,79]. Естественно, это не могло не вызвать предположения о возможной связи между гиперкальциурией и ПМР. Отметим сразу, что полной ясности здесь нет, а имеющиеся единичные сведения носят противоречивый характер.

В работе, опубликованной 30 лет тому назад, было показано, что среди детей, страдающих пузырно-мочеточниковым рефлюксом, количество случаев гиперкальциурии весьма значительное [23]. В другом, более позднем исследовании испанских авторов показано, что 27 из 46 детей с ПМР (58,6%) имели гиперкальциурию [80]. И наконец, в той же лаборатории было зафиксировано, что у 17 из 27 детей (63%) с обструкцией мочеточниково-тазового сочленения, приводящего к ПМР, выявлялась гиперкальциурия. Причем из этих 17 детей подавляющее большинство (88%) имели семейный анамнез уролитиаза [81]. С другой стороны – в недавно проведенном в Иране исследовании Н. Mahmoodzadeh и соавт. [82] у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей и сопутствующим ПМР частота гиперкальциурии (20%) достоверно не отличалась от показателей повышенной экскреции Ca^{2+} , составивших 13,3% в группе здоровых детей.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что единого мнения относительно обозначенной проблемы пока не сформировано, необходимы дополнительные исследования.

Детский нефролитиаз

Обращает на себя внимание значительный рост детской мочекаменной болезни (МКБ) в последние годы в развитых странах. Некоторые авторы указывают на ее 5-кратный рост за последние десятилетия [83, 84]. Несмотря на то, что нефролитиаз, как уже отмечалось, не является у детей наиболее частым признаком гиперкальциурии, именно идиопатическая гиперкальциурия является наиболее частым метаболическим нарушением, сопровождающим развитие мочекаменной болезни [32, 85]. На это указывают исследования, проведенные в разных уголках Земного шара. Так, в Южно-Американском регионе идиопатическая гиперкальциурия определялась у 40% детей с почечными камнями [86], в Северо-Американском – у 69–78,6% [87, 88], в Европе – у 32–54% [89–92]. При этом следует отметить, что частота детской МКБ в значительной степени зависит от географических и расовых особенностей. В странах Юго-Восточной Азии, Среднего Востока, Индии, Пакистане это заболевание является эндемичным. А в Африке диагностированный детский уролитиаз встречается достаточно редко [20]. Значение также имеет и социальное развитие страны или региона, особенности климата и традиции питания. Например, в развивающихся странах, в отличие от цивилизованных, эндемические камни, содержащие в основном соли аммония, ураты и мочевую кислоту, у детей находят чаще в мочевом пузыре, что, по-видимому, коррелирует со сниженным количеством фосфора в пище [20]. В странах Запада и США уролитиаз выявляется в основном у представителей европеоидной расы и проявляется камнями в почках и мочеточниках, содержащими главным образом кальция оксалат и кальция фосфат, сочетаясь с метаболическими нарушениями в виде гиперкальциурии и гипоцитратурии [72, 83, 93, 94]. Возраст, когда появляются первые симптомы МКБ у детей, варьируют от 5 до 15 лет. При этом камни в почках выявляются у 50–60% пациентов. Наиболее частыми симптомами являются боли в боку или животе, макрогематурия, сопутствующие инфекции мочевыводящих путей [95].

Возвращаясь к детской гиперкальциурии у детей, отметим, что в целом ряде исследований она проявляется как наиболее значимый фактор риска развития будущего нефролитиаза. Еще в 1981 году S. Roу и соавт. сообщили, что у 5 детей с безболезненной гематурией, развившейся на фоне гиперкальциурии, в течение 14–20 мес наблюдения образовались почечные камни [22]. В исследовании F.B. Stapleton [27] было обнаружено, что у 8 из 60

детей (13%) с нелеченной гиперкальциурией, сочетавшейся с гематурией, развился нефролитиаз в течение 1–4 лет наблюдения. Для сравнения у детей с нормокальциурией и гематурией аналогичный показатель составил лишь 2% [27]. В других исследованиях риск образования почечных камней у пациентов с гиперкальциурией варьировал от 0 (0 из 33) при сроке наблюдения 4–11 лет [96] до 16% (9 из 58) при наблюдении 1–6 лет [97], 13% (4 из 20) – при наблюдении 1–3 лет [98], 13% (8 из 60) – при наблюдении 1–4 лет [27].

Отметим, что, наряду с ИГ, важным прогностическим фактором образования почечных камней является семейный анамнез нефролитиаза. По данным разных авторов, от 35 до 70% детей с нефролитиазом имеют родственников, страдающих мочекаменной болезнью [23, 24, 61, 86, 90, 99].

Исходя из приведенных данных, можно согласиться с выводом о том, что в детской нефрологической клинике семейный анамнез мочекаменной болезни, макрогематурия и высокий уровень гиперкальциурии – важные факторы риска и прогрессирования уролитиаза [97, 100].

Сниженная минеральная плотность костей

Идиопатическая гиперкальциурия, обеспечивая хроническую потерю организмом кальция, не может не сказаться на содержании этого катиона в костях, что чревато нарушением минеральной плотности костей (BMD). В последние годы все больше внимания уделяется фактору потери Ca^{2+} в детском возрасте в контексте будущих нарушений костной минерализации, проявляющихся в зрелом возрасте [101–104]. Наиболее активное накопление костной массы происходит в детском и подростковом возрасте, достигая пика к концу второго десятилетия жизни [102, 105, 106]. Начиная с третьего десятилетия, происходит постепенное снижение минерализации костей. Так что любые непрерывные и длительные воздействия, возникающие на ранних этапах развития, будь то недостаток инсоляции, физических нагрузок, хронический дефицит потребления кальция или увеличение его экскреции с мочой, можно считать факторами риска изменения костной структуры, массы и плотности в течение последующей жизни человека в виде остеопении, остеопороза и переломов костей [102, 107–109]. Таким образом, процесс нормального формирования костной ткани на ранних жизненных этапах является главной гарантией костного здоровья в зрелости [104].

Первые сведения о снижении минеральной плотности костной ткани у детей на фоне идиопатической гиперкальциурии появились в 90-х годах, но наибольший интерес к этой проблеме

проявился лишь в начале первого десятилетия XXI века [19, 110–114]. В значительной степени это было обусловлено появлением и широким внедрением в клиническую практику новых высокоточных методик определения минеральной плотности костной ткани, таких как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), костная ультрасонометрия (ультразвуковая денситометрия) и количественная компьютерная томография (ККТ). Особенно информативным методом, относительно широко применяемым у детей, является DEXA, основанная на изменении степени ослабления костной тканью пучка рентгеновского излучения при линейном сканировании исследуемого отдела скелета. Чаще всего исследованию подвергается поясничный отдел позвоночника и шейка бедренной кости. По размерам, толщине и плотности костей рассчитываются специальные коэффициенты. Наиболее применяемым является коэффициент Z-score, основанный на сравнении с показателями популяции того же пола, массы тела и возраста. Значения Z-score до $-1SD$ соответствуют норме; от $-1SD$ до $-2,5SD$ – остеопении; более $-2,5SD$ – остеопорозу [115, 116].

При обследовании 73 детей с ИГ (средний возраст 8,1 года) 22 ребенка (30%) имели Z-score BMD в поясничном отделе позвоночника примерно $-1,7SD$, в то время как у 47 контрольных лиц этот показатель составил $-0,2SD$ [112]. Близкие цифры были получены этими же испанскими авторами при обследовании большего числа девочек с идиопатической гиперкальциемией. Из 40 таких детей 42,5% имели Z-score в поясничном отделе позвоночника или в шейке бедра $< -1SD$ [117]. Интересно, что 47,5% находившихся в предменопаузном возрасте матерей этих детей также имели сниженный показатель минеральной плотности костей. В аналогичном исследовании американских авторов 38% детей с ИГ и 33% их бессимптомных матерей проявили сниженный уровень BMD. Причем дети именно тех матерей, у которых была выявлена остеопения, дали наиболее низкие цифры BMD в поясничном отделе позвоночника [19]. Приведенные данные указывают на генетическую природу снижения минеральной плотности костной ткани в условиях идиопатической гиперкальциемии. Близкие цифры были получены и другими исследователями [114, 118]. И наконец, чешскими педиатрами была выявлена четкая обратная корреляция между экскрецией Ca^{2+} с мочой и показателем минеральной плотности костной ткани у детей с идиопатической гиперкальциемией [119].

К сожалению, механизм(ы) вышеуказанного эффекта остается невыясненным. Трудно даже со

всей определенностью установить, является ли снижение BMD при ИГ результатом ослабления костного образования или усиления резорбции костей. Попытки определения биохимических маркеров костного оборота в плазме крови и моче также не дали исчерпывающего ответа. Это свидетельствует о необходимости дополнительных углубленных исследований [16, 120].

В любом случае, по современным представлениям, минеральная плотность костной ткани должна рассматриваться и корректироваться при ведении детей с идиопатической гиперкальциемией независимо от наличия или отсутствия симптомов с целью предупреждения возможных последствий в зрелом возрасте [104].

Лечение детей с идиопатической гиперкальциемией

Прежде чем рассматривать методы лечения идиопатической гиперкальциемии у детей, следует, на наш взгляд, остановиться на некоторых общих принципах ведения таких пациентов, четко сформулированных в недавнем обзоре К.К. Lau и L. Butani [121].

1. Дети с идиопатической гиперкальциемией должны наблюдаться у детского нефролога с регулярными посещениями и обследованиями.

2. У всех детей с ИГ следует фиксировать динамику роста и периодически определять костную минеральную плотность при подозрениях на деминерализацию.

3. С 6-месячными интервалами следует производить 24-часовые сборы мочи с определением экскреции Ca^{2+} или определять соотношение Ca/Cr в моче.

