

УДК 616-002;616-00;616-07

https://doi.org/10.33619/2414-2948/106/25

МЕДУЛЛЯРНЫЙ НЕФРОКАЛЬЦИНОЗ

- ©**Муркамилов И. Т.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-код: 4650-1168, д-р мед. наук, Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, turkamilov.i@mail.ru
- ©**Айтбаев К. А.**, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-код: 9988-2474, д-р мед. наук, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com
- ©**Юсупов Ф. А.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru
- ©**Райимжанов З. Р.**, ORCID: 0000-0001-5746-6731, SPIN-код: 6061-6463, Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, г. Москва, Россия, rzrmat@mail.ru
- ©**Юсупова З. Ф.**, ORCID: 0000-0001-7621-1128, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, zulkhumor.yusupova.f_05@mail.ru
- ©**Юсупова Т. Ф.**, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, yusupova_tursunoy_f@mail.ru
- ©**Хакимов Ш. Ш.**, ORCID: 0009-0004-0437-0188, Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, hakimovshaki13@gmail.com
- ©**Нурматов Т. А.**, ORCID:0009-0004-7529-491X, Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан, nurmatov.t98@mail.ru
- ©**Солижонов Ж. И.**, ORCID: 0009-0003-0078-0609, Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия, jaloliddinsolijonov44@gmail.com
- ©**Абдыкадыров М. Ш.**, ORCID:0000-0001-5549-3832, Киргизский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова, г. Ош, Кыргызстан, aratingo@mail.ru

MEDULLARY NEPHROCALCINOSIS

- ©**Murkamilov I.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-code: 4650-1168, Dr. habil., I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilov.i@mail.ru
- ©**Aitbaev K.**, ORCID:0000-0003-4973-039X, SPIN-code: 9988-2474, Dr. habil., Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com
- ©**Yusupov F.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil., Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru
- ©**Raimzhanov Z.**, ORCID: 0000-0001-5746-6731, SPIN code: 6061-6463, Main Military Clinical Hospital named after academical N.N.Burdenko of the Ministry of defense of the Russian Federation, Moscow, Russia, rzrmat@mail.ru
- ©**Yusupova Z.**, ORCID: 0000-0001-7621-1128, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, zulkhumor.yusupova.f_05@mail.ru
- ©**Yusupova T.**, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, yusupova_tursunoy_f@mail.ru
- ©**Khakimov Sh.**, ORCID: 0009-0004-0437-0188, I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan, hakimovshaki13@gmail.com
- ©**Nurmatov T.**, ORCID: 0009-0004-7529-491X, Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan, nurmatov.t98@mail.ru
- ©**Solizhonov Zh.**, ORCID: 0009-0003-0078-0609, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, jaloliddinsolijonov44@gmail.com
- ©**Abdykadyrov M.**, ORCID:0000-0001-5549-3832, Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S. B. Daniyarov, Osh, Kyrgyzstan, aratingo@mail.ru

Аннотация. Медуллярный нефрокальциноз — это клинический вариант хронической болезни почек, характеризующийся диффузным отложением кальциевых и фосфатных солей в паренхиме, что приводит к воспалительно-дистрофическим изменениям и развитию хронической почечной недостаточности. Медуллярный нефрокальциноз подразделяется на первичный (развивается в ранее не измененных почках и сначала поражает проксимальный отдел нефрона) и вторичный (одновременно поражает все отделы почечных клубочков, вызывая нефросклероз и увеличивая риск развития хронической болезни почек). В статье описаны два клинических случая медуллярного нефрокальциноза с различными этиологическими факторами. В первом случае заболевание развилось на фоне регулярного приема цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон), во втором — вследствие нарушений метаболизма липидов и пуринов. Обсуждаются генетические и этиопатогенетические аспекты медуллярного нефрокальциноза. Учитывая важность определения причин и патогенетических механизмов медуллярного нефрокальциноза, подчеркивается необходимость тщательной диагностики у взрослых пациентов с изменениями в почечной паренхиме, сопровождающимися гиперпаратиреозом, гипер- или нормокальциемией, гипофосфатемией, гипомагниемией и гиперкальциурией. Диагностический поиск должен включать генетические, метаболические и ятрогенные компоненты поражения почек.

Abstract. Medullary nephrocalcinosis is a clinical variant of chronic kidney disease characterized by diffuse deposition of calcium and phosphate salts in the parenchyma, leading to inflammatory-dystrophic changes and the development of chronic renal failure. Medullary nephrocalcinosis is divided into primary (develops in previously unaltered kidneys and initially affects the proximal part of the nephron) and secondary (simultaneously affects all parts of the renal glomeruli, causing nephrosclerosis and increasing the risk of chronic kidney disease). The article describes two clinical cases of medullary nephrocalcinosis with different etiological factors. In the first case, the disease developed against the background of regular use of third-generation cephalosporins (ceftriaxone), while in the second case, it resulted from lipid and purine metabolism disorders. The genetic and etiopathogenetic aspects of medullary nephrocalcinosis are discussed. Given the importance of determining the causes and pathogenetic mechanisms of medullary nephrocalcinosis, the need for thorough diagnostics in adult patients with changes in the renal parenchyma accompanied by hyperparathyroidism, hyper- or normocalcemia, hypophosphatemia, hypomagnesemia, and hypercalciuria is emphasized. Diagnostic workup should include genetic, metabolic, and iatrogenic components of kidney damage.

