

## Концентрационная функция почек при первичном гиперпаратиреозе

А.В. Беляева, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН, проф. И.И. Дедов)

**П**ервичный гиперпаратиреоз (пГПТ) – заболевание, имеющее множество клинических проявлений: остеопороз и повышенный риск переломов, образование конкрементов в почках, ухудшение функции почек, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, мышечная слабость, утомляемость, – все они являются прямым следствием повышения уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и гиперкальциемии. Одним из интересных аспектов этого заболевания являются полиурия и полидипсия. В настоящее время мало изучен патогенез этих явлений, и даже имеющиеся клинические описания их выраженности представляют собой лишь разрозненные данные, встречающиеся в некоторых публикациях. Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся клинических данных и прояснение механизмов развития симптомов.

Полиурия часто сопровождает пГПТ, однако выраженная полиурия и обезвоживание организма встречаются достаточно редко, как правило, только при тяжелом течении заболевания, сопровождающимся высокими цифрами ПТГ и кальциемии. К тому же концентрационная функция почек почти всегда восстанавливается после проведения радикального оперативного лечения. Именно поэтому большинство клинических врачей относятся к полиурии при пГПТ несколько пренебрежительно. Однако в связи с тем, что пГПТ в настоящее время диагностируется все чаще и чаще, многие пациенты имеют мягкую форму заболевания, далеко не всем пациентам требуется оперативное лечение, а возможно консервативное ведение и наблюдение, внимание к нарушению концентрационной функции почек должно повыситься. В исследовании, посвященном предикторам смерти при пГПТ, нарушение концентрационной функции почек явилось одним из важных факторов, наряду с пожилым возрастом, мужским полом, сниженной клубочковой фильтрацией, наличием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и большим объемом удаленной опухоли. Повышение осмоляльности суточной мочи, измеренной с нагрузкой питрессином, минирином или в ходе пробы с сухоедением, на 1 мосмоль/л снижало риск смерти на 0,11% [11]. Одновременно с этим риск смерти пациентов, перенесших пГПТ, в любом случае выше популяционного, даже при сохранной концентрационной функции почек [12].

По данным исследования G. Hedback и соавт., наиболее широко раскрывающего тему нарушения кон-

центрационной функции почек при пГПТ, осмоляльность мочи на фоне стимуляционных проб у пациентов с пГПТ составила  $636 \pm 160$  мосмоль/л [10]. После проведения аденомэктомии в течение недели у 59 из 63 пациентов произошло значимое увеличение осмоляльности мочи на  $143 \pm 114$  мосмоль/л, в среднем на 28%. У остальных пациентов концентрационная функция почек не изменилась или слегка ухудшилась. Анализ долгосрочного эффекта (3–5 лет) аденомэктомии в том же исследовании показал, что за это время осмоляльность мочи сохраняла тенденцию к повышению, улучшение по сравнению с дооперационными показателями наступило у 33 из 35 пациентов на  $202 \pm 132$  мосмоль/л, то есть в среднем на 37%. Основным недостатком исследования является его ретроспективность, отсутствие рандомизации при формировании выборки и отсутствие контрольной группы.

По мнению исследователей, основным достижением их работы стало доказательство того, что после оперативного лечения происходит восстановление концентрационной функции почек. Этот результат подтверждает данные двух аналогичных исследований, проведенных в 60-х годах прошлого века, более точными и статистически обработанными данными [5, 13]. Также в ходе анализа были получены свидетельства того, что степень увеличения осмоляльности мочи зависит от уровня кальциемии до операции, и, в меньшей степени, от возраста пациента, наличия сопутствующего поражения сердечно-сосудистой системы и выраженности суточной гиперкальциемии. Можно предположить, что исходная тяжесть заболевания напрямую влияет на концентрационную функцию почек. Тем не менее, у пациентов с мягкой формой заболевания, хотя их было немного включено в исследование, всего 14 человек, тоже происходило восстановление осмоляльности мочи после оперативного лечения и исходные показатели в целом не отличались от основной группы. Среди пациентов с не изменившейся или, против ожиданий, снизившейся осмоляльностью почти все имели мочекаменную болезнь и инфекцию мочевых путей, при этом у большинства пациентов с подобным поражением почек восстановление осмоляльности мочи произошло в полном объеме. Попытки связать степень восстановления осмоляльности мочи с уровнем креатинина крови, скоростью клубочковой фильтрации, поражением костей, нейромышечными симптомами не удалось. У семи