4. В процесс лечения следует широко вовлекать родителей с постоянным информированием о настоятельной необходимости соблюдения питьевого режима и диеты и объяснением целей применяемой фармакотерапии.

Исходя из всего вышеизложенного, ясно, что стратегической целью лечения идиопатической гиперкальциемии является снижение экскреции кальция с мочой. Поскольку, как полагают сегодня, повышение кишечной абсорбции Ca^{2+} , снижение его почечной канальцевой реабсорбции и костная деминерализация являются звеньями одного патологического процесса, ведение детей следует осуществлять независимо от преобладания того или иного типа ИГ [121]. Снижение гиперкальциемии при этом должно не только нивелировать или ослабить такие «некалькулезные симптомы», как гематурия, функциональные нарушения опорожнения мочевого пузыря, рецидивирующую абдоми-

нальную боль, инфекции мочевыводящих путей, но и предотвратить по возможности развитие нефролитиаза и остеопороза в будущем. Для этого используется комплексный подход, включающий как немедикаментозные мероприятия, так и фармакологическое вмешательство. Однако, несмотря на интенсивное лечение, до сих пор нет полной ясности относительно длительных исходов заболевания. Это связано с недостаточным количеством пациентов, за состоянием которых удалось вести продолжительное наблюдение, начиная с детского возраста [70]. В одной из работ сообщается, что гиперкальциурия сохраняется у 50% пациентов при 7-летнем сроке наблюдения [96]. В другом исследовании аналогичный показатель составил 52,3% при 3-летнем наблюдении [97]. Согласно данным L.M. Rodriguez и соавт. гиперкальциурия сохраняется у 70% пациентов при сроке наблюдения 4 года [122]. А в относительно недавнем исследовании наблюдение на протяжении от 6 мес до 6 лет за 131 ребенком показало, что у 35 пациентов экскреция Ca^{2+} полностью нормализовалась, у 50 – не удалось добиться ее существенного снижения, а у 30 – ИГ вначале полностью исчезала, а затем со временем возвращалась [70].

I этап. Диетические мероприятия **Питьевой режим**

Давно и хорошо известно, что у взрослых пациентов с гиперкальциурией повышение потребления жидкости снижает риск образования мочевых камней [85, 123–126]. И сегодня повышенное потребление жидкости рассматривается как ключевой компонент коррекции идиопатической гиперкальциурии не только у взрослых, но и у детей [121]. Увеличенный объем жидкости не влияет на количество экскретируемого кальция, но существенно уменьшает пересыщение мочи его солями, как и промоутерами камнеобразования, предотвращая или ослабляя образование и агрегацию конкрементов и кристаллов [127]. Следует заметить, что эта на первый взгляд не сложная мера на деле, особенно у детей, порой превращается в трудновыполнимую задачу. Согласно общепринятым рекомендациям, суточная норма выпитой жидкости у взрослых с ИГ составляет не менее 2 л [128]. Установлено, что у людей, потребляющих менее 1,5 л жидкости в день, почечные камни образуются на 50% чаще, чем у тех, кто выпивает более 2,5 л [125, 129–131]. А увеличение потребления жидкости с 1 до 2 л в сутки снижало частоту рецидивов кальциевого нефролитиаза с 27 до 12% на протяжении 5 лет наблюдения [124]. Для детей подобные жесткие рекомендации отсутствуют.

Это во многом объясняется трудностями, возникающими при выполнении детьми и подростками установленных норм потребления жидкости и сложностью контроля за их соблюдением со стороны родителей. В специальном исследовании, посвященном этому вопросу, детские нефрологи после первого визита усиленно рекомендовали 45 детям 10-летнего возраста и их родителям повышенное потребление жидкости. Для контроля за выполнением этих рекомендаций во время каждого визита измеряли удельный вес мочи. Оказалось, что во время второго и третьего визитов к врачу удельный вес мочи составил $1,020 \pm 0,008$ и $1,018 \pm 0,006$ соответственно, что достоверно не отличалось ни от относительной плотности мочи во время первого визита ($1,021 \pm 0,007$), ни от показателя, определенного у контрольной группы здоровых детей и составившего $0,018 \pm 0,007$ [88].

И все же определенные предложения детскими нефрологами высказываются. Так, у подростков рекомендуется добиться уровня суточной мочи не менее 2 л [132]. В другом исследовании авторы рекомендуют детям с идиопатической гиперкальциурией выпивать жидкости в 1,5 раза больше их обычной потребности [33]. Отметим и альтернативный подход, касающийся мониторинга удельного веса мочи, как косвенного маркера употребленной жидкости. Предлагается у детей с ИГ добиться этого показателя ниже величины 0,010 [88]. Наконец, в недавней работе, посвященной лечению идиопатической гиперкальциурии, детям в возрасте 4–10 лет назначали жидкость из расчета 30 мл/кг/день, а подросткам – более 2 л [133].

Существуют ряд вопросов и относительно качества рекомендуемого питья. До сих пор не совсем ясно, какое значение имеют степень жесткости употребляемой воды и содержание в ней в первую очередь двухвалентных катионов. Предполагается, что наиболее приемлемой является низкоминерализованная вода с минимальным содержанием натрия хлорида [124, 134, 135]. При этом положительную роль играет питье, способное повысить рН мочи и/или содержащее цитрат. К таким видам питья относятся свежесжатые соки из апельсинов или лимонов, зеленый чай [136–140]. Попутно отметим, что вино и пиво, которые, естественно, не следует давать детям, по некоторым данным дают неплохой эффект при гиперкальциемии у взрослых [140]. С другой стороны – имеются сведения, согласно которым яблочный и грейпфрутовый соки назначать не следует, поскольку они по неизвестной пока причине стимулируют процесс литогенеза. И особенно противопоказанным является потребление

сладких безалкогольных напитков типа колы. По всей вероятности, их неблагоприятный эффект объясняется значительным содержанием фруктозы, сахарозы и фосфорной кислоты, что способствует образованию кальциевых камней в почках. По крайней мере, рекомендации избегать потребления таких напитков по некоторым данным позволяют на 10% уменьшить количество рецидивов мочекаменной болезни [142–146].

Пищевые модификации

Ранее бытовало мнение о целесообразности ограничения суточного потребления кальция в рационе пациентов с идиопатической гиперкальциемией [147, 148]. Это мнение было основано, во-первых, на прямопропорциональной связи между количеством потребленного и выделенного с мочой кальция. Так, рост пищевого потребления от 400 до 1200 мг приводит к увеличению экскреции Ca^{2+} от 120 до 180 мг в сутки. Во-вторых, было показано, что у пациентов с гиперкальциемией при одинаковом увеличении потребления Ca^{2+} его экскреция превосходит таковую у здоровых лиц. Например, отмеченный выше рост потребления в условиях ИГ ведет к увеличению выделения Ca^{2+} с мочой от 240 до 400 мг в сутки [134, 149]. Поэтому на протяжении многих лет существовала рекомендация ограничить потребление молока и молочных продуктов при риске кальциевого нефролитиаза [141].

Сегодня эта рекомендация признана несостоятельной, а ограничение потребления кальция детьми с гиперкальциемией является нецелесообразным и даже опасным. Это утверждение обосновывается следующими соображениями.

1. В последние десятилетия в развитых странах потребление детьми молока и молочных продуктов резко упало. В США, например, этот показатель с 1977 по 2001 г. для детей 2–18 лет снизился на 50% [150]. Одновременно в тех же США в этот период времени зафиксирован существенный рост детского уролитиаза [83, 151]. Такая же тенденция зарегистрирована и в других странах [84, 152].

2. Ограничение потребления молока и молочных продуктов приводит, как правило, к увеличению потребления животного белка в виде мяса, птицы и рыбы, что чревато неблагоприятными последствиями, способствуя усугублению гиперкальциемии [134].

3. Ограничение пищевого кальция повышает кишечную абсорбцию оксалата, поскольку кальций, связываясь в кишечнике с оксалатом, образует здесь неабсорбируемые комплексы. Увеличение же всасывания оксалата стимулирует образова-

ние кальций-оксалатных конкрементов в почках [153–156].

4. Снижение поступления Ca^{2+} приводит к уменьшению его кишечной абсорбции и развитию отрицательного кальциевого баланса, что в условиях растущего организма усиливает костную резорбцию и способствует развитию остеопении и остеопороза [16, 38, 155, 156]. В итоге, появились ряд исследований, показывающих, что риск нефролитиаза существенно снижается при пищевом потреблении около 1000 мг кальция в сравнении с цифрой ниже 600 мг в сутки [123, 125, 131]. И наконец, рандомизированное исследование, проводившееся на протяжении 5 лет с привлечением взрослых мужчин с гиперкальциемией и нефролитиазом, показало, что ограничение содержания кальция в диете является менее эффективным в предотвращении рецидивов нефролитиаза, чем диета с нормальным содержанием Ca^{2+} , но сниженным содержанием поваренной соли и животного белка [157]. Более того, в большом многоцентровом рандомизированном исследовании, включившем 45 619 мужчин с риском нефролитиаза, было показано, что пищевое потребление Ca^{2+} оказалось обратно пропорциональным риску образования камней [123]. Правда, можно ли перенести эти данные на детскую популяцию, остается не ясным [121].

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать обычные нормы пищевого кальция в пределах 800 мг в сутки в диете при идиопатической гиперкальциемии у препубертатных детей [16, 121, 141, 158].