Ключевые слова: медуллярный нефрокальциноз, почки, пирамиды, чашечно-лоханочная система, гиперкальциурия, паратиреоидный гормон, цефалоспорины, цефтриаксон.

Keywords: medullary nephrocalcinosis, kidneys, pyramids, calyx-pelvis system, hypercalciuria, parathyroid hormone, cephalosporins, ceftriaxone.

Медуллярный нефрокальциноз представляет собой отложение солей кальция в почечной паренхиме, возникающее при различных нарушениях фосфатно-кальциевого обмена, сопровождаемых гиперкальциемией и гиперкальциурией [1, 2].

У взрослых медуллярный нефрокальциноз обычно диагностируется в возрасте от 20 до 50 лет, чаще у женщин, хотя данное заболевание может проявиться даже у новорожденных и грудных детей [3].

В большинстве случаев, при своевременной диагностике и изменении образа жизни, медуллярный нефрокальциноз протекает доброкачественно, и хроническая почечная недостаточность (ХПН) развивается медленно. Актуальность медуллярного нефрокальциноза обусловлена повышенным риском уролитиаза и инфекцией мочевыводящих путей при этой патологии. Согласно литературным данным, при медуллярном нефрокальцинозе наблюдается постепенное отложение солей кальция и фосфатов в интерстициальную ткань почек [4].

Эти депозиты солей сопровождаются воспалительными и дистрофическими изменениями в паренхиме почек. Со временем патологический процесс может распространяться на кортикальный слой почек [5], что приводит к ускоренному развитию ХПН и артериальной гипертензии. Основными причинами медуллярного нефрокальциноза являются гиперкальциемия и гиперкальциурия (выделение кальция с мочой >4 мг/кг/сутки или коэффициент кальций/креатинин $> 0,7$ ммоль/л) [6].

Исследователи рассматривают нефрокальциноз как результат нарушения баланса между "факторами риска и защиты" [7].

Цель обзора: продемонстрировать два клинических случая медуллярного нефрокальциноза, различающихся по этиологическим факторам развития, и систематизировать имеющуюся информацию по данному заболеванию.

Описание клинических случаев

Клинический пример 1. Пациентка А., 35 лет, обратилась в клиническую базу кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева (г. Бишкек) с жалобами на периодические тупые боли в поясничной области симметричного характера. Рост 162 см. Вес 62 кг. Индекс массы тела $23,6$ кг/м². Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 80 уд/мин. Сатурация кислорода на атмосферном воздухе в покое 94%. Анамнез болезни: пациентка страдает хроническим гайморитом и синуситом, по поводу чего в течение семи месяцев регулярно получала антибактериальные препараты (цефалоспорины III поколения). Аллергологический анамнез не отягощен. Эпидемиологический анамнез без особенностей. Анамнез жизни: со слов пациентки, росла и развивалась соответственно возрасту. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция. Операций и травм не было. Гинекологический анамнез без особенностей, менструальный цикл согласно календарю, без особенностей. Беременности протекали нормально, роды III — физиологические. Послеродовые периоды протекали гладко, кормила детей грудью. Повышений артериального давления не отмечает. Нестероидные противовоспалительные препараты и биологически активные добавки не принимает. В 2022 году по поводу тяжести в поясничной области проходила ультразвуковое исследование почек и желчного пузыря, где каких-либо отклонений выявлено не было.

Данные инструментальных обследований. Электрокардиография (ЭКГ): ритм правильный, частота сердечных сокращений 63 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца. При проведении рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений выявлено не было. Ультразвуковое исследование внутренних органов. Изменения со стороны почек (Рисунок 1). Справа: форма почки бобовидная, контуры ровные, размеры не увеличены 105x45 мм, толщина паренхимы 16 мм, вокруг пирамидок отмечаются эхогенные ободки. Почечный синус не изменен, конкременты не определяется. Очаговой патологии нет. Левая почка: форма горбатая, контуры ровные, размеры не увеличены 98x47 мм, толщина паренхимы 22 мм, вокруг пирамидок отмечаются эхогенные ободки. Почечный синус не изменен, конкременты не определяются. Очаговой

патологии и нарушения оттока мочи нет. Желчный пузырь: форма сегментированная за счет перегиба в дне. Структура желчного пузыря однородная, в просвет проминирует полип размером 3 мм, содержимое полости гомогенное (Рисунок 2).