пациентов, прослеженных в течение в среднем пяти лет без проведения оперативного лечения, произошло снижение осмоляльности мочи на  $15 \pm 8\%$ , но авторами не указана динамика основного заболевания и состояния почек у данных больных. В другом исследовании тех же авторов была выявлена слабая значимая корреляция осмоляльности мочи и объема удаленной опухоли, что косвенно свидетельствует о том, что нарушение концентрационной функции почек является отражением тяжести болезни [11]. Интересно, что повышение риска смерти при ухудшении концентрационной функции почек не соответствовало небольшому снижению риска смерти у пациентов с мочекаменной болезнью, на основании чего авторы делают вывод, что механизм поражения почек, приводящий к снижению концентрационной функции при пГПТ и камнеобразованию может быть различен [11].

Обратимость нарушения концентрационной функции почек показана и в другой работе [7]. Авторы отметили у пациента с пГПТ гиперосмолярность плазмы, полиурию, изостенурию, а также потерю почками  $K^+$  и повышение уровня вазопрессина в сыворотке. После проведения аденомэктомии все показатели, кроме гиперкалиурии, нормализовались. В другом клиническом описании двух случаев гиперкальциемической нефропатии, ассоциированной с пГПТ, пациентам была проведена биопсия почек [17]. Данные гистологического исследования выявили признаки хронических воспалительных изменений интерстиция почки и фокальной атрофии и некроза канальцев, а также фокальный склероз клубочков. Следует отметить, что описание клинической картины соответствовало тяжелой форме пГПТ в обоих случаях.

В исследовании Jansson S. (в 2004 году), в котором проводилось обследование 20 пациентов, напротив, показано, что ни после инъекции бифосфонатов, ни после оперативного лечения пГПТ изменения осмоляльности мочи не произошло. Стоит отметить, что в данной работе осмоляльность мочи определялась без предварительной стимуляции, и перед проведением лечения проводилась регидратация тем пациентам, у кого была в этом необходимость [16]. Аналогичный результат получен в исследовании van't Hoff W. and Bicknell E.J., в ходе которого было обследовано 29 пациентов, наблюдавшихся консервативно в течение в среднем 2,7 лет, и 17 прооперированных пациентов [15]. У всех исходно и в ходе наблюдения был измерен уровень осмоляльности мочи в пробе с сухоедением, и ни у кого не было выявлено нарушения концентрационной функции почек. Авторы делают вывод, что, вероятнее всего, нарушение концентрационной функции почек характерно лишь для очень тяжелых форм заболевания, редко встречающихся в настоящее время, но не исключают того, что нарушение может развиваться в ходе более длительного консервативного ведения [15]. В работе Marx S.J. и соавт. была оценена осмоляльность мочи в пробе с сухоедением у 40 пациентов с пГПТ. В результате работы у всех пациентов было выявлено нарушение концентрационной функции почек при данном заболевании, причем у 18 прооперированных пациентов через месяц улучшения не отмечалось [24].

Таким образом, остается не вполне ясным от чего же зависит степень и наличие исходного нарушения и последующего восстановления концентрационной функции почек, каковы механизмы прогрессирования тубулопатии.

В настоящее время известно, что симптом полиурии связан в большей степени с гиперкальциурией, нежели чем с гиперкальциемией. Из клинических примеров известно, что полиурия может сопровождать гиперкальциурию различного генеза [20]. Наоборот, при наследственной гипокальциурической гиперкальциемии, связанной с мутацией гена кальций-чувствительного рецептора (CASR), полиурии не наблюдается [24]. Также известно, что у здоровых людей концентрация кальция в моче зависит не только от его суточного потребления, но и от питьевого режима. Например, кальциурия значительно возрастает при ограничении поступления воды, поскольку через стимуляцию вазопрессина возрастает реабсорбция воды в собирательных трубках нефрона. Считается, что именно поэтому частота мочекаменной болезни, во многом связанная с повышением кальциурии, выше в жарких засушливых регионах.

Нарушение концентрационной функции почек происходит по причине прямого токсического действия гиперкальциемии и гиперкальциурии на процессы канальцевой реабсорбции. Возникающая при этом полиурия может достигать 3–5 литров в сутки и привести к обезвоживанию организма, потере натрия, калия, магния и фосфатов.