Гораздо больше ясности существует в отношении потребления натрия. Хорошо известно, что почечный транспорт Na^+ и Ca^{2+} является сопряженным, и уменьшение потребления Na^+ приводит к снижению экскреции Ca^{2+} с мочой. Не исключено, что увеличение частоты идиопатической гиперкальциемии и детской мочекаменной болезни в последние десятилетия связано со значительным ростом потребления Na^+ с пищей. Так, если в семидесятые годы американские дети 6–11 лет потребляли в среднем 2000 мг Na^+ в сутки, то в начале двухтысячных годов этот показатель превысил 3000 мг [159]. При этом 75–90% потребляемого Na^+ поступает в организм из приготовленной пищи, а не из «солонки» [160, 161]. Установлено, что один человек экскретирует 24–40 мг (0,6–1,0 ммоль) Ca^{2+} с каждыми 2,3 г (100 ммоль) пищевого Na^+ [162–164]. Множество исследований показывают, что высокое потребление поваренной соли значительно повышает экскрецию Ca^{2+} [134, 157]. Сегодня в индустриально развитых странах количество

поваренной соли, применяемое для приготовления пищи, превышает физиологическую потребность в 8–10 раз [165]. А повышение потребления NaCl примерно на 6 г (100 ммоль) обеспечивает увеличение кальциурии у здоровых людей на 40 мг (1 ммоль) и на 80 мг (2 ммоль) – у лиц с гиперкальциурией [134, 166]. Отсюда ясно, насколько важна оценка продуктов питания с точки зрения содержания в них Na^+ . С этой целью врачу-нефрологу, в том числе и детскому, необходимо пользоваться справочными данными с исчерпывающей информацией относительно содержания питательных веществ в различных пищевых продуктах [167].

Причины взаимосвязи между повышенным поступлением в организм натрия и гиперкальциурией заключаются в следующем. По-видимому, при увеличении потребления Na^+ в почечных канальцах создается его повышенная концентрация, как это происходит в условиях объемной экспансии внеклеточной жидкости при использовании гипертонического солевого раствора [168–170]. Это приводит к ингибированию парацеллюлярной реабсорбции Ca^{2+} в проксимальном канальце почек и петле Генле, что и обуславливает развитие гиперкальциурии. Кроме того, не так давно было показано, что излишнее потребление NaCl может индуцировать хроническое состояние субклинического метаболического ацидоза, способствуя высвобождению Ca^{2+} из костей и усилению гиперкальциурии [171]. Наконец, отметим, что увеличение приема пищевого натрия не только повышало экскрецию кальция, но и снижало содержание мочевого цитрата [164].

Поэтому не вызывают удивления результаты, многократно полученные в том числе и на детях, согласно которым снижение пищевого потребления Na^+ уменьшало экскрецию Ca^{2+} с мочой [163, 172–176]. Установлено, что уменьшение кальциурии при снижении потребления на 100 мэкв пищевого Na^+ составляет 80–100 мг Ca^{2+} [177]. В специально проведенном исследовании применение низконатриевой диеты и большого объема воды (2 л в день в холодный и 3 л в день в жаркий сезон) привело к исходу третьего месяца к снижению экскреции Na^+ в 3,4 раза, Ca^{2+} – в 1,3 раза и оксалата – на 12,5% [177]. В результате у 61,9% из 108 детей с исходной гиперкальциурией экскреция кальция с мочой стабилизировалась в диапазоне нормальных цифр в отличие от тех, кто находился на обычной диете с большим объемом потребляемой воды.

Исходя из приведенных данных, предлагаемая норма потребления натрия у детей составляет 2,0–2,4 г в сутки [16,155], хотя другие авторы по-

лагают, что эта цифра должна быть меньше 2,0 г [121, 178].

Как выяснилось, экскреция кальция с мочой зависит не только от потребления натрия, но и калия. Последний, в отличие от натрия, играет при гиперкальциурии противоположную роль. Оказалось, что дети с гиперкальциурией имеют сниженную фракционную экскрецию калия с мочой [179], а у пациентов с уролитиазом соотношение Na/K в моче повышено [180]. На положительную роль K^+ указывают и результаты, полученные на взрослых здоровых людях, когда применение калиевой добавки снижало экскрецию Ca^{2+} с мочой [181]. Эти данные нашли подтверждение и у пациентов с мочекаменной болезнью [128]. Сходные сведения были получены и из педиатрической клиники. Добавление калия в дозе 1 мэкв/кг/день в рацион питания 11 детей с идиопатической гиперкальциурией обусловило снижение мочевого соотношения Ca/Cr до уровня нормальных величин [182]. Эти данные указывают на то, что диета, содержащая дополнительные добавки K^+ , может нормализовать кальциевый баланс у детей с ИГ [121]. Поэтому важно помнить, что калиевые соли в значительном количестве присутствуют в овощах и фруктах [183]. Согласно имеющимся рекомендациям, детям с идиопатической гиперкальциурией следует потреблять 5–6 порций фруктов и овощей в день, что обеспечивает поступление в организм 3,0–3,5 г калия. Если добавить сюда ограничение пищевого натрия (2,0–2,4 г/день), можно достигнуть желаемого соотношения Na/K в моче, которое должно быть меньше 2,5 [16, 38, 155]. Касаясь величины мочевого соотношения Na/K, отметим, что этот показатель является неплохим индикатором при мониторинге эффективности диетного воздействия на течение гиперкальциурии. Стало известно, что уровень Ca^{2+} в моче прямо пропорционален соотношению Na/K, которое, как правило, у пациентов с гиперкальциурией значительно выше [184]. Соответственно было зафиксировано, что гиперкальциурия уменьшается параллельно снижению указанного соотношения при успешном лечении гиперкальциурии у детей [70, 96].

Отметим также, что недостаток потребления овощей и фруктов является одной из причин гипоцитратурии. Известно, что эти пищевые продукты повышают суточное потребление щелочи, что ведет к относительному уменьшению содержания ионов водорода. А это, как уже отмечалось ранее, уменьшает в клетках проксимальных почечных канальцев образование двухвалентного цитрата из трехвалентного, что приводит к снижению реабсорбции

цитрата [185]. Повышение содержания цитрата в канальцах почек обеспечивает связывание со свободным Ca^{2+} , в результате чего ингибируется рост и агрегация кристаллов оксалата и фосфата кальция и уменьшается опасность рецидива МКБ [141]. Кроме того, диета, содержащая овощи и фрукты, ослабляет метаболический ацидоз и повышает pH мочи, что также снижает экскрецию Ca^{2+} [186].

Относительно содержания в диете животного белка, хорошо известно, что его потребление прямо коррелирует с мочевой экскрецией Ca^{2+} , по-видимому, как уже отмечалось, за счет повышения чистой экскреции органических кислот [157, 183, 187, 188]. Причем этот эффект пищевого протеина значительно более выражен у пациентов с гиперкальциурией, чем у здоровых лиц [189, 190]. Однако ограничение потребления животного белка все же не показано детям с идиопатической гиперкальциурией, поскольку это может нанести урон росту и развитию детского организма в целом [16, 121, 191]. Поэтому, очевидно, следует согласиться с рекомендацией, согласно которой диета у детей с идиопатической гиперкальциурией должна содержать нормальный уровень пищевого протеина, который в зависимости от пола и возраста ребенка варьирует в пределах 0,8–1,2 г/кг/день [133].

Опыт показывает, в целом, высокую эффективность диетной терапии в коррекции идиопатической гиперкальциурии у детей. Если удается на протяжении 1–3 мес выдерживать режим повышенного потребления жидкости на фоне низконатриевой и высококалиевой диеты, исчезновение симптомов ИГ и нормализация экскреции кальция с мочой наблюдаются у 30–50% детей [70, 88, 133, 177]. Если же диетные мероприятия не приносят желаемого эффекта или со временем возникают рецидивы заболевания, приходится прибегать к лекарственной терапии.

II этап. Лекарственное лечение

Цитраты

Соли лимонной кислоты весьма полезны при гиперкальциурии как у взрослых, так и у детей. По мнению ряда исследователей, добавление калия цитрата при недостаточной эффективности диетных модификаций может считаться первой линией лекарственной терапии у детей с идиопатической гиперкальциурией [16, 121]. Соединяясь с кальцием, цитраты обеспечивают образование растворимых комплексов, уменьшая формирование кальциевых кристаллов и конкрементов и предупреждая возникновение рецидивов мочекаменной болезни [85, 192, 193]. У детей цитратная терапия, как было показано, предупреждает образование

кальциевых камней и их рецидивы в условиях гипоцитратурии [194–196]. Во многих странах Запада, не отказываясь от традиционной диеты, детям назначают калия цитрат в дозе 1,0–1,5 мэкв калия/кг/день в два приема на протяжении 4–6 мес [9, 38, 88, 133, 143, 155]. В одном из цитируемых и весьма показательном исследовании детей с идиопатической гиперкальциурией лечили по приводимой ниже пошаговой схеме [88]. После 3–4 нед применения описанной выше низконатриевой диеты с большим потреблением жидкости у 13 из 33 пациентов удалось добиться нормализации экскреции Ca^{2+} с мочой. Затем к диете оставшихся 17 детей был добавлен калия цитрат (1,0–1,5 мэкв калия/кг/день в два приема) с последующим полным нивелированием гиперкальциурии. И лишь двоим потребовалось назначение тиазидового диуретика, а одному – указанного диуретика совместно с калия цитратом. Примечательно, что у троих детей, у которых прием калия цитрата был прекращен или его доза была снижена, гиперкальциурия вернулась с началом образования новых конкрементов. Восстановление же первоначальной дозы калия цитрата привело к нормализации кальция мочи у двоих детей, и лишь одному потребовалось дополнительное назначение хлортиазида [88].

Важно отметить, что длительное применение калия цитрата в условиях идиопатической гиперкальциурии способствует повышению костной минеральной плотности, предупреждая избыточные костные потери [192, 197–199]. Этот эффект цитрата может быть обусловлен сдвигом pH в щелочную сторону, что предотвращает обусловленную кислотной активацией костную резорбцию. Исследования показали, что введение щелочных солей снижает костно-резорбирующий эффект избытка анионов у здоровых людей [198, 200]. По-видимому, механизмы, с помощью которых цитраты ингибируют костную резорбцию и увеличивают костную массу, включают индукцию гипокальциурии и стимуляцию остеобластной активности [201, 202].