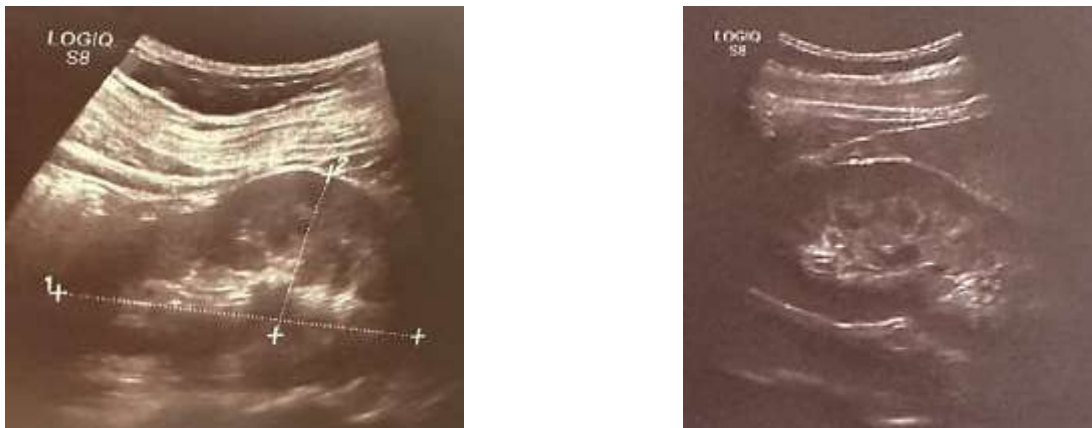


Рисунок 1. УЗИ почек у пациентки А., 35 лет

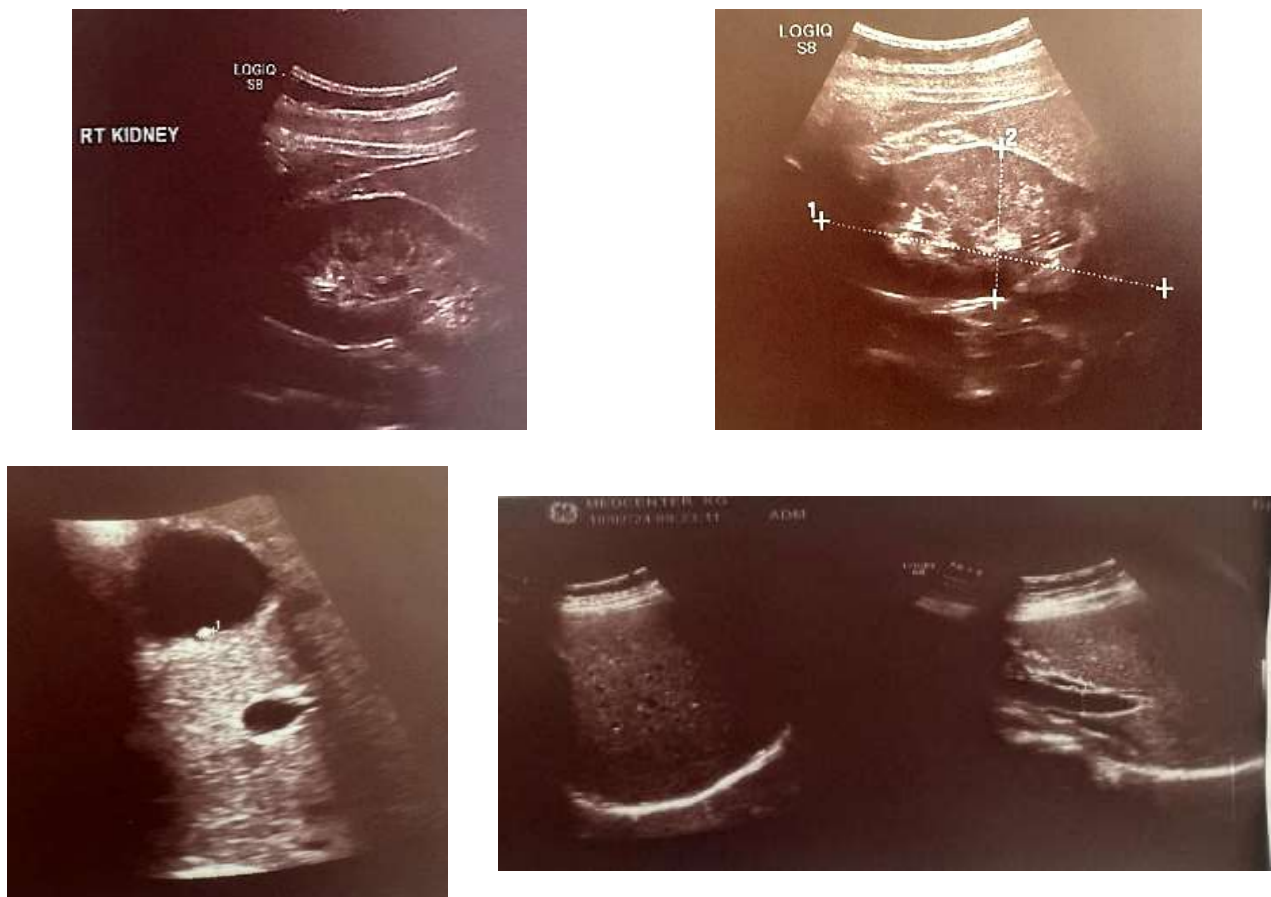


Рисунок 2. УЗИ желчного пузыря и печени у пациентки А., 35 лет

Данные лабораторных исследований. Общий (клинический) анализ мочи: моча прозрачная, соломенно-желтого цвета, относительная плотность 1020 усл. ед., реакция кислая, белок не обнаружен, реакции на глюкозу и кетоновые тела отрицательные, лейкоциты 2-3-4 в п/з, эритроциты неизмененные и измененные отсутствуют, цилиндры, слизь,