Для лучшего понимания процессов сопряжения кальциевого и водного транспорта в нефроне необходимо глубже разобраться в процессах реабсорбции  $Ca^{2+}$ . У здорового человека экскретируется менее 2% профильтрованного в почечных клубочках кальция. Очевидно, что реабсорбция кальция очень интенсивна. Реабсорбция  $Ca^{2+}$  осуществляется практически во всех отделах нефрона и регулируется посредством CASR, ПТГ, кальцитонина и кальцитриола [3, 14]. Стоит отметить, что регуляция очень тонко настроена, поскольку даже небольшая разница между поступающим в организм кальцием и экскретирующимся почками может привести к выраженному нарушению кальциевого баланса и кальциемии, если она будет сохраняться в течение многих дней.

Локальная регуляция экскреции  $Ca^{2+}$  и сопряжение экскреции  $Ca^{2+}$  с реабсорбцией  $Na^+$  и воды обеспечивается CASR. CASR экспрессируется во многих отделах нефрона. Это и апикальная мембрана проксимального извитого канальца, и базо-латеральная мембрана кортикального и медуллярного дистального прямого канальца петли Генле и дистального извитого канальца, а также некоторых клеток кортикальных собирательных трубочек и, конечно, апикальная мембрана собирательной трубки внутренней зоны мозгового вещества. Имеются данные, что на всех участках CASR оказывает влияние на работу  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  переносчиков [6].

В проксимальном извитом и проксимальном прямом канальце реабсорбируется примерно 70% профильтрованного  $Ca$ . Этот процесс является изоосмотическим, то есть  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  и вода реабсорбируются параллельно. Движущей силой реабсорбции является в начале (то есть

в более проксимальной части) концентрационный, затем электрохимический градиент [3, 14]. Примерно 1/5 Ca реабсорбируется трансэпителиально [14]. В целом проксимальный отдел нефрона, насколько это известно, не участвует во взаимосвязи обмена  $\text{Ca}^{2+}$  и воды.

*Петля Генле.* Тонкие нисходящий и восходящий сегменты петли Генле практически непроницаемы для  $\text{Ca}^{2+}$  и чрезвычайно проницаемы для  $\text{Na}^+$  и воды. Однако проницаемым для  $\text{Ca}^{2+}$  является дистальный прямой каналец петли Генле, в котором расположены ряд кальциевых каналов и  $\text{NaK}_2\text{Cl}$ -котранспортер. В этом последнем участке реабсорбируется около 20% профильтровавшегося кальция [3, 14].

Большинство экспериментальных данных указывают на то, что реабсорбция кальция идет пассивно под действием положительного в просвете канальца электрохимического градиента. Основной механизм транспорта это параэпителиальный путь [8]. Известно, что плотные контакты клеток этого участка (то есть межклеточная зона) включают белок парацеллин-1 (paracellin-1, PCLN-1), вероятно, осуществляющий основной контроль над пассивной реабсорбцией Ca (а заодно и  $\text{Mg}^{2+}$ ) [2, 18]. Данный вид транспорта зависит от транспорта  $\text{Na}^+$ , участвующего в создании трансэпителиального электрохимического градиента. Нарушение транспорта  $\text{Na}^+$ , например  $\text{Na}^+$ помпы, выводящей  $\text{Na}^+$  из клетки с базо-латеральной стороны, напрямую влияет на реабсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$ . Однако парацеллярный транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  не оказывает влияния на реабсорбцию  $\text{Na}^+$ . Подтверждением тому служит выявленное наследственное заболевание, связанное с гомозиготной мутацией PCLN-1 и приводящее к повышенной ренальной потере  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , но при сохранной реабсорбции  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в этом сегменте (первичная гипомагниемия) [2, 18].

Однако есть данные и об активном транспорте  $\text{Ca}^{2+}$  в дистальном прямом канальце кортикальных (коротких) петель Генле. Активный транспорт осуществляется трансэпителиально.  $\text{Ca}^{2+}$  со стороны апикальной мембраны попадает в клетку под действием сильного концентрационного градиента, а с базо-латеральной стороны выводится из клетки с помощью  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменника. Считается, что активность именно этого обменника регулируется ПТГ [4], правда, механизмы регуляции не вполне понятны.

