

Ю.Г. Аляев,  
А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко  
Кафедра урологии  
ММА им. И.М. Сеченова

## ОБМЕН КАЛЬЦИЯ, ВИТАМИНА D И МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Мочекаменная болезнь (МКБ; почечно-каменная болезнь, нефролитиаз, уролитиаз) является одним из наиболее древних и распространенных страданий человека. При изучении захоронений в Древнем Египте были обнаружены камни почек и мочевого пузыря у погребенных мумий. В течение тысячелетий количество страдающих МКБ неуклонно росло. Также изменилось соотношение больных с камнями мочевого пузыря и почек. Если в средние века преобладали пациенты с камнями мочевого пузыря, и это было связано с особенностями сельского образа жизни и питания большинства людей, то в настоящее время заметно преобладают больные с камнями почек, что определяется индустриализацией и изменением питания большинства населения планеты.

МКБ полиэтиологична. Конечное звено камнеобразования — кристаллизация солей в пересыщенном растворе мочи. Но прежде чем это произойдет, в патогенезе примут участие разнообразнейшие механизмы. Это и нарушения почечного кровообращения, и расстройств уродинамики мочевых путей, и наличие в них воспалительных изменений. Важнейшее значение принадлежит свойствам мочи: ее кислотности, концентрации солей, биохимическому составу — гиперкальциурии, гипероксалурии, гиперурикозурии, снижению концентрации фосфата и цитрата. Изменения мочи могут быть как следствием почечных нарушений, так и отражать те нарушения метаболизма, которые происходят на уровне организма. Регуляция обмена кальция, оксалата, мочевой кислоты, фосфора и других веществ, составляющих основу мочевых камней, начиная от их поступления в организм с пищей и последующего метаболизма, осуществляется различными гормональными факторами.

Частота МКБ в России (по данным с 1997 по 2002 г.; НИИ урологии, 2005) составляет 17,8—21,1 на 100 тыс. населения в младшей группе, 68,7—84,7 — в подростковой группе и 405,2—498,3 — у взрослых. По химическому составу преобладают смешанные кальцийоксалатные (73%) и уратные (15%) камни. Значительно реже диагностируются фосфатные и цистиновые камни.

Современная урология обладает значительным арсеналом методов избавления большинства больных от камней почек и мочевыводящих путей. Постепенно уходят в прошлое открытые оперативные вмешательства, составляя лишь 2—5% всех операций, направленных на удаление камней. Они уступают место дистанционной ударно-волновой литотрипсии и эндоскопическим методам лечения: контактному эндоскопическому и чрескожному удалению камней почек и мочевых путей.

Однако удаление камня не означает избавления от МКБ. Именно поэтому проблемы метафилактики (профилактики рецидива) мочекаменной болезни являются крайне актуальными. Проводимые исследования направлены на выяснение и, соответственно, поиск методов исключения тех факторов риска — диетических, лекарственных, поведенческих и других, которые могут привести к рецидиву болезни. Изучение и понимание этих факторов

риска, безусловно, важны и с точки зрения профилактики возможного образования камней у пациентов, которые подвержены их воздействию.

### Обмен кальция и его потребление

Одним из факторов риска возникновения и рецидивирования МКБ являются нарушения кальциевого обмена, регуляция которого в организме человека представляется собой сложный процесс.

Жизненно необходимый кальций поступает в человеческий организм с пищей и в последующем метаболизируется для формирования и поддержания костного скелета, сокращения гладких и соматических мышечных клеток, возникновения и проведения импульса в нервном окончании, поддержания гемостаза и множества других важных функций клеток и тканей органов человека. Количество ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), которое должно поступать в сутки — в среднем 1 г, но всего лишь около 30% всасывается в желудочно-кишечном тракте. Общее количество кальция во внеклеточных жидкостях организма около 1 г. Поскольку 0,19 г поступает обратно в просвет кишечника с продуктами его секреции, желчью и слущенными эпителиальными клетками, «чистое» всасывание составляет 0,17 г. Именно такое количество экскретируется за сутки с мочой.