бактерии, соли отсутствуют. Периферический анализ крови: гемоглобин 149 г/л, эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель 0,93, гематокрит 44,7%, тромбоциты 224×10^9 /л, лейкоциты $4,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты 38,3%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 6 мм/час. Глюкоза венозной крови натощак 4,4 ммоль/л, группа крови II (A), Rh (+) положительный. Антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ): результат отрицательный. Реакция Вассермана отрицательная. Антитела к вирусам гепатита В и С: реакции отрицательные. Свертывающая система крови: протромбиновое время 13 сек, протромбиновый индекс 100%, международное нормализованное отношение = 1,0. Фибриноген 2,2 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время 29 сек. Креатинин крови 73,5 мкмоль/л, мочевины 3,5 ммоль/л. Цистатин С 0,65 мг/л (0,40-0,99). Липидный профиль: общий холестерин 3,64 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,45 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 2,21 ммоль/л, триглицериды 0,47 ммоль/л. С-реактивный белок <1,0 мг/л (до 5), общий иммуноглобулин Е 9,65 МЕ/мл (0-25), железо крови 14,5 мкмоль/л. Витамин D, 25-гидрокси (кальциферол) 22,20 нг/мл (30-100). Паратиреоидный гормон 72 пг/мл (9,7-75). Активность щелочной фосфатазы 69 Ед/л (40-150). Магний 0,83 ммоль/л (0,77-1,03), кальций 2,34 ммоль/л (2,11-2,55).

Экскреторная функция почек [8]: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по методикам СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) составила 92 мл/мин и 84 мл/мин, соответственно. Клиренс креатинина по способу Cockcroft-Gault — 79 мл/мин. СКФ, рассчитанная по цистатину С — 119,2 мл/мин.

Клинический диагноз: медуллярный (первичный) нефрокальциноз. Хронический вторичный пиелонефрит в фазе латентного воспаления. Полип желчного пузыря.

Клинический пример 2. Пациент Х., 24 лет обратился в клиническую базу кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева с жалобами на умеренную мышечную слабость, периодические ноющие боли в поясничной области с обеих сторон. Рост 173 см. Вес 79 кг. Индекс массы тела $26,4 \text{ кг/м}^2$. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 79 уд/мин. Сатурация кислорода на атмосферном воздухе в покое 96%. Анамнез болезни: пациент ранее ничем не болел, лекарственные препараты не принимает. Аллергологический анамнез не отягощен. Эпидемиологический анамнез без особенностей. Анамнез жизни: со слов пациента, рос и развивался соответственно возрасту. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция. Операций и травм не было. Повышений артериального давления не отмечает. Медицинское обследование проходит впервые с профилактической целью, поскольку отец страдает терминальной ХПН.

Данные инструментальных исследований. На ЭКГ отклонений не зарегистрировано, рентгенография органов грудной клетки без патологических изменений. Ультразвуковое исследование почек. Правая почка: форма обычная, контуры ровные, размеры 102,8x53,9 мм, толщина паренхимы 18 мм, эхогенность паренхимы почек обычной акустической плотности, чашечно-лоханочная система не расширена, в синусе местами определяются гиперэхогенные включения до 2,9 мм (Рисунок 3).

Явные признаки конкрементов на момент исследования отсутствуют. Мочеточник в верхней трети не расширен. Левая почка: форма обычная, контуры ровные, размеры 106,9x53,3 мм, толщина паренхимы 19 мм, эхогенность паренхимы почек обычной акустической плотности, чашечно-лоханочная система не расширена, в синусе местами определяются гиперэхогенные включения до 2,7 мм, в чашечке нижнего сегмента определяется конкремент 3,8 мм в диаметре (Рисунок 4). Мочеточник в верхней трети не расширен.



Рисунок 3. УЗИ почек у пациента Х., 24 лет



Рисунок 4. УЗИ почек у пациента Х., 24 лет

Данные лабораторных исследований. Анализ мочи: моча прозрачная, соломенно-желтого цвета, относительная плотность 1028 кг/л., рН 6,0., реакция кислая, белок 0,15 г/л, глюкоза и кетоновые тела – реакции отрицательные, лейкоциты 2,9 в п/з, эритроциты неизмененные 1,7 в п/з, измененные эритроциты отсутствуют, цилиндры, слизь +, бактерии 49,3 клеток/мкл, соли отсутствуют. Гемоглобин 152 г/л, эритроциты $4,98 \times 10^{12}/л$, гематокрит 46,2%, тромбоциты $281 \times 10^9/л$, лейкоциты $10,6 \times 10^9/л$, лимфоциты 29,3%, эозинофилы 4,9%, СОЭ 5 мм/час. Глюкоза венозной крови натощак 4,62 ммоль/л, группа крови I (0), Rh (+) положительный. Антитела к ВИЧ: результат отрицательный. Реакция Вассермана отрицательная. Антитела к вирусу гепатита В 3,27 мМЕ/мл (менее 10 мМЕ/мл, отсутствие иммунного ответа). Креатинин крови 97,4 мкмоль/л, мочевины 4,2 ммоль/л. Цистатин С 0,79 мг/л (0,40-0,99). Липидный профиль: общий холестерин 5,38 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,11 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 3,97 ммоль/л, триглицериды 1,60 ммоль/л. С-реактивный белок 1,1 мг/л (до 5). Паратиреоидный гормон 39,3 пг/мл (9,7-75). Альбумин 49 г/л. Активность щелочной фосфатазы 75 Ед/л (40-150). Магний 0,87 ммоль/л (0,77-1,03), кальций 2,45 ммоль/л (2,11-2,55), фосфор 0,95 ммоль/л (0,87 – 1,45). У пациента отмечалась гиперурикемия: мочевая кислота 505,75 мкмоль/л (208,2-428,4) или 8,5 мг/дл (3,5-7,2). Экскреторная функция почек [8]: СКФ, рассчитанная по методикам СКД-ЕРІ и MDRD составила 109 мл/мин и 88 мл/мин, соответственно. Клиренс креатинина по способу Cockcroft-Gault 116 мл/мин. СКФ, рассчитанная по цистатину С — 97,3 мл/мин.