В результате кальциевого транспорта и в зависимости от сывороточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в интерстициальном пространстве базо-латеральной стороны канальца создается некоторая концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ . Известно, что на базо-латеральной мембране эпителия дистального прямого канальца расположены CASR [6]. Взаимодействие с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  оказывает ингибиторный эффект на  $\text{NaK}_2\text{Cl}$  котранспортер апикальной мембраны,  $\text{K}^+$  ROMK каналы апикальной мембраны, обеспечивающие рециркуляцию  $\text{K}^+$ , и на  $3\text{Na}^+/\text{2K}^+$  обменник базо-латеральной мембраны [9]. Вероятнее всего, влияние активации CASR обусловлено снижением продукции цАМФ и усилением его деградации, что и является причиной ингибирования  $\text{K}^+$ каналов [9]. Имеются данные, что стимуляция CASR также приводит к повышению продукции других молекул (например, 20-НЕТЕ), дополнительно инактивирующих

$\text{K}^+$ каналы [33]. В результате указанных процессов снижается рециркуляция  $\text{K}^+$  и в соответствии с этим снижается транспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , а следом за ними и  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  [9]. Известно, что, активирующие мутации гена CASR являются причиной синдрома Бартера типа V, при котором наряду с гипокалиемическим метаболическим алкалозом имеется потеря Na почками и компенсаторные гиперренинемия и гиперальдостеронизм [30, 34]. Вероятно, ролью CASR в этом сегменте в физиологических условиях является реакция на относительную гиперкальциемию. Меньшая реабсорбция натрия уменьшает трансэпителиальный электрохимический градиент (положительный в просвете, отрицательный с базо-латеральной стороны), а ведь именно он является основной движущей силой реабсорбции  $\text{Ca}^{2+}$  в этом сегменте. Таким образом, реабсорбция кальция снижается. Описанный механизм отчасти аналогичен действию петлевых диуретиков, так как снижение реабсорбции  $\text{Na}^+$  в дистальном прямом канальце снижает осмотический градиент, лежащий в основе функционирования противоточной системы. Однако выраженность оказываемого со стороны CASR ингибиторного влияния на вышеуказанные переносчики неизвестна.

*Дистальный извитой каналец и соединительная трубка (связующий каналец).* В дистальной части нефрона, состоящей из дистального извитого канальца и соединительной трубки реабсорбируется около 15% профильтровавшегося  $\text{Ca}^{2+}$ . В этих сегментах реабсорбция идет посредством активного трансцеллюлярного транспорта против имеющегося электрохимического градиента. Точное расположение зон, в которых идет транспорт, остается спорным. Известно, что большинство кальциевых каналов и переносчиков сосредоточено в дистальной трети дистального извитого канальца и в соединительной трубке [14]. Точные механизмы регуляции этих переносчиков неизвестны. Есть данные, что активность транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  управляется ПТГ, кальцитонином и кальцитриолом [25]. Например, ПТГ стимулирует  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменник, находящийся на базо-латеральной мембране, так же как и в дистальном прямом канальце петли Генле [14], но предполагаются и множество других механизмов стимуляции ПТГ реабсорбции  $\text{Ca}^{2+}$  [14]. Также нет данных о том, чтобы концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  оказывала влияние на водный транспорт в этих сегментах.

*Собирательные трубки.* Собирательные трубки ответственны за реабсорбцию около 3% кальция. Транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  так же как и в дистальных канальцах происходит против электрохимического градиента и является активным. Известно, что переносчики  $\text{Ca}^{2+}$  расположены на главных клетках (в этом отделе являются также вставочные, отвечающие за кислотно-основное равновесие). Через кальциевые каналы  $\text{Ca}^{2+}$  из просвета канальца попадет внутрь клетки канальцевого эпителия, далее с помощью ряда внутриклеточных белков-транспортеров  $\text{Ca}^{2+}$  перемещается к базо-латеральной поверхности затем удаляется в интерстициальное пространство с помощью кальциевых помп [8,14]. В исследовании транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в собирательных трубочках внутренней зоны мозгового вещества у крыс методом микроперфузии установле-

но, что активность транспорта зависит от трансэпителиального концентрационного градиента  $\text{Ca}^{2+}$  [23]. По данным других исследований активность транспорта не менялась после тиропаратироидэктомии, то есть не зависела от уровня ПТГ и кальцитонина [1], и в эпителии собирательных трубок не было выявлено мРНК рецептора ПТГ и ПТГ-родственного пептида [21].