Необходимо учитывать, что реальное потребление кальция с пищей в последние годы снижается. В США оно уменьшилось с 840 мг в 1977 г. до 634 мг в 1992 г. Особенно тревожной оказалась ситуация среди девушек 15—18 лет, у которых поступление кальция с пищей составило 602 мг в день, и только 2% лиц из этой группы получали достаточное количество кальция [1]. Следует отметить, что именно среди молодежи наиболее распространено употребление таких напитков, как пепси-кола и кока-кола, которые содержат много фосфора и за счет этого снижают усвоение кальция [2].

Концентрация кальция в плазме — 10 мг/100 г, или 5 мЭкв/л. Немногим более половины этого количества находится в ионизированном состоянии; остальная часть связана с белками и растворенными в крови веществами. Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме регулируется с высокой точностью: изменение ее всего на 1% приводит в действие гомеостатические механизмы, восстанавливающие равновесие.

Скелет человека массой 70 кг содержит примерно 1000 г кальция, но за сутки с жидкостями организма под контролем гормонов обменивается всего около 0,55 г. В равновесных условиях количество кальция, откладывающегося в костях и резорбирующегося из них, одинаково. Понятно, что у растущих детей должна происходить задержка кальция, пропорциональная росту костей. После 30—40-летнего возраста костная масса прогрессивно уменьшается, так что с годами происходит небольшая постоянная потеря кальция [3].

В поддержании гомеостаза кальция принимают участие три основных гормона: паратгормон (ПТГ), кальцитонин и наиболее важный метаболит витамина D 1,25-дигидрокси-холекальциферол — 1,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Действие ПТГ направле-

но на сохранение кальция в организме и увеличение его концентрации в жидкостях организма. Эти эффекты обусловлены стимуляцией резорбции кальция из костей, извлечения кальция из клубочкового фильтрата и ускорения образования  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в почках. Витамин D повышает скорость всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте. Многие исследования указывают, что повышение продукции  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  связано с увеличением поглощения кальция в кишечнике и является главной причиной идиопатической гиперкальциемии [4]. Кроме того, витамин D способствует реализации эффекта ПТГ в костях (и, возможно, в почках). Механизм действия кальцитриола сходен с таковым стероидных и тиреоидных гормонов: образующийся путем связывания с внутриклеточными рецепторами клеточ-мишеней гормонрецепторный комплекс взаимодействует с ДНК, изменяя транскрипцию генов. Кальцитриоловые рецепторы принадлежат к тому же суперсемейству, что и рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов [5]. Механизмы стимулирующего влияния кальцитриола на обновление костной ткани изучены недостаточно. Кальцитонин ингибирует резорбцию костей и оказывает другие биологические эффекты. Помимо основных гормонов, поддерживающих кальциевый гомеостаз, прямое или опосредованное воздействие на костную ткань оказывают и многие другие гормоны. К ним относятся гормон роста и соматомедин, тиреоидные гормоны, эстрогены, андрогены и инсулин. Кроме того, в регуляции кальцитонина могут принимать участие некоторые гормоны желудочно-кишечного тракта.

Концентрация кальция в сыворотке крови регулируется с высокой точностью и меняется в очень узких пределах. При ее снижении паращитовидные железы увеличивают секрецию ПТГ, в то время как активность парафолликулярных клеток щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин, ингибируется. Напротив, при повышении концентрации кальция секретруется кальцитонин, а активность паращитовидных желез снижается. ПТГ повышает концентрацию кальция в крови, действуя на кости, кишечник и почки. Кальцитонин снижает ее, действуя главным образом на кости. При нормальной концентрации кальция крови продуцируется небольшое количество гормонов, но с повышением уровня кальция выявляется линейная зависимость между концентрацией и скоростью секреции кальцитонина. С падением уровня кальция возникает обратная зависимость между его концентрацией и скоростью секреции ПТГ, т.е. чем ниже концентрация кальция, тем выше секреция ПТГ.