Клинический диагноз: медуллярный (первичный) нефрокальциноз. Уролитиаз. Гиперурикемия. Дислипидемия. Избыточная масса тела.

Обсуждение

В XX веке впервые о нефрокальцинозе упомянул Р. Вирхов, назвав отложения солей кальция в почках «кальциевыми метастазами». Позднее исследователь F. Albright, описав отложения солей кальция в паренхиме почек у пациента с гиперпаратиреозом, ввёл в медицинский лексикон термин «нефрокальциноз» [9].

В начале XXI века было известно более 32 наследственных синдромов, в симптомокомплекс которых входил нефрокальциноз [10].

В настоящее время медуллярный нефрокальциноз рассматривается как классическое полиэтиологическое заболевание с гетерогенными клинико-генетическими проявлениями. К детерминантам риска медуллярного нефрокальциноза относятся генетические, метаболические и ятрогенные факторы [11].

В доступной литературе недостаточно работ, описывающих связь медуллярного нефрокальциноза с приёмом антибактериальных препаратов. Частота лекарственного поражения почек среди уронефрологических заболеваний составляет 20-25%. Высокая частота поражений, вызванных лекарственными средствами, обусловлена уникальной физиологической ролью почек, включающей следующие факторы: самый высокий уровень ренального кровотока (почки получают свыше 25% сердечного выброса); низкое сопротивление ренальных артерий; почти все лекарственные средства выводятся преимущественно почками; длительное применение и/или большие дозы лекарственных препаратов; многие препараты экскретируются путем клубочковой фильтрации и концентрируются в канальцах почек [12].

При применении цефалоспоринов III поколения, в частности цефтриаксона, возрастает вероятность отложения солей кальция в почечной паренхиме, особенно при совместном применении с препаратами кальция, витамина D, фуросемидом, ацетазоламидом, аторвастатином, розувастатином, аллопуринолом, витамином C и нестероидными противовоспалительными препаратами. Следует отметить, что при ятрогенном гипервитаминозе D наблюдается усиленное всасывание кальция в кишечнике и снижение его реабсорбции в канальцах, в результате чего возникает гиперкальциурия с отложением кальция в почечных структурах [13]. У этой категории лиц практически во всех случаях находят симптомы нефрокальциноза, а также лабораторные признаки ХПН. Важно помнить, что прием аскорбиновой кислоты в дозе 2000 мг/сутки значительно повышает экскрецию оксалатов с мочой [14], а совместное применение с витамином D индуцирует возникновение нефрокальциноза.

У лиц с гипервитаминозом D, наряду с отменой соответствующего препарата, необходим прием глюкокортикостероидов (уменьшает всасывание кальция в кишечнике и увеличивает его выведение с фекалиями), кальцитонина (для снижения гиперкальциемии), витамина A (подавляет воздействие избыточного витамина D) и витамина E (как антиоксиданта) [12, 15].

Проведенные исследования показывают, что в настоящее время к защищенным пенициллинам и цефалоспорином II поколения чувствительность патогенных микроорганизмов прогрессивно снижается [16]. В наши дни, наиболее часто в клинической практике в качестве антибактериальной терапии используется цефтриаксон, который и был назначен нашей пациентке. Способствующими факторами нефротоксичности цефтриаксона

являются анемия, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипоальбуминемия, протеинурия, диарея, хронический запор, насыщенный зеленый чай и т.д.

Опубликованные за последние пять лет исследования демонстрируют увеличение частоты медуллярного нефрокальциноза на фоне применения различных фармакологических и нефармакологических агентов. Например, исследователи [17] описали случай медуллярного нефрокальциноза у 17-летней пациентки, которая неконтролируемо использовала слабительные средства без особых показаний. У пациентки отмечались полидипсия, повышенная суточная экскреция оксалатов и кальция. Биохимический анализ крови показал нормальные уровни электролитов, креатинина, глюкозы и витамина D. В этом клиническом наблюдении медуллярный нефрокальциноз сочетался со вторичным гиперальдостеронизмом [17].

Исследованиями последних лет установлены генетический полиморфизм и фенотипы медуллярного нефрокальциноза. В таблице приведены различные гены, с мутацией которых связаны клинико-лабораторные проявления нефрокальциноза [18].

Таблица

МОНОГЕННЫЕ ПРИЧИНЫ НЕФРОКАЛЬЦИНОЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ
 (адап. Fay J. Dickson и John A. Sayer., 2020).