В то же время, следует иметь в виду, что высокие дозы цитратов могут также повышать pH мочи. А это способствует пересыщению мочи фосфатом кальция с повышением вероятности образования соответствующих конкрементов [203]. Кроме того, при длительном применении цитратов, особенно в случае комбинирования с калийсберегающими диуретиками, следует постоянно контролировать плазменный уровень калия во избежание развития гиперкалиемии.

И все же слишком опасаться токсичности цитратов не следует. В частности, одним из преимуществ

калия цитрата является то, что он содержится в организме в качестве эндогенного субстрата и, естественно, не обладает серьезными побочными эффектами [88].

Тиазидовые диуретики

Если применение цитратов на фоне диетных модификаций не дает ожидаемого эффекта, лечение детей с идиопатической гиперкальциурией необходимо продолжить, добавив тиазидовые диуретики. Скольким больным требуется назначение этих препаратов точно не установлено. По разным источникам, эти цифры колеблются от 2 до 38% пациентов с идиопатической гиперкальциурией [28, 34, 65, 70, 88]. Как у взрослых, так и у детей показана высокая эффективность тиазидовых диуретиков, позволяющая уменьшить выделение Ca^{2+} из организма за счет повышения его почечной канальцевой реабсорбции. Антикальциурический эффект выявлен у хлортиазида, гидрохлортиазида, трихлорметиазида, а также близких к ним хлорталидона и индапамида [15, 204–211]. У детей наиболее часто и с наибольшим эффектом используется гидрохлортиазид.

Механизм антикальциурического действия тиазидов до конца не установлен. Однако предполагается, что данные препараты, ингибируя в дистальных канальцах почек Na^+ - Cl^- -котранспортер и нарушая здесь реабсорбцию, компенсаторно повышают обратное всасывание ионов, в том числе и кальция, в вышележащих отделах нефрона. Повидимому, этот эффект обеспечивается усилением пассивного трансцеллюлярного транспорта Ca^{2+} в проксимальных канальцах и восходящем отделе петли Генле, где осуществляется реабсорбция 90% этого катиона [212]. Кроме того, появились сведения о способности тиазидовых диуретиков усиливать и дистальный трансцеллюлярный транспорт Ca^{2+} . Еще в 1978 г. в опытах на крысах было показано, что острое введение хлортиазида в просвет почечного канальца стимулирует трансцеллюлярную реабсорбцию в дистальных извитых канальцах [213]. Возможно, что это действие тиазидов обусловлено стимуляцией функционирования дистального кальциевого канала TRPV5 и белка калбиндина- $\text{D}_{28\text{K}}$, участвующего в трансцеллюлярном переносе кальция. По крайней мере, у гиперкальциурических крыс было отмечено повышение экспрессии обоих названных протеинов под влиянием тиазида [214, 215]. Не исключено, что действие тиазидов связано с киназой WNK_4 , известным регулятором Na^+ - Cl^- -котранспортера в дистальном нефроне [216]. Как выяснилось недавно, эта киназа не только ингибирует актив-

ность указанного транспортера, но и повышает осуществляемый с помощью TRPV5 транспорт Ca^{2+} [217–219].

Как бы там ни было, установлено, что тиазидовые диуретики показали высокую эффективность у детей с идиопатической гиперкальциурией после того, как другие методы лечения не дали улучшения клинических и биохимических проявлений заболевания. При этом удается не только нормализовать экскрецию Ca^{2+} с мочой и устранить «некалькулезные симптомы» ИГ, но и приостановить процессы снижения костной минерализации и развития нефролитиаза [15, 63, 121, 220, 221].

Относительно длительности применения гидрохлортиазида у детей не существует четких рекомендаций. Опыт показывает, что главным критерием является нормализация экскреции кальция с мочой. Сроки, необходимые для достижения этой цели, варьируют от 2,5 до 40 мес [63, 133, 191, 204, 211, 222]. До сих пор остается открытым вопрос и относительно оптимальной дозировки гидрохлортиазида, что даже явилось предметом оживленной дискуссии на страницах специальной литературы. Если одни авторы считают, что эффективная доза диуретика у детей составляет 0,5–1,0 мг/кг в сутки [15, 63, 104, 221, 223], другие – настаивают на ее увеличении до 1,5–2,5 мг/кг в день [70, 133, 191, 224, 225]. В этом контексте более взвешенной выглядит позиция корейских исследователей [222]. Их опыт свидетельствует о том, что, начав с дозы гидрохлортиазида 0,5 мг/кг/день, удалось нормализовать экскрецию Ca^{2+} у 25 из 28 детей с идиопатической гиперкальциурией, которая сопровождалась макрогематурией, абдоминальной болью, инфекциями мочевыводящих путей и развитием уролитиаза. У оставшихся трех пациентов не удалось снизить до нормы выделение Ca^{2+} . Для достижения значимого терапевтического эффекта пришлось увеличить дозу диуретика до 1–2 мг/кг/день [222]. Присоединимся к этой позиции, тем более, что дети, длительно получающие тиазидовые диуретики, нуждаются в постоянном мониторинге плазменного содержания электролитов, глюкозы, мочевой кислоты и липидного профиля в связи с целым рядом известных метаболических побочных эффектов, свойственных этим препаратам [121, 216, 226].

Дополнительные средства лекарственной терапии

Бисфосфонаты

В редких случаях, когда лечение с применением диеты и лекарственного воздействия с помощью цитратов и тиазидовых диуретиков у больных

с идиопатической гиперкальциурией и соответствующим снижением костной минерализации не дает полной нормализации экскреции Ca^{2+} , может быть показано назначение бисфосфонатов. Бисфосфонаты являются мощными ингибиторами костной резорбции и применяются в основном в лечении остеопороза. Будучи синтетическими аналогами естественных пирофосфатов костного матрикса, они связываются с кальцием и накапливаются на поверхности костей. Здесь они поглощаются остеокластами и, препятствуя их активации, созреванию и миграции, замедляют остеолитический процесс. Неудивительно, что возникло предположение о возможности влияния пирофосфата и бисфосфонатов не только на костную минерализацию, но и на гиперкальциурию, как и на процесс кальциевой кристаллизации в почках [85]. В наших экспериментах применение пирофосфата эффективно подавляло развитие экспериментального кальций-оксалатного нефролитиаза у крыс [227]. Сегодня мы располагаем немногочисленными сведениями относительно применения бисфосфонатов для лечения гиперкальциурии, которые дали обнадеживающие результаты [194, 228–230]. Наибольшей эффективностью, по-видимому, обладают такие бисфосфонаты, как алендронат и золедроновая кислота. Использование алендроната для лечения пациентов с рецидивирующим нефролитиазом на фоне гиперкальциурии и снижения костной минеральной плотности привело к стойкой ремиссии у 78% пациентов со значительным ослаблением литогенеза у оставшихся 24% [231]. Сходные результаты ранее были получены на модели генетически детерминированной гиперкальциурии у крыс при применении алендроната на фоне низкокальциевой диеты [232]. Совместное же использование бисфосфонатов с тиазидовыми или близкими к ним диуретиками в недавних исследованиях продемонстрировало еще более высокую эффективность такой комбинации при гиперкальциурии с сопутствующим остеопорозом. Так, после 1 года лечения с помощью комбинированного применения алендроната (70 мг в неделю) и индапамида (2,5 мг в день) на фоне потребления 1000 мг кальция и 2 л воды в сутки у 77 постменопаузных женщин обнаружилось значительно более выраженное повышение показателя костной минеральной плотности, чем при использовании каждого из названных препаратов по отдельности [233]. Экскреция Ca^{2+} с мочой в результате применения указанной комбинации снизилась на 50%, тогда как после введения одного алендроната – на 24%, а индапамида – на 35%. В другом исследовании испанских авторов

сравнивали эффект комбинации алендроната (70 мг в неделю) и гидрохлортиазида (50 мг в день) с действием одного алендроната [234]. Оказалось, что в течение 2 лет лечения и 3 лет наблюдения комбинация препаратов обусловила более значительное снижение экскреции Ca^{2+} с мочой, улучшение показателей BMD и маркеров костного оборота, чем это наблюдалось у такого же количества больных, получавших один алендронат.

К сожалению, применение бисфосфонатов у детей с упорной идиопатической гиперкальциурией и сниженной костной минеральной плотностью почти не описано. Лишь в одной работе, проведенной в США, на протяжении 6–18 мес исследовали клиническую эффективность алендроната и золедроновой кислоты у 5 детей, у которых традиционная терапия оказалась неэффективной [235]. В результате лечения Z-критерий BMD в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра значительно улучшился (с $-2,0 \pm 0,3$ до $-0,8 \pm 0,8$; $p < 0,002$ и с $-1,8 \pm 0,4$ до $-0,7 \pm 0,9$; $p < 0,01$ соответственно), а соотношение Ca/Cr в моче уменьшилось с $0,29 \pm 0,12$ до $0,13 \pm 0,06$ мг/мг ($p = 0,009$).

Приведенные данные указывают на перспективность такого метода лечения детей с идиопатической гиперкальциурией и сниженной костной минерализацией. Несомненно, данный метод нуждается во всестороннем и углубленном изучении с учетом побочных эффектов, свойственных длительному применению бисфосфонатов, в том числе явлений остеонекроза челюстей [236, 237].

Другие средства

Учитывая рассмотренную выше важную роль арахидоновой кислоты (АК) и простагландина E_2 в патогенезе идиопатической гиперкальциурии и имеющиеся фармакотерапевтические возможности, логичными выглядят попытки воздействовать на звенья этого каскада.