В исследовании Sands J. и соавт. проводившегося на крысах, было показано, что собирательные трубки внутренней зоны мозгового вещества содержат механизм, ослабляющий действие вазопрессина при повышении внутрипросветной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  [26]. Повышение внутрипросветной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  от 1 до 5 ммоль/л в присутствии вазопрессина быстро (в течение 10 мин) и достоверно снижало проницаемость стенки канальца для воды на 30%. Данный эффект повторялся при использовании агониста CASR неомидина и частично устранялся после отмывания раствора, перфузирующего каналец. Использование специфических антител в том же исследовании показало, что у человека и у крыс CASR расположены, в основном, в дистальной трети собирательных трубок внутренней зоны мозгового вещества на апикальной мембране, так же как и водные каналы, аквапорин-2. И что, по всей видимости, передача сигнала обусловлена протеинкиназой С, которая также присутствует в означенных клетках и является известным медиатором сигнала с CASR.

В другом исследовании, проведенном на крысах [22], было показано, что максимальная концентрационная способность почек при гиперкальциемии снижена примерно на 20% по сравнению с контролем за счет ослабления действия вазопрессина, даже после коррекции на повышенную продукцию простагландинов почками и снижение медуллярного осмотического градиента.

Помимо описанных выше механизмов у крыс с ПТГ-индуцированной гиперкальциемией наблюдалось повышение экспрессии гена CASR и снижение экспрессии генов многих переносчиков  $\text{Na}^+$  от проксимального извитого канальца до собирательных трубок, что сопровождалось снижением концентрационной способности почек, гипернатриурией, гиперкальциурией, гиперфосфатурией [35]. Выявленный эффект зависел от дозы введенного ПТГ. При имитации тяжелого гиперпаратиреоза подавление экспрессии генов – переносчиков  $\text{Na}^+$  было выраженным, что, по-видимому, и сыграло роль в развитии нарушения концентрационной функции почек, натриурии и фосфатурии. При введении меньшей дозы ПТГ концентрация мочи была снижена, но полиурии, натриуреза и снижения клубочковой фильтрации не было и снижение экспрессии отмечалось лишь для генов некоторых переносчиков. В другом исследовании было показано, что ПТГ также может снижать коэффициент клубочковой ультрафильтрации и, следовательно, скорость клубочковой фильтрации [27]. В исследовании Wang W., et al, где у крыс гиперкальциемия была вызвана передозировкой витамина D, снижения экспрессии генов – переносчиков  $\text{Na}^+$  не было выявлено, так что возможно, что этот эффект обусловлен действием ПТГ, а не гиперкальциемией как таковой [32].

Описанным выше способом осуществляется сопряжение кальциевого и водного гомеостаза на уровне

почек. Физиологическая необходимость его кроется в том, чтобы препятствовать возникновению чрезмерной концентрации кальция в канальцевой жидкости и моче. Когда в результате избыточного поступления кальция в организм требуется повышение экскреции кальция почками, небольшие колебания концентрации кальция в перитубулярной интерстициальной жидкости приводят к CASR-опосредованному снижению транспорта  $\text{NaCl}$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в дистальном прямом канальце петли Генле. Канальцевая жидкость с повышенным количеством  $\text{NaCl}$ , следовательно, воды и  $\text{Ca}^{2+}$  достигает собирательных трубок внутренней зоны мозгового вещества, где в условиях максимальной стимуляции вазопрессинем все же возникает вероятность вновь возрастания концентрации кальция и образования кальциевых оксалатных или фосфатных мочевого камней. Избежать этого помогает второй механизм, который снижает эффективность действия вазопрессина на реабсорбцию воды и мешает концентрации кальция вновь вырасти. Вариации в количестве переносчиков  $\text{Na}^+$  и CASR также способствуют снижению концентрационной способности почек. Таким образом, на всех участках нефрона, особенно на тех, которые связаны с активной реабсорбцией воды, концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  поддерживается на уровне, не допускающем камнеобразования.

В условиях патологической гиперкальциурии воздействие  $\text{Ca}^{2+}$  на CASR на уровне петли Генле повышает объем внутриканальцевой жидкости, а на уровне собирательных трубок дополняется фактическим развитием почечной формы несахарного диабета, то есть связанной с резистентностью почек к вазопрессину.