<i>Гены</i>	<i>Клинические фенотипы</i>
CLCN5	Альбуминурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз/ уролитиаз. Риск прогрессирования почечной недостаточности 1 степени к среднему возрасту.
OCRL	Альбуминурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз/ уролитиаз. Легкая умственная отсталость, катаракта, окуло-цереброренальный синдром и др.
CYP24A1	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, высокий уровень 1,25-дигидроксивитамина D ₃ , уролитиаз.
SLC34A1	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, высокий уровень 1,25-дигидроксивитамина D ₃ , гипофосфатемия, нарушение функции почек, нефрокальциноз.
CLDN16	Гипомагниемия, повышенная экскреция магния и кальция с мочой, полиурия/полидипсия, задержка роста, нефрокальциноз, прогрессирование почечной недостаточности в подростковом возрасте.
CLDN19	Гипомагниемия, повышенная экскреция магния и кальция с мочой, полиурия/полидипсия, задержка роста, нефрокальциноз, прогрессирование почечной недостаточности в подростковом возрасте, а также офтальмологические проявления.
SLC12A1	Многоводие в антенатальном периоде, преждевременные роды и низкий вес при рождении, нефрокальциноз, гипокалиемия, метаболический алкалоз, вторичный гипоальдостеронизм.
ADCY10	Гиперкальциурия, кальциевый уролитиаз, нефрокальциноз
GRHPR	Рецидивирующий уролитиаз, нефрокальциноз, развитие почечной недостаточности в единичных случаях.
GDNF	Уролитиаз, нефрокальциноз, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, нарушения pH мочи.

Гиперкальциурия, т.е. экскреция кальция с мочой более 4 мг/кг/сутки, является предпосылкой к развитию медуллярного нефрокальциноза. Имеются данные о случае наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и уролитиазом вследствие мутации гена SLC34A3 [19].

В одном из исследований [20] продемонстрированы результаты наблюдения за 11-летним ребенком, страдающим нефрокальцинозом и уролитиазом. Как отмечают исследователи, при генетическом тестировании у ребенка была обнаружена мутация с.2010delG (или р.Asp671fs) гена CLCN5, которая ранее не была описана при болезни Дента-

1. Авторы указывают, что нормальный уровень рН крови, низкомолекулярная протеинурия за счет патологической экскреции бета-2-микроглобулина, гиперкальциурия и низкий уровень канальцевой реабсорбции фосфатов без гиперкальциемии указывают на наследственную тубулопатию – болезнь Дента (X-сцепленная рецессивная проксимальная тубулопатия) [20]. К настоящему времени по всему миру описано около 250 семей с болезнью Дента-1 [21].

В Кыргызской Республике случаи болезни Дента-1 не выявлены из-за ограниченной доступности к генетическому тестированию и недостаточной осведомленности о заболевании среди медицинских специалистов. Важно помнить, что болезнь Дента-1, как редкая патология почек, характеризуется гиперкальциурией, уролитиазом и медленно прогрессирующей ХПН [22, 23].

На наш взгляд, при наличии патологической экскреции бета-2-микроглобулина с мочой и медуллярного нефрокальциноза, особенно в педиатрической практике, в круг дифференциально-диагностического поиска необходимо, в первую очередь, включить болезнь Дента-1. Редкая диагностика данной патологии и отсутствие эпидемиологической характеристики обусловлены гетерогенностью клинических, функциональных и лабораторных проявлений заболевания. В упомянутом выше исследовании описаны признаки болезни Дента-1 у 13-летнего ребенка, у которого наблюдались X-образное искривление ног, изменение походки, боли в ногах при ходьбе, задержка роста и повышенная потливость [21].

Лабораторное обследование выявило у ребенка протеинурию, уменьшение минеральной плотности костной ткани и кальцинаты в почках. Проведенное генетическое исследование подтвердило мутацию гена CLCN5 [21].

Всеми исследователями признаётся тот факт, что начало мочевого синдрома в раннем возрасте требует исключения врожденной или наследственной патологии. В частности, увеличение концентрации паратиреоидного гормона и снижение фосфатов в сыворотке крови, а также клинические проявления рахита у ребенка, скорее всего, связаны с мутацией гена CLCN5 [24]. При поздней диагностике у таких детей, как правило, выявляется мочевого синдром и медуллярный нефрокальциноз.

Клинический спектр наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией продолжает расширяться. Как уже было сказано, во взрослой когорте пациентов медуллярный нефрокальциноз может развиваться на фоне снижения минеральной плотности костной ткани. В работе А. Fernández-Sánchez с соавторами представлен случай медуллярного нефрокальциноза у 54-летней пациентки с остеопорозом, гиперкальциурией и уролитиазом. При дополнительном обследовании Next Generation Sequencing (NGS) у пациентки выявлена мутация гена CYP24A1. Как отмечают исследователи, гомозиготные формы, связанные с мутацией CYP24A1, приводят к дефекту 24-гидроксилазы с последующим повышением уровня 1 α ,25-дигидроксивитамина D [25].

В настоящее время получены новые генетические мутации (CLDN-16), проявляющиеся тубулопатией, нарушением электролитного состава крови и медуллярным нефрокальцинозом [26].

Нефрокальциноз подразделяют на медуллярный и кортикальный. По данным ультразвукового исследования различают следующие стадии медуллярного нефрокальциноза [6].

- А. Наличие гиперэхогенных пирамидок.
- Б. Белые гирлянды и (или) диффузная гиперэхогенность.
- В. Наличие акустической тени.