Одним из важных и небезуспешных подходов явилась попытка уменьшить содержание арахидоновой кислоты в фосфолипидах клеточных мембран. Как известно, АК, наряду с линолевой кислотой, относится к омега-6 (N-6) полиненасыщенным жирным кислотам. Уменьшить ее содержание в мембранных фосфолипидах удается введением в организм омега-3 (N-3) эйкозапентаеновой (ЕРА) и докозагексаеновой (ДСНА) полиненасыщенных жирных кислот. ЕРА быстро внедряется в мембраны клеток и в качестве субстрата для циклооксигеназы конкурирует с АК. В результате существенно снижается синтез простагландинов и лейкотриенов, обеспечивающих в организме многие физиологические и патологические эффекты, в том числе и

развитие кальциевого нефролитиаза [238]. Этим и обусловлены попытки применения рыбьего жира в качестве средства лечения пациентов с гиперкальциемией и кальциевым нефролитиазом. Омега-3 жирные кислоты являются активными компонентами рыбьего жира, обеспечивая ряд полезных эффектов в отношении здоровья человека [238–240]. Эпидемиологические исследования, проведенные в свое время в популяции гренландских эскимосов, употребляющих рыбу в качестве основного продукта питания, показали чрезвычайно низкую частоту случаев коронарной болезни, гиперлипидемии, ревматоидного артрита, сахарного диабета, бронхиальной астмы, псориаза и, что важно для нас, мочекаменной болезни [241–244].

В клиническом исследовании А.С. Вукс и соавт. [238] 12 пациентов с кальциевым нефролитиазом на протяжении 8 нед ежедневно получали по 10 г рыбьего жира (1,8 г EPA и 1,2 г DСНА). Было обнаружено значительное уменьшение экскреции с мочой Ca^{2+} и оксалата. В последующих работах применение рыбьего жира, наряду со снижением экскреции кальция и маркеров костной резорбции, одновременно приводило к уменьшению кишечной абсорбции Ca^{2+} и плазменного содержания арахидоновой кислоты [245, 246]. Подобные данные удалось получить в опытах на животных [247]. Эти находки были подтверждены и в других, более масштабных исследованиях [248–250]. Причем в двух последних работах уже непосредственное использование EPA в дозе 1800 мг в день на протяжении 6 нед и 18 мес соответственно вместе с уменьшением кальциурии у пациентов с нефролитиазом не влияло на этот показатель у нормокальциурических лиц. И наконец, в недавно опубликованной статье у 15 из 29 пациентов с гиперкальциемией и нефролитиазом применение рыбьего жира (1200 мг/день), наряду с выполнением диетных рекомендаций, обусловило снижение экскреции кальция с мочой, причем у семерых была достигнута нормокальциурия [251].

К сожалению, аналогичных исследований на детях до сих пор проведено не было. Однако описанный метод заслуживает, на наш взгляд, пристального внимания в контексте потенциально нового подхода к лечению идиопатической гиперкальциурии детей.

Исходя из отмеченной выше роли ПГЕ₂ как основного продукта метаболизма арахидоновой кислоты в развитии идиопатической гиперкальциурии, нельзя не упомянуть и о нестероидных противовоспалительных средствах (НПВС). Именно способностью НПВС ингибировать циклооксигеназу и посредством этого нарушать синтез простагландинов, в том числе и ПГЕ₂, обусловлен

интерес к этой проблеме, возникший в 80-х годах. Было показано, что у нормальных и тиреопаратиреоидэктомированных крыс НПВС индометацин, пироксикам, меклофенамовая кислота, ацетилсалициловая кислота вызывали существенное снижение экскреции Ca^{2+} с мочой [252–254]. В наших опытах на крысах с экспериментальным нефролитиазом антилитогенный эффект продемонстрирован при применении мелоксикама [255]. Аналогичный результат был получен и у 43 пациентов с гиперкальциемией [252]. Введение индометацина и флурбипрофена этим людям на протяжении 2–4 нед обеспечило значительное падение экскреции Ca^{2+} с мочой вплоть до нормального уровня.

Отметим, что на детях такой метод лечения не практиковался. Да и, в целом, интерес к нему иссяк, что, по-видимому, обусловлено рядом серьезных побочных эффектов, свойственных нестероидным противовоспалительным средствам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идиопатическая гиперкальциурия представляет собой комплексное полигенное метаболическое нарушение, возникающее в результате дефекта транспорта кальция в кишечнике, почках и костях. У детей идиопатическая гиперкальциурия может протекать бессимптомно или проявляется в виде гематурии, функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря, рецидивирующей абдоминальной боли, инфекций мочевыводящих путей, являясь, по-видимому, основной потенциальной причиной нефролитиаза и остеопении/остеопороза в зрелом возрасте. Устранение гиперкальциурии у детей эффективно нивелирует большинство клинико-лабораторных проявлений идиопатической гиперкальциурии у детей и, вероятно, предупреждает развитие нефролитиаза и снижение костной минеральной плотности, что требует тщательного и длительного исследования.

Наиболее эффективным способом нормализации у детей экскреции Ca^{2+} с мочой являются диетные мероприятия, в основе которых лежит потребление значительных объемов жидкости и применение низкосолевого диет. В ряде случаев требуется назначение медикаментозной терапии с использованием цитратов и тиазидовых диуретиков. Длительность и конечный результат этой терапии также нуждаются в дополнительном углубленном изучении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R et al. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron* 2002; 91: 439–443

2. Melián JS, García-Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalcemia en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología* 2000; 20: 510-516
3. Kaneko K, Chiba M, Hashizume M et al. Extremely high prevalence of hypercalcemia in children living in the Aral Sea region. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1116-1120
4. Ларина ТА, Кузнецова ТА, Цыгин АН. Распространенность гиперкальциемии по результатам скринингового обследования детей региона с высокой частотой мочекаменной болезни. *Российский педиатрический журнал* 2007; 3: 41-44 [Larina TA, Kuznetsova TA, Cygin AN. Rasprostranennost' giperkal'ciurii po re-zul'tatam skrinirovovogo obsledovanija detej regiona s vysokoj chastotoj močekamen-noj bolezni. *Rossijskij pediatričeskij žurnal* 2007; 3: 41-44]
5. Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalcemia in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92 (6): 906-910
6. Hernandez Marco R, Nuñez Gomez F, Fons Moreno J et al. Excreción, magnesio, ácido úrico y ácido oxálico em niños normales. *An Es Pediatr* 1988; 29: 99-104
7. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993; 123: 393-397
8. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 894-849
9. Emamghorashi F, Davami MH, Rohi R. Hypercalcemia in Jahrom's school-age children: what is normal calcium-creatinine ratio? *Iran J Kidney Dis* 2010; 4 (2): 112-115
10. De Santo NG, Dilorio B, Capasso G et al. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 149-157
11. Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A, Derakhshan A. Hypercalcemia in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21 (4): 673-677
12. Heiliczzer JD, Canonigo BB, Bishop NA, Moore ES. Noncalculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalcemia in children. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34 (3): 711-718
13. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalcemia in children. *J Urol* 1994; 152 (4): 1226-1228
14. Михеева НМ, Выходцева ГИ, Зверев ЯФ, Лобанов ЮФ. Клинико-лабораторные проявления идиопатической гиперкальциемии у детей. *Фундаментальные исследования* 2013; 7-2: 350-352 [Miheeva NM, Vyhodceva GI, Zverev JaF, Lobanov JuF. Kliniko-laboratornye projav-lenija idiopatičeskoj giperkal'ciurii u detej. *Fundamental'nye issledovanija* 2013; 7-2: 350-352]
15. Penido MGMG, Diniz JSS, Moreira MLSF et al. Idiopathic hypercalcemia: presentation of 471 cases. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77 (2): 101-104
16. Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalcemia in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (2): 214-219
17. Akl K, Ghawanmeh R. The clinical spectrum of idiopathic hyperuricosuria in children: isolated and associated with hypercalcemia/hyperoxaluria. *Saudi J Dis Transpl* 2012; 23 (5): 979-984
18. Aggarwal VK, Jones KV. Diffuse nephrocalcinosis and idiopathic renal hypercalcemia. *Arch Dis Child* 1989; 64 (7): 1055-1057
19. Freundlich M, Alonzo E, Bellorini-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalcemia and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (8): 1396-1401
20. Copelovitch L. Urolithiasis in children. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59 (4): 881-896
21. Kalia A, Travis LB, Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalcemia and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 1981; 99: 716-719
22. Roy 3rd S, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalcemia. *J Pediatr* 1981; 99: 712-715
23. Noe HN, Stapleton FB, Jerkins G, Roy S3rd. Clinical experience with pediatric urolithiasis. *J Urol* 1983; 129: 1166-1168
24. Stapleton FB, Roy 3rd S, Noe HN, Jerkins G. Hypercalcemia in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310 (21): 1345-1348
25. Wood EG. Asymptomatic hematuria in childhood: a practical approach to evaluation. *Indian J Pediatr* 1999; 66 (2): 207-214
26. Srivastava RN. Asymptomatic haematuria in children. *J Indian Med Assoc* 2002; 100 (2): 88-92
27. Stapleton FB. Idiopathic hypercalcemia: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1990; 37 (2): 807-811
28. Parekh DJ, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd. The association of an increased urinary calcium-to-creatinine ratio, and asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *J Urol* 2002; 167 (1): 272-274
29. La Manna A, Polito C, Ciocce F et al. Calyceal microlithiasis in children: report on 196 cases. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 214-217
30. Escribano J, Balaguer A, Martin R et al. Childhood idiopathic hypercalcemia – clinical significance of renal calyceal microlithiasis and risk of calcium nephrolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 422-426
31. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 353-355
32. Lau KK. Clinical manifestations of pediatric idiopathic hypercalcemia. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1: 52-59
33. Alon U, Warady BA, Hellerstein S. Hypercalcemia in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 1990; 116 (1): 103-105
34. Parekh DJ, Pope JC 4th, Adams MC, Brock JW 3rd. The role of hypercalcemia in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *J Urol* 2000; 164 (3, Pt. 2): 1008-1010
35. Nikibakhsh A, Poostindooz H, Mahmoodzadeh H et al. Is there any correlation between hypercalcemia and nocturnal enuresis? *Indian J Nephrol* 2012; 22 (2): 88-93
36. Aceto G, Penza R, Coccioli MS et al. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalcemia: A Multicenter Study. *J Urol* 2003; 170 (4, Pt. 2): 1670-1673
37. Mohammadjafari H, Kosaryan M, Karami H, Dabaghzadeh A. Response of enuretic children with and without hypercalcemia to nasal desmopressin. *Iran J Pediatr* 2009; 19: 5-10
38. Schwaderer A, Srivastava T. Complications of hypercalcemia. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1: 306-315
39. Valenti G, Laera A, Pace G et al. Urinary aquaporin 2 and calcium correlate with the severity of enuresis in children. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (10): 1873-1881
40. Aceto G, Penza R, Delvecchio M et al. Sodium fraction excretion rate in nocturnal enuresis correlates with nocturnal polyuria and osmolality. *J Urol* 2004; 171: 2567-2570
41. Valenti G, Laera A, Gouraud S et al. Low-calcium diet in hypercalcemic enuretic children restores AQP₂ excretion and improves clinical symptoms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F895-F903
42. Студеникин ВМ. Проблема ночного энуреза у детей: обзор литературы (2012-2013). *Лечащий врач* 2013; 5: 50-53 [Studenikin VM. Problema nochnogo jenureza u detej: obzor literatury (2012-2013). *Lechashhij vrach* 2013; 5: 50-53]
43. Pace G, Aceto G, Cormio L et al. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalcemia. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33 (2): 111-114
44. Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalcemia is related to increased sodium retention during daytime. *J Urol* 2006; 176 (3): 1147-1151
45. Azhir A, Nasser F, Fazel A et al. theology of enuresis among primary school children in Isfahan, Iran. *Saudi Med J* 2007; 28: 1706-1710
46. Raes A, Dossche L, Hertegonne N et al. Hypercalcemia is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2010; 183: 297-301