Реализация вышеописанных механизмов в условиях пГПТ приводит к обезвоживанию организма в целом. В легких случаях обезвоживание может быть компенсировано повышенным потреблением жидкости и даже оставаться незамеченным для пациента. Однако в тяжелых случаях высокой гиперкальциемии (общий Са сыворотки выше 3,5 ммоль/л) дегидратация организма становится важным патофизиологическим компонентом тяжелого состояния пациентов. Общему обезвоживанию организма могут также способствовать рвота и голодание вследствие потери аппетита и общей заторможенности. При гиперкальциемическом кризе обезвоживание может достигать таких значений, что за счет снижения скорости клубочковой фильтрации полиурическая стадия может перейти в олигоурическую. Именно поэтому лечение высокой гиперкальциемии, основная цель которого состоит в максимально быстром снижении уровня кальция крови, необходимо начинать с восполнения объема циркулирующей крови. Только после регидратации организма и восстановления диуреза, если он был снижен, рекомендуется проведение форсированного диуреза, так как повышение натрийурии усиливает кальциурию, и специфической гипокальциемической терапии.

Одним из самых интригующих аспектов обсуждаемой проблемы остается то, что выраженность наблюдаемого нарушения концентрационной функции почек сильно варьирует в пределах примерно одинаковой гиперкальциурии и гиперкальциемии в рамках пГПТ. Одним из возможных объяснений этому фено-

мену может стать полиморфизм гена *CASR*, связанный с чуть большей или чуть меньшей чувствительностью рецептора к  $\text{Ca}^{2+}$ . В настоящее время выявлено несколько полиморфных вариантов гена *CASR*, наблюдающихся у здоровых людей и у пациентов с мочекаменной болезнью. Относительно одного из гаплотипов было показано, что его наличие в гомогетерозиготном положении коррелирует с концентрацией  $\text{Ca}^{2+}$  сыворотки крови [29], в то время как другой гаплотип ассоциирован с повышенным риском мочекаменной болезни [28, 31]. Данные исследования наглядно демонстрируют, что от полиморфного варианта гена *CASR* зависит обмен кальция индивидуального организма. Следовательно, от него может зависеть и выраженность реакции почек на гиперкальциемию/гиперкальциурию.

Подводя итоги обзора можно сказать, что ухудшение концентрационной функции почек является несомненным симптомом гиперкальциурии / гиперкальциемии. Также, возможно, непосредственный вклад в развитие

синдрома вносит повышенный уровень ПТГ. Несмотря на то, что выраженность снижения концентрационной функции почек может сильно варьировать, обезвоживание всегда имеет место при значительном повышении уровня кальция в крови и моче. Почечные механизмы данного патологического состояния реализуются в основном через активацию *CASR* ионами  $\text{Ca}^{2+}$  в различных участках нефрона. В первую очередь дистального прямого канальца петли Генле и собирательных трубочек. Физиологический смысл которых состоит в препятствовании чрезмерному возрастанию концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в канальцевой жидкости и снижении риска камнеобразования. В статье рассмотрены механизмы обратимого повреждения почек при пГПТ, являющихся прямым следствием характерных метаболических сдвигов. В редких случаях тубулопатия сохраняется даже после радикального излечения пГПТ. Почему возникают глубокие нарушения, а также причины столь различной индивидуальной реакции на гиперкальциемию / гиперкальциурию при пГПТ еще предстоит выяснить.