Как отмечают исследователи, во многих случаях медуллярный нефрокальциноз протекает бессимптомно и выявляется как случайная находка (при ультразвуковом исследовании или рентгенографии органов брюшной полости). Определение содержания кальция сыворотки крови является неотъемлемой частью диагностики медуллярного нефрокальциноза и уточнения ее ассоциации с гиперкальциемией или нормокальциемией. Необходимо помнить, что при изменении рН крови и концентрации альбумина меняется и уровень общего кальция. В этой связи, при оценке содержания кальция необходимо учитывать уровень альбумина в крови [27].

При легкой степени гиперкальциемии клинические симптомы медуллярного нефрокальциноза обычно отсутствуют [28]. Эти данные полностью подтверждаются в нашем клиническом наблюдении, где у пациентки медуллярный нефрокальциноз выявлен при случайном ультразвуковом исследовании (Рисунок 5). Самое интересное, что у нашей пациентки год назад при ультразвуковом исследовании признаки медуллярного нефрокальциноза и полипа желчного пузыря обнаружены не были. Кроме того, концентрация кальция, щелочной фосфатазы, магния и паратиреоидного гормона были в пределах референтных значений. Этиологическим фактором в инициации медуллярного нефрокальциноза у нашей пациентки послужил регулярный прием антибиотиков (цефалоспорины III поколения, цефтриаксон). Как представлено на Рисунке 5, наиболее частыми причинами развития медуллярного нефрокальциноза являются: 1 — автономный гиперпаратиреоз; 2 — почечный тубулярный ацидоз; 3 — медуллярная губчатая почка; 4 — идиопатическая гиперкальциурия; 5 — оксалоз; 6 — болезнь Дента (чаще выявляется у мужчин и имеет высокий риск прогрессирования ХПН) и 7 — синдром “milk-alkali” или «молочно-алкалоидный синдром» [29].

Кроме того, в качестве дополнительных этиологических факторов развития медуллярного нефрокальциноза выдвинуты: передозировка витамина D, системный прогрессирующий остеопороз, септико-метастатические изменения костей, туберкулез костей, синдром Барттера, саркоидоз, гипотиреоз или тиреотоксикоз (клинически значимые), папилонекроз, множественные переломы костей, злоупотребление диуретиками [30, 31].

К этиологическим факторам кортикального нефрокальциноза можно отнести прием амфотерицина В, оксалоз, гломерулонефрит, сепсис у беременных, жировой некроз в пластической хирургии и т.д. Здесь важно отметить, что после бариатрической хирургии, липофилинга, липосакции, маммопластики, абдоминопластики в отдаленном периоде нередко регистрируются медуллярный нефрокальциноз и уролитиаз вследствие массивного повреждения жировой ткани. Пока частота подобных осложнений, связанная с липомоделированием различных частей тела, в клинической практике ещё не оценена.

Обсуждая аспекты медуллярного нефрокальциноза следует остановиться на отдельных нозологических типах патологии самой почки. Так, дистальный канальцевый ацидоз подразделяется на врожденную и приобретенную формы. При дистальном канальцевом ацидозе наблюдается нарушение секреции ионов водорода в дистальном отделе нефрона, что сопровождается развитием метаболического ацидоза [32, 33].

У лиц с дистальным канальцевым ацидозом отмечается мышечная слабость, полидипсия и полиурия.

В недавно опубликованном исследовании [34] наиболее частыми клинико-лабораторными проявлениями идиопатической инфантильной гиперкальциемии 1 типа были медуллярный нефрокальциноз (100%) и снижение уровня паратиреоидного гормона в крови (90%). Исследователи также отметили, что гиперкальциемия была выявлена у 75% детей, гиперкальциурия — у 60% пациентов, а уролитиаз — у 20% детей.

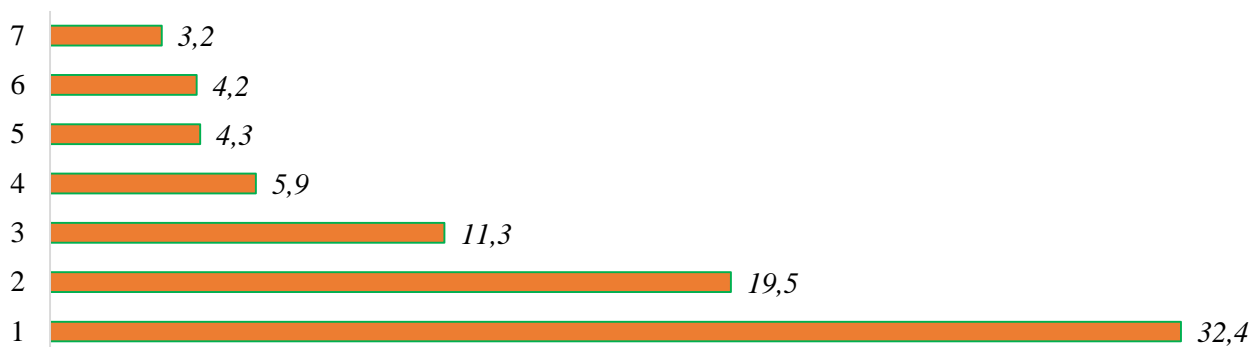


Рисунок 5. Причины развития медуллярного нефрокальциноза (%).

В одном из ретроспективных исследований показано, что в детской популяции возникновение медуллярного нефрокальциноза было связано с первичной (идиопатической) гиперкальциурией, различными наследственными тубулярными нарушениями и профилактическим приемом витамина D [35].