47. Marrero Pérez CL, García Nieto V, Luis Yanes MI. Study of renal morphology and function in children with nocturnal enuresis. Relationship with sensitivity or resistance to desmopressin. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63 (6): 475-479
48. Neveus T, Hansell P, Stenberg A. Vasopressin and hypercalciuria in enuresis: a reappraisal. *BJU Int* 2002; 90 (7): 725-729
49. Kamperis K, Hagstroem S, Rittig S et al. Urinary calcium excretion in healthy children and children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 2006; 176 (2): 770-773
50. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pain: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33 (168): 165-170
51. Subcommittee on chronic abdominal pain. Chronic abdominal pain in children. *AAP news* 2005; 115 (3): 812-815
52. Oberlander TF, Rappaport LA. Recurrent abdominal pain during childhood. *Pediatr Rev* 1993; 14: 313-319
53. Pearl RH, Irish MS, Caty MG et al. The approach to common abdominal diagnoses in infants and children: part II. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45 (6): 1287-1326
54. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NY. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (8): 1868-1875
55. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R et al. Pediatric urolithiasis: an 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* 2008; 40 (1): 3-9
56. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Recurrent abdominal and flank pain in children with idiopathic hypercalciuria. *Acta Paediatr* 2001; 90 (6): 643-648
57. Polito C, Cioce F, Signoriello G, La Manna A. Central/diffuse abdominal perception of urological pain in children. *Acta Paediatr* 2006; 95 (1): 82-85
58. Polito C, La Manna A, Signoriello G, Marte A. Recurrent abdominal pain in childhood urolithiasis. *Pediatrics* 2009; 124 (6): e1088-e1094
59. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327: 1141-1152
60. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (10): 1568-1573
61. Polito C, La Manna A, Nappi B et al. Idiopathic hypercalciuria and hyperuricosuria: family prevalence of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (12): 1102-1104
62. Polito C, Marte A, La Manna A. Appendectomy in children with hypercalciuria/hyperuricosuria. *J Pediatr Urol* 2005; 1 (4): 279-282
63. Yousefi P, Cyrus A, Dorreh F et al. Effect of hydrochlorothiazide on reducing recurrent abdominal pain in girls with idiopathic hypercalciuria. *J Res Med Sci* 2011; 16 [Suppl 1]: S433-S436
64. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13 (5): 433-437
65. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35 (2): 112-116
66. Biyikli NK, Aplay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (10): 1435-1438
67. Stojanović VD, Milošević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (9): 1291-1295
68. Sadeghi-Bojd S, Hashemi M. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections among children in Zahedan, Iran. *J Pak Med Assoc* 2008; 58 (11): 624-626
69. Nacaroglu HT, Demircin G, Bülbül M et al. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children. *Ren Fail* 2013; 35 (3): 327-332
70. Tabel Y, Mir S. The long-term outcomes of idiopathic hypercalciuria in children. *J Pediatr Urol* 2006; 2: 453-458
71. Laufer J, Boichis H. Urolithiasis in children: current medical management. *Pediatr Nephrol* 1989; 3 (3): 317-321
72. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68 (3): 241-248
73. Mannhardt W, Becker A, Putzer M. Host defense within the urinary tract. I. Bacterial adhesion initiates an uroepithelial defense mechanism. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 568-572
74. Mannhardt W, Putzer M, Schulte-Wissermann H. Host defense within the urinary tract. II. Signal transducing events activate the uroepithelial defense. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 573-577
75. Жариков АЮ, Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. I. Стимуляторы кристаллизации. *Нефрология* 2009; 13 (1): 56-72 [Zharikov AJu, Zverev JaF, Brjuhanov VM, Lampatov VV. Sovremennye predstavlenija o moduljatorah oksalatnogo nefrolitiaz. I. Stimuljatory kristallizacii. Nefrologija 2009; 13 (1): 56-72]
76. Зверев ЯФ, Жариков АЮ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. *Нефрология* 2010; 14 (1): 29-49 [Zverev JaF, Zharikov AJu, Brjuhanov VM, Lampatov VV. Moduljatory oksalatnogo nefrolitiaz. Ingibitory kristallizacii. Nefrologija 2010; 14 (1): 29-49]
77. Lieske JC, Hammes M, Hoyer JR, Toback FG. Renal cell osteopontin production is stimulated by calcium oxalate monohydrate crystals. *Kidney Int* 1997; 51: 679-686
78. Akil I, Kavukcu S, Inan S et al. Evaluation of histologic changes in the urinary tract of hypercalciuric rats. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (11): 1681-1689
79. Arant BS Jr. Vesicoureteral reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 491-511
80. Garcia-Nieto V, Siverio B, Monge M et al. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (3): 507-511
81. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Luis-Yanes MI et al. Hypercalciuria in pediatric patients with uretero-pelvic junction obstruction is of genetic origin. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41 (2): 144-148
82. Mahmoodzadeh H, Nikibakhsh A, Karamyyar M et al. Idiopathic hypercalciuria in children with vesico ureteral reflux and recurrent urinary tract infection. *Urol J* 2010; 7 (2): 95-98
83. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol* 2007; 177 (6): 2300-2305
84. Aplay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (11): 2203-2209
85. 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 [Zverev JaF, Brjuhanov VM, Lampatov VV, Zharikov AJu. Sovremennye predstavlenija o roli fiziko-himicheskikh faktorov v patogeneze kal'cievogo nefrolitiaz. Nefrologija 2009; 13 (1): 39-50]
86. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE et al. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1129-1133
87. Lieberman E. Importance of metabolic contributions to urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 313-315
88. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis – revisited. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (5): 516-520
89. Basaklar AC, Kale N. Experience with childhood urolithiasis. Report of 196 cases. *Br J Urol* 1991; 67: 203-205
90. Özokutan BH, Küçükaydin M, Gündüz Z et al. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000; 16 (1-2): 60-63
91. Acar B, Inci Arikian F, Emeksiz S, Dallar Y. Risk factors for nephrolithiasis in children. *World J Urol* 2008; 26: 627-630
92. Tabel Y, Akin IM, Tekin S. Clinical and demographic characteristics of children with urolithiasis. Single-centre experience from eastern Turkey. *Urol Int* 2009; 83: 217-221
93. Coward RL, Peters CJ, Duffy PG. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88 (11): 962-965
94. Cameron MA, Sakhaee K, Orson WM. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1587-1592
95. Clayton DB, Pope JC 4th. The increased pediatric stone disease problem. *Ther Adv Urol* 2011; 3 (1): 3-12
96. Alon US, Berenbom A. Idiopathic hypercalciuria of child-