Сам кальций, являющийся объектом контроля, выступает в роли положительного (кальцитонин) или отрицательного (ПТГ) сигнала собственной регуляции. Железы, контролирующие гомеостаз кальция, получают информацию об изменении его концентрации и соответствующим образом на нее реагируют. Иными словами, когда избыточный уровень кальция нормализуется, исчезает стимул, активирующий кальцитонинсекретирующие клетки и тормозящий активность клеток паращитовидных желез. Когда же корректируется гипокальциемия, секреторные клетки получают противоположные сигналы.

#### **Потребление кальция и МКБ**

Большинство (от 60 до 85%) всех мочевых камней составляют кальциевые камни, при которых зачастую обнаруживают гиперкальциемию [6]. В то же время у трети больных биохимическое исследование мочи не выявляет изме-

нений [7]. Гиперкальциурия как единственное изменение при биохимическом исследовании мочи наблюдается лишь у 12% больных, в сочетании с другими изменениями — у 18%. Гиперкальциемия была отмечена у 20—27% пациентов с гиперпаратиреозом и нефролитиазом и у 9—10% пациентов с нефролитиазом без гиперпаратиреоза [8].

Следовательно, гиперкальциемия и гиперкальциурия не являются единственными факторами риска образования и рецидивирования мочевых камней.

Так, многочисленные работы показали, что высокое потребление кальция с пищей предотвращает образование камней в почках [9]. Наоборот, низкое потребление кальция женщинами в постменопаузе является фактором риска образования камней в почках [10].

Среди мужчин моложе 60 лет риск образования камней ниже при высоком потреблении кальция по сравнению с мужчинами, которые получают мало кальция с пищей. У мужчин старше 60 лет количество пищевого кальция не влияет на образование камней [11].

В исследованиях на добровольцах определяли дозу кальция, вызывающую побочные эффекты у здоровых людей. Оказалось, что при ежедневном приеме даже 20 г карбоната кальция (8000 мг элементарного кальция) побочные эффекты возникают очень редко [12]. Ни в одном из проводимых исследований с использованием 1500—2500 мг кальция не отмечено образования камней в почках и других осложнений [1, 13]. Более того, в нескольких популяционных исследованиях выявлена обратная зависимость между количеством потребляемого кальция и риском образования камней, а также уровнем артериального давления у мужчин. Так, по данным проспективного исследования G. C. Curhan и соавт. [14], включавшего 45 000 мужчин, низкое потребление кальция (менее 850 мг/сут) достоверно повышало риск образования камней в почках. Защитный эффект кальция, по мнению авторов, обусловлен тем, что он связывает оксалаты и фосфаты в кишечнике, предотвращая их избыточную экскрецию с мочой, способствующую формированию конкрементов. При этом было показано, что низкое потребление поваренной соли и животного белка на фоне достаточного приема жидкости снижает частоту образования камней в почках и усиливает защитный эффект повышенного потребления кальция. С этим согласуются данные о профилактике рецидива камнеобразования путем низкого потребления соли у больных нефролитиазом, имеющих низкую плотность кости и гиперкальциемию [15]. Анализ результатов 12-летнего наблюдения женщин, участвовавших в исследовании Nurses Health Study [16], подтвердил, что при более высоком потреблении кальция (или дополнительном приеме кальция) снижается частота камнеобразования в почках. При этом было показано, что для реализации защитного действия в отношении оксалатных камней принимать добавки кальция следует во время еды, а не между приемами пищи. Еще одно подтверждение получено в исследовании [4]: установлено, что употребление малых доз кальция и большого количества животного белка — независимый стимул для повышения выработки витамина D. В протоколе конференции в Мюнхене от 23 января 1999 г., касающейся превентивного лечения рецидивных кальциевых камней, указано, что снижение приема кальция негативно воздействует на образование комплексов с оксалатами в кишечнике и уменьшение их абсорбции. Рецидивные оксалатные камни являются показанием для