## Л и т е р а т у р а

1. Bengel H, Alexander E, Lechene C. Calcium and magnesium transport along the inner medullary collecting duct of the rat. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol.* – 1980 – 239 (1) – pp.24–9.
2. Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P, et al. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* – 2001 – 59(6) – pp. 2206–2215.
3. Blaustein M, Lederer W. Sodium/Calcium Exchange: Its Physiological Implications. *Physiol Rev.* – 1999 – 79(3) – pp. 763–854.
4. Bourdeau J, Burg M. Effect of PTH on calcium transport across the cortical thick ascending limb of Henle's loop. *Am. J. Physiol.* – 1980 – 239 (2) – pp. 121–6.
5. Edvall CA. Renal function in hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand.* –1958 –229 (Suppl) – pp. 5–56.
6. Egbuna O, Brown E. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2008 – 22(1) – pp. 129–48.
7. Ellis G, Spirtos G, Polsky F. Primary hyperparathyroidism and coexisting nephrogenic diabetes insipidus: rapid postoperative correction. *South Med J.* – 1991 – 84(8) – pp. 1019–22.
8. Fenton R, Knepper M. Mouse Models and the Urinary Concentrating Mechanism in the New Millennium. *Physiol Rev.* – 2007 – 87(4) – pp. 1083–1112.
9. Hebert S, Desir G, Giebisch G, Wang W. Molecular Diversity and Regulation of Renal Potassium Channels. *Physiol. Rev.* – 2005 – 85(1) – pp. 319–371.
10. Hedback G, Abrahamsson K, Oden A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* – 2001 – 31 – pp. 1048–53.
11. Hedback G, Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* – 1998 – 28 (12) – pp. 1011–1018.
12. Hedback G, Oden A. The increased risk of death of primary hyperparathyroidism, an update. *Eur J Clin Invest* – 1998 – 28(4) – pp. 271–6.
13. Hellstrom J, Ivarmark B. Primary hyperparathyroidism, clinical and structural findings in 138 cases. *Acta Chir Scand.* – 1962 – 294(Suppl) – pp. 7–60.
14. Hoenderop J, Nilius B, Bindels R. Calcium Absorption Across Epithelia. *Physiol. Rev.* – 2005 – 85(1) – pp. 373–422.
15. van't Hoff W, Bicknell E. Renal tubular function in hyperparathyroidism. *Postgraduate Med J.* – 1989 – 65 (769) – pp. 811–3.
16. Jansson S, Morgan E. Biochemical Effects from Treatment with Bisphosphonate and Surgery in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* – 2004 – 28(12) – pp. 1293–97.
17. Kashitani T, Makino H, Nagake Y et al. Two cases of hypercalcemic nephropathy associated with primary hyperparathyroidism. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* – 1993 – 35(10) – pp. 1189–94.
18. Kausalya P, Amasheh S, et al. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular  $\text{Mg}^{2+}$  transport function of claudin-16. *J Clin Invest.* – 2006 – 116(4) – pp. 878–891.
19. Kukora J, Zeiger M, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr. Practice* – 2005 – 11 (1) – pp. 49–54.
20. Kushner D. Calcium and the kidney. *Am J Clin Nutrition.* –1986– 4 (5)– pp. 561–679.
21. Lee K, Brown D, et al. Localization of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor mRNA in kidney. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol.* – 1996 – 270 – pp. 186–91
22. Levi M, Peterson L, Berl T. Mechanism of concentrating defect in hypercalcemia. Role of polydipsia and prostaglandins. *Kidney Int.* – 1983 – 23 – pp.489–97.
23. Magaldi A, van Baak A, Rocha A. Calcium transport across rat inner medullary collecting duct perfused in vitro. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol.* – 1989 – 257 – pp.738–45.
24. Marx S, Attie M. Maximal urine-concentrating ability: familial hypocalciuric hypercalcemia versus typical primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* – 1981 – 52(4) – pp.736–40.
25. Poujeol P, Bidet M, Tauc M. Calcium transport in rabbit distal cells. *Kidney Int.* – 1995 – 48 – pp. 1102–1110.
26. Sands J, Naruse M, et al. Apical Extracellular Calcium/Polyvalent Cation-sensing Receptor Regulates Vasopressin-elicited Water Permeability in Rat Kidney Inner Medullary Collecting Duct. *J Clin Invest.* – 1997 – 99(6) – pp.1399–1405.
27. Schor N, Ichikawa I, Brenner B. Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Int.* – 1981 – 20 – pp. 442–51.
28. Scillitani A, Guarnieri V, Battista C, et al. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007 – 92(1) – pp. 277–83.
29. Scillitani A, Guarnieri V, De Geronimo S, et al. Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004 – 89 – pp.5634–38.
30. Vargas-Poussou R, Huang C, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol.* – 2002 – 13 – pp. 2259–2266.
31. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, et al. Influence of the calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone forming patients. *J Am Soc Nephrol.* – 2002 – 13 – pp. 2517–23.
32. Wang W, Kwon T, et al. Reduced expression of Na-K-2Cl cotransporter in medullary TAL in vitamin D-induced hypercalcemia in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2002 – 282 – pp.34–44.
33. Wang W, Lu M, Hebert S. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -induced inhibition of apical  $\text{K}^{+}$  channels in the TAL. *Am J Physiol Cell Physiol* – 1996 – 271 – pp. 103–111.
34. Watanabe S, Fukumoto S, et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* – 2002 – 360 – pp. 692–694.
35. Weidong W, Chunling L, et al. Reduced expression of renal  $\text{Na}^{+}$  transporters in rats with PTH-induced hypercalcemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2004 – 286 – pp.534–45.