- hood: 4 – to 11-year outcome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (10-11): 1011-1015
97. Garcia CD, Miller LA, Stapleton FB. Natural history of hematuria associated with hypercalciuria in children. *Am J Dis Child* 1991; 145 (10): 1204-1207
98. 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
99. Churchill DN, Maloney CM, Nolan R et al. Pediatric urolithiasis in the 1970s. *J Urol* 1980; 123: 237-238
100. Lerolle N, Lantz B, Paillard F et al. Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 2002; 113 (2): 99-103
101. Щеплягина ЛА, Моисеева ТЮ. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики. *Российский медицинский журнал* 2003; 11 (27): 1554-1556 [Shhepljagina LA, Moiseeva TJu. Problemy osteoporoza v pediatrii: vozmozhnosti profilaktiki. *Rossijskij medicinskij zhurnal* 2003; 11 (27): 1554-1556]
102. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (7): 833-859
103. Steelman J, Zeitler P. Osteoporosis in pediatrics. *Pediatr Rev* 2001; 22 (2): 56-65
104. Penido MGG, Tavares MD, Linhares MC et al. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 123-130
105. Carrascosa A, Gussynie M, Yeste D et al. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 1995; 411: 18-23
106. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 295-323
107. Loro ML, Sayre J, Roe TF et al. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3908-3918
108. Schalamon J, Singer G, Schwantzer G, Nietosvaara Y. Quantitative ultrasound assessment in children with fractures. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1276-1279
109. Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and metaanalysis. *Pediatrics* 2006; 117: 291-297
110. Perrone HC, Lewin S, Langman CB et al. Bone effects of the treatment of children with absorptive hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 115
111. Perrone HC, Marone MMS, Bianco AC et al. Bone mineral density in hypercalciuric children: a 5 year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 121
112. Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M et al. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11 (5): 578-583
113. Garcia Nieto V, Navarro JF, Ferrandez C. Bone loss in children with idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1998; 78: 341-342
114. Penido MG, Lima EM, Marino VS et al. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (2): 133-139
115. Щеплягина ЛА, Моисеева ТЮ, Круглова ИВ. Снижение минеральной плотности костей у детей: взгляд педиатра. *Лечащий врач* 2002; 9: 26-30 [Shhepljagina LA, Moiseeva TJu, Kruglova IV. Snizhenie mineral'noj plotnosti kostej u detej: vzgljad pediatri. *Lechashhij vrach* 2002; 9: 26-30]
116. Kanis JA, Melton JJ 3th, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141
117. Garcia- Nieto V, Navarro JF, Monge M, Garcia-Rodriguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: 89-93
118. Schwaderer AL, Cronin R, Bates CM, Mahan JD. Increased incidence of osteoporosis in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatric Academic Societies* 2007 E-PAS2007:615874.1 (abstract)
119. Skalova S, Palicka V, Kutilek S. Bone mineral density and urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology* 2005; 10: 99-102
120. Zerwekh JE. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 395-401
121. Lau KK, Butani L. Treatment strategies for pediatric idiopathic hypercalciuria. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1: 299-305
122. Rodriguez LM, Santos F, Málaga S et al. Follow-up of children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 114
123. Curhan G, Willett W, Rimm E, Stampfer M. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-838
124. Borghi L, Meschi T, Amato F et al. Urinary volume, water recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5 year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 11: 839-884
125. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 11: 497-504
126. Curhan G, Willett W, Knight E, Stampfer M. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004; 164: 885-891
127. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ и др. Влияние питьевых режимов на движущие силы кристаллизации при экспериментальном нефролитиазе. *Урология* 2011; (1): 6-11 [Brjuhanov VM, Zverev JaF, Lampatov VV i dr. Vlijanie pit'evykh rezhimov na dvi-zhushhie sily kristallizacii pri jeksperimental'nom nefrolitiazе. *Urologija* 2011; (1): 6-11]
128. Taylor E, Curhan G. Diet and fluid prescription in stone disease. *Kidney Int* 2006; 70: 835-839
129. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 11: 3225-3232
130. Kairaitis L. The CARI guidelines. Kidney stones: prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. Caring for Australians with renal impairment (CARI). *Nephrology (Carlton)* 2007; 11 [Suppl 1]: S11-S20
131. Lopez M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010; 11 (1): 49-59
132. Nicoletta J, Lande M. Medical evaluation and treatment of urolithiasis. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 479-491
133. Liern M, Bohorquez M, Vallejo G. Treatment of idiopathic hypercalciuria and its impact on associated diseases. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111 (2), pii: S0325-00752013000200005. Doi: 10.1590/S0325-00752013000200005
134. Nouvenne A, Meschi T, Guerra A et al. Dietary treatment of nephrolithiasis. *Clin cases Miner Bone Metab* 2008; 11 (2): 135-141
135. Vezzoli G, Arcidiacono T, Puzzo M, Mora S. Comparative study of the short-term effect of mineral water on calcium metabolism. *G Ital Nefrol* 2010; 27 (4): 391-395
136. Seltzer M, Low R, McDonald M et al. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1996; 156: 907-909
137. Itoh Y, Yasui T, Okada A et al. Preventive effects of green tea on renal stone formation and the role of oxidative stress in nephrolithiasis. *J Urol* 2005; 173 (1): 271-275
138. Jeong BC, Kim BS, Kim JI, Kim HH. Effects of green tea on urinary stone formation: an in vivo and in vitro study. *J Endourol* 2006; 20 (5): 356-361
139. Odvina C. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1269-1274
140. Meschi T, Nouvenne A, Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones. *Urol Clin North Am* 2011; 11 (3): 313-320
141. 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
142. Shuster J, Jenkins A, Logan C et al. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 911-916
143. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996; 11 (3): 240-247

144. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 534-540
145. Rodgers A. Effect of cola consumption on urinary biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res* 1999; 11: 77-81
146. Fink HH, Akornor JW, Garimella PS. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009; 11: 72-80
147. Bataille P, Charransol G, Gregoire I et al. Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J Urol* 1983; 130: 218-223
148. Bataille P, Pruna A, Gregoire I et al. Critical role of oxalate restriction in association with calcium restriction to decrease the probability of being a stone former: insufficient effect in idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1985; 39: 321-324
149. Lemann J Jr, Adams ND, Gray RW. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 1979; 11: 535-541
150. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med* 2004; 27: 205-210
151. Bush NC, Xu L, Brown BJ et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. *J Urol* 2010; 183: 1151-1156
152. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol (Paris)* 2005; 39 (6): 209-231
153. Lehmann J Jr, Pleuss JA, Gray RW. Increased dietary calcium intakes reduce urinary oxalate excretion in healthy adults. In: Walzer VR, Sutton RAL, Cameron ECB, Pak CYC, Robertson WG, eds. *Urolithiasis*. Plenum Press, New York, London, 1989; 435-438
154. Jaeger P, Robertson WG. Role of dietary intake and intestinal absorption of oxalate in calcium stone formation. *Nephron Physiol* 2004; 98: 64-71
155. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1659-1673
156. Wróblewski T, Wystrychowski A. Hypercalciuria. *Przeegl Lek* 2011; 68 (2): 107-113
157. 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
158. Périmenis P, Wémeau JL, Vantuyghem MC. Hypercalciuria. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66 (6): 532-539
159. US Institute of Medicine. Strategies to Reduce Sodium Intake in the United States. *National Academy of Sciences* 2010, <http://www.iom.edu/Reports/2010/>
160. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009; 183: 1151-1156
161. Gunn JP, Kuklina EV, Keenan NL, Labarthe DR. Sodium intake among adults – United States, 2005-2006. *Morbidity Mortality Weekly* 2010; 59. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/>
162. 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
163. Nordin BEC, Need AG, Morris HA, Horowitz M. The nature and significance of the rela 1622
164. Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK et al. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 1993; 150: 310-312
165. Zhou BF, Stamler J, Dennis B et al. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom and United States in the late 1990s: the INTERMAP Study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 623-630
166. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium and kidney stone risk. *Nutr Rev* 1995; 11: 131-134
167. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. *Лечебное питание при хронической почечной недостаточности. Рекомендации для больных*. Эскулап, Санкт-Петербург, 1997; 20-37 [Kucher AG, Kajukov IG, Esajan AM, Ermakov JuA. *Lechebnoe pitanie pri hronicheskoj pochechnoj nedostatochnosti. Rekomendacii dlja bol'nyh*. Jeskulap, Sankt-Peterburg, 1997; 20-37]
168. Poujeol P, Chabardes D, Roined N, Rouffignac CD. Influence of extracellular fluid volume expansion on magnesium, calcium and phosphate handling along the rat nephron. *Pflugers Arch* 1976; 365: 203-211
169. Colussi G, Surian M, De Ferrari ME et al. Relationship between sodium intake, proximal tubular function and calcium excretion in normal subjects and idiopathic hypercalciuria. *Eur Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 11: 455-459
170. Bourdeau JE, Attie MF. Calcium metabolism. In: Narins NG, ed. *Maxwell and Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, 5th ed. McGraw-Hill Inc. Health Professions Division, New York, 1994; 243-306
171. Frassetto LA, Morris JRC, Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F521-F525
172. Phillips M, Cooke JN. Relation between urinary calcium and sodium in patients with idiopathic hypercalciuria. *Lancet* 1967; 1 (7504): 1354-1357
173. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; 22: 292-296
174. Silver J, Friedlaender M, Rubinger D, Popovtzer M. Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal-stone formers. *Lancet* 1983; 2 (8348): 484-486
175. Burtis WJ, Gay L, Insogna KL et al. Dietary hypercalciuria in patients with calcium oxalate kidney stones. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 424-429
176. Lin PH, Ginty F, Appel LJ et al. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr* 2003; 133: 3130-3136
177. Nouvenne A, Meschi T, Prati B et al. Effect of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (3): 565-570
178. Stapleton B. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 1001-1015
179. Rodriguez-Soriano J, Ubetagoyena M, Vallo A. Renal potassium excretion is reduced in children with idiopathic hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17: 357-361
180. Cirillo M, Laurenzi M, Panarelli W, Stamler J. Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. The Gubbio Population Study Research Group. *Kidney Int* 1994; 46: 1133-1139
181. Lemann J Jr, Gray R. Idiopathic hypercalciuria. *J Urol* 1989; 141: 715-718
182. Osorio A, Alon U. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997; 100: 675-681
183. Lemann J Jr. Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium: a review. *Nephron* 1999; 81: 18-25
184. Polito C, La Manna A, Maiello R et al. Urinary sodium and potassium excretion in idiopathic hypercalciuria of children. *Nephron* 2002; 91 (1): 7-12
185. Okamoto N, Aruda S, Matsuzaki S et al. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC₁) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int J Urol* 2007; 11 (4): 344-349
186. Zuckerman J, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009; 11 (3): 134-144
187. Allen L, Oddoye A, Margen S. Protein-induced hypercalciuria: a longer term study. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 741-749
188. Giannini S, Nobile M, Sartori L et al. Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 267-271
189. Wasserstein AG, Stolley PD, Soper KA et al. Case-control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13: 85-95
190. Bataille P, Fardellone P, Ghazali A et al. Pathophysiology and treatment of idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10 (4): 373-388