# КАЛЬЦИЙ-Д<sub>3</sub> НИКОМЕД

для осанки с юных лет



Реклама

## Кальций и витамин Д<sub>3</sub>

- укрепляют кости
- предотвращают переломы
- способствуют минерализации зубов
- снижают интенсивность кариеса

## КАЛЬЦИЙ-Д<sub>3</sub> НИКОМЕД

- Сбалансированная комбинация: 500 мг кальция и 200 МЕ витамина Д<sub>3</sub>
- Эффективность доказана международными и российскими исследованиями
- Самый рекомендуемый врачами и фармацевтами России препарат кальция и витамина Д<sub>3</sub>\*



Рег. номер МЗ РФ: П. № 013478/01-2001

\* Comcon Pharma G, 2006

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.  
О возможных противопоказаниях  
проконсультируйтесь с врачом.

применения препаратов кальция. Прием кальция в максимальных дозах приводит к минимальной экскреции оксалатов. Употребление кальция в дозе менее 800 мг/день приводит к кальциевому дисбалансу.

### Заключение

Нет ни одного четко установленного патогенетического фактора, которым можно было бы объяснить случаи кальциевого нефролитиаза. Основные факторы риска камнеобразования включают гиперкальциурию, гипероксалурию, гиперурикозурию, дефицит ингибиторов камнеобразования и изменение pH мочи. Каждый из них или их сочетание в совокупности с другими патогенетическими механизмами — нарушениями уродинамики, расстройствами кровообращения в почечной паренхиме, воспалительными процессами в мочевых путях — может обусловить образование камней. Ограничение приема кальция с пищей или дополнительного поступления кальция в организм человека в виде препаратов кальция и витамина D может играть отрицательную роль в патогенетических механизмах профилактики и метафилактики камнеобразования в мочевых путях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. JAMA 1994;272(24):1942—8.
2. Руководство по остеопорозу. Л.И. Беневоленская (ред.). М., Бинон, Лаборатория знаний; 2003.
3. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Пер. с англ. М., Мир, 1989.
4. Hess B. Low calcium diet in hypercalciuric calcium nephrolithiasis: first do no harm. Scanning Microsc 1996;10(2):547—54; discussion 554—6.
5. Cheskis B.J., Freedman L.P., Nagpal S. Vitamin D receptor ligands for osteoporosis. Curr Opin Investig Drugs 2006;7(10):906—11.
6. Caudarella R., Vecini F., Buffa A. et al. Osteoporosis and urolithiasis. Urol Int 2004;72 (Suppl 1):17—9.
7. Урология по Дональду Смиту. Э. Танахо и Дж. Мак-Анинча. (ред.). Пер. с англ. М., Практика; 2005.
8. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Гайбуллаев А.А. и др. Сравнительная характеристика методов диагностики первичного гиперпаратиреоза у больных мочекаменной болезнью. Урология 2002;(6):8—11.
9. Heller H.J. The role of calcium in the prevention of kidney stones. J Am Coll Nutr 1999;18(5 Suppl):373S—378S.
10. Hall W.D., Pettinger M., Oberman A. et al. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. Am J Med Sci 2001;322(1):12—8.
11. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. J Am Soc Nephrol 2004;15(12):3225—32.
12. American Pharmaceutical Association. Handbook of nonprescription drugs. 10th ed. Washington DC, American Pharmaceutical Association; 1993.
13. Compston J.E. The role of vitamin D and calcium supplementation in the prevention of osteoporotic fractures in the elderly. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43(4):393—405.
14. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993;328(12):833—8.
15. Martini L.A., Cuppari L., Colugnati F.A. et al. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. Clin Nephrol 2000;54(2):85—93.
16. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E. 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;126(7):497—504.