191. Naseri M, Sadeghi R. Role of high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of children. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5 (3): 162-168
192. Hofbauer J, Höbarth K, Szabo N, Marberger M. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis – a prospective randomized study. *Br J Urol* 1994; 73: 362-365
193. Ettinger B, Pak CY, Citron JT et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158: 2069-2073
194. Weisinger JR, Alonzo E, Machado C et al. Role of bones in the physiopathology of idiopathic hypercalciuria: effect of amino-bisphosphinate alendronate. *Medicina (B Aires)* 1977; 57 [Suppl 1]: 45-48
195. Tekin A, Tekgul S, Atsu N et al. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitraturia in children with calcium urolithiasis. *J Urol* 2002; 168: 2572-2574
196. Sarica K, Erturhans S, Yurtseven C, Yagci F. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and regrowth after extracorporeal shockwave lithotripsy in children. *J Endourol* 2006; 20: 875-879
197. Pak CYC, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. *J Urol* 2002; 168 (1): 31-34
198. Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A. Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2008-2012
199. Vescini F, Buffa A, La manna G et al. Long-term potassium citrate therapy and bone mineral density in idiopathic calcium stone formers. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 218-222
200. 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
201. Zhou H, Choong P, McCarthy R et al. In situ hybridization to show sequential expression of osteoblast gene markers during bone formation in vivo. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1489-1499
202. Marangella M, Di Stefano M, Casalis S et al. Effects of potassium citrate supplementation on bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 330-335
203. Auron A, Srivastava T, Blowey DL et al. Effects of low vs. high dose potassium citrate on urine chemistry and acid-base status. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 73A
204. Hymes LC, Warshaw BL. Thiazide diuretics for the treatment of children with idiopathic hypercalciuria and hematuria. *J Urol* 1987; 138 (5): 1217-1219
205. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T et al. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1992; 69 (6): 571-576
206. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrence. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 [Suppl 6]: S78-S86
207. Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltényi M. Hydrochlorothiazide treatment of children with hypercalciuria: effects and side effects. *Pediatr Nephrol* 1993; 7 (6): 699-702
208. Audran M, Legrand E. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine* 2000; 67 (6): 509-515
209. Raja KA, Schurman S, D'Mello RG et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2938-2944
210. Gillespie RS, Stapleton FB. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev* 2004; 25 (4): 131-139
211. Escribano J, Balaguer A, Pagone F et al. Pharmacological interventions for hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 1: CD 004754. Doi: 10.1002/14651858. CD 004754. pub 2
212. Mensenkamp A, Hoenderop J, Bindels R. Recent advances in renal tubular calcium reabsorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 524-529
213. Costanzo LS, Windhager EE. Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. *Am J Physiol* 1978; 235: F492-F506
214. Jang HR, Lee JW, Heo NJ et al. Effects of thiazide on the expression of transient receptor potential vanilloid 5 and calbindin-D_{28k} in a hypercalciuria rat model. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 355A
215. Jang HR, Kim S, Heo NJ et al. Effects of thiazide on the expression of TRPV5, calbindin-D28K, and sodium transporters in hypercalciuric rats. *J Korean Med Sci* 2009; 24 [Suppl]: S161-S169
216. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. Побочные эффекты современных диуретиков. *Метаболические и токсико-аллергические аспекты*. ЦЭРИС, Новосибирск, 2003; 115-172 [Brjuchanov VM, Zverev JaF. Pobochnye jeffekty sovremennyh diuretikov. *Metabo-licheskie i toksiko-allergicheskie aspekty*. CJERIS, Novosibirsk, 2003; 115-172]
217. Jiang Y, Ferguson WB, Peng JB. WNK₄ enhances TRPV5-mediated calcium transport: potential role in hypercalciuria of familial hyperkalemic hypertension caused by gene mutation of WNK₄. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F545-F554
218. Ko B, Hoover RS. Molecular physiology of the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18 (5): 421-427
219. Yang CL, Zhu X, Ellison DH. The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is regulated by a WNK kinase signaling complex. *J Clin Invest* 2007; 117 (11): 3403-3411
220. Adams J, Song C, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999; 130: 658-660
221. Shin JI, Park SJ, Kim JH. Low-dose or high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuria among children? *Iran J Kidney Dis* 2012; 6 (1): 77
222. Choi JN, Lee JS, Shin JI. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. *Acta Paediatr* 2011; 100 (8): e71-e74
223. Reusz G. Idiopathic hypercalciuria in childhood. *Orv Hetil* 1998; 139 (49): 2957-2962
224. Naseri M, Alamdaran SA. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4 (1): 32-38
225. Naseri M. Author's reply. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6 (1): 77-78
226. Huen SC, Goldfarb DS. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. *J Urol* 2007; 177: 1238-1243
227. Жариков АЮ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ и др. Опыт применения натрия пиррофосфата при оксалатном нефролитиазе в эксперименте. *Бюллетень сибирской медицины* 2011; (1): 32-37 [Zharikov AJu, Zverev JaF, Lampatov VV i dr. Opyt primeneniya natrija pirofosfata pri oksalatnom nefrolitiazе v jeksperimente. *Bjulleten' sibirskoj mediciny* 2011; (1): 32-37]
228. Bone HG, Zerwekh JE, Britton F et al. Treatment of calcium urolithiasis with diphosphonate: efficacy and hazards. *J Urol* 1979; 121: 568-571
229. Ruml LA, Dubois SK, Roberts ML et al. Prevention of hypercalciuria and stone-forming propensity during prolonged bed rest by alendronate. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 655-662
230. Heliberg IP, Martini LA, Teixeira SH et al. Effect of etidronate treatment on bone mass of male nephrolithiasis and osteopenia. *Nephron* 1998; 79: 430-437
231. Arrabal-Martin M, Diaz de la Guardia FV, Jiménez Pacheco A et al. The treatment of renal lithiasis with bisphosphonates. *Arch Esp Urol* 2007; 60 (7): 745-754
232. Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J et al. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1999; 55: 234-243
233. Giusti A, Barone A, Pioli G et al. Alendronate and indapamide alone or in combination in the management of hypercalciuria associated with osteoporosis: a randomized controlled trial of two drugs and three treatments. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (5): 1472-1477
234. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, de Haro-Muñoz T et al. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria and recurring renal calcium lithiasis. *Urology* 2013; 81 (4): 731-737
235. Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with

- hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2215-2220
236. Pazianas M, Miller P, Blumentals W et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29: 1548-1558
237. Ruggiero S, Drew S. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007; 86: 1013-1021
238. Buck AC, Davies RL, Harrison T. The protective role of eicosapentaenoic acid (EPA) in the pathogenesis of nephrolithiasis. *J Urol* 1991; 146: 188-194
239. Kromhout D, Bosschietter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-1209
240. Rothwell PJ, Green R, Blacklock NJ et al. Does fish oil benefit stone formers? *J Urol* 1993; 150: 1391-1394
241. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-966
242. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69-73
243. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-406
244. Gibson RA, Sinclair AJ. Are Eskimos obligated carnivores? *Lancet* 1981; 1 (8229): 1100
245. Baggio B, Gambaro G, Zamboni S et al. Anomalous phospholipid n-6 polyunsaturated fatty acid composition in idiopathic calcium nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 613-620
246. 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
247. Gambaro G, Checchetto S, Bacelle L et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and idiopathic calcium nephrolithiasis. In: Jungers P, Daudon M, eds. *Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis*, Elsevier, Paris, 1997; 88
248. Ito H, Kotake T, Nomura K. Effect of ethyl icosapentate on urinary calcium excretion in calcium oxalate stone formers. *Urol Int* 1995; 54: 208-213
249. Konya E, Tsuji H, Umekawa T et al. Effect of ethyl icosapentate on urinary calcium and oxalate excretion. *Int J Urol* 2000; 7: 361-365
250. Yasui T, Tanaka H, Fujita K et al. Effects of eicosapentaenoic acid on urinary calcium excretion in calcium stone formers. *Eur Urol* 2001; 39: 580-585
251. 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
252. Buck AC, Lote CJ, Sampson WF. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J Urol* 1983; 129 (2): 421-426
253. Friedlander G, Amiel C. Decreased calcium and magnesium urinary excretion during prostaglandin synthesis inhibition in the rat. *Prostaglandins* 1985; 29 (1): 123-132
254. Goma AA, Hassan HA, Ghaneimah SA. Effect of aspirin and indomethacin on the serum and urinary calcium, magnesium and phosphate. *Pharmacological Research* 1990; 22 (1): 59-70
255. Жариков АЮ, Зверев ЯФ, Брюханов ВМ и др. Антилитогенное действие мелоксикама при экспериментальном нефролитиазе. 2012 *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2012; 75 (3): 14-17 [Zharikov AJu, Zverev JaF, Brjuhanov VM i dr. Antilitogennoe dejstvie meloksi-kama pri jeksperimental'nom nefrolitiazе. 2012 Jeksperimental'naja i klinicheskaia farmakologija 2012; 75 (3): 14-17]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 30.11.2013 г.
Принята в печать 13.01.2014 г.