У лиц с первичной (идиопатической) гиперкальциурией регистрируется избыточное выделение кальция с мочой на фоне нормального уровня кальция в крови. Патогенетические аспекты гиперкальциурии подробно изложены в исследовании [6].

Важно помнить, что существуют также семейные формы медуллярного нефрокальциноза. Часто медуллярный нефрокальциноз в детской популяции проявляется психомоторными нарушениями и инфекцией мочевыводящих путей. Во взрослой когорте медуллярный нефрокальциноз часто трансформируется в уролитиаз.

В настоящее время повышенный интерес к медуллярному нефрокальцинозу обусловлен его полиморфными клиническими проявлениями. В литературе описан случай почечного тубулярного ацидоза, сопровождающегося неврологическими изменениями (снижение мышечного тонуса нижних конечностей), медуллярным нефрокальцинозом и почечной недостаточностью [36].

Клинический спектр медуллярного нефрокальциноза variabelный, и нередко заболевание развивается на фоне других патологий. В недавнем сообщении описан случай медуллярного нефрокальциноза у 28-летней женщины с первичным гиперпаратиреозом после карциномы паращитовидных желез [37].

Некоторые исследователи связывают происхождение медуллярного нефрокальциноза с врожденной или приобретенной дисфункцией щитовидной железы [38, 39]. Описан случай нефрокальциноза у 7-месячного ребенка с мышечной гипотонией, дефицитом массы тела, врожденным гипотиреозом и множественными конкрементами в почках [40]. Как отмечают исследователи, у ребенка в клиническом анализе мочи были обнаружены кристаллы оксалата кальция и признаки умеренной оксалатурии [40].

Важно помнить, что в детской популяции медуллярный нефрокальциноз может протекать под маской желудочно-кишечных и неврологических расстройств, а также обменно-метаболических заболеваний [41, 42].

При длительном течении медуллярного нефрокальциноза у большинства пациентов выявляется уролитиаз различной степени выраженности. Согласно некоторым авторам, к настоящему времени идентифицировано более 200 различных патологических состояний, сопровождающихся образованием уролитиаза [43].

В исследовании И. Н. Захаровой и соавт. (2021) представлен клинический случай эозинофильного эзофагита у 11-летнего ребенка, где при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены признаки медуллярного нефрокальциноза [44].

В работе [45] представлен клинический случай рецидивирующего нефролитиаза, нефрокальциноза и умеренной паратиреоидной гормон-независимой гиперкальциемической гиперкальциурии у пациента 20 лет. Многими исследованиями отмечено, что независимо от первопричины, развитие отложений солей кальция и фосфатов в паренхиме почек приводит к прогрессирующему снижению ренальной функции [5-7]. В клинической нефрологии медуллярная губчатая почка, как аномалия развития, ассоциирована с высоким риском рецидивирующего уролитиаза и нефрокальциноза [46].

Как уже было сказано, у нашего пациента Х., 24 лет, с медуллярным нефрокальцинозом выявлены нарушения метаболизма липидов (повышение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности) и пуринов (повышение концентрации мочевой кислоты в крови). Повышение концентрации мочевой кислоты $>0,42$ ммоль/л у мужчин и $>0,36$ ммоль/л у женщин при отсутствии боли в суставах рассматривается как бессимптомная гиперурикемия, которая, в свою очередь, повышает вероятность развития медуллярного нефрокальциноза. В клинике внутренних болезней существует синергизм метаболических факторов кардио-рено-цереброваскулярного риска [47, 48]. При атерогенной гипер- и дислипидемии, независимо от пола и возраста, отмечается увеличение риска развития нефрокальциноза [49]. Эти данные подтверждаются исследованиями, в которых метаболические нарушения приводили к образованию солей и конкрементов в мочевыделительной системе и развитию нефрокальциноза [50].

Согласно опубликованным данным, при медуллярном нефрокальцинозе вокруг почечных пирамид виден гиперэхогенный ободок различной толщины, который может давать акустическую тень [51].

При резко выраженном кальцинозе возможна сплошная кальцификация пирамид. Представленные клинические примеры и данные из литературы показывают, что ранняя диагностика и выявление факторов, способствующих возникновению медуллярного нефрокальциноза, требуют междисциплинарного подхода. Предпосылки медуллярного нефрокальциноза в детском возрасте проявляются нарушениями метаболического статуса во взрослом периоде жизни, что является важным аспектом во взаимодействии педиатрической и взрослой нефрологии и урологии. Из-за разнообразного влияния различных факторов на возникновение и течение медуллярного нефрокальциноза, молекулярно-генетическое исследование генов-модификаторов остается важным и приоритетным направлением в клинической нефрологии.

Диспансеризация лиц с медуллярным нефрокальцинозом преследует несколько целей: мониторинг электролитного состава крови и мочи, а также фильтрационной функции почек, с целью предупреждения гидронефротических изменений и новых случаев появления терминальной хронической почечной недостаточности. На этапе оказания медико-профилактической помощи лицам с медуллярным нефрокальцинозом целесообразно взаимодействие педиатра, нефролога, уролога, диетолога и психолога. Такой комплексный подход является ключом к успеху в лечении пациента.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Список литературы:

1. Моисеев С. В., Шилов Е. М. Поражение почек при орфанных наследственных заболеваниях // Терапевтический архив. 2024. Т. 96. №6. С. 559-564. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.06.202722>
2. Морозов С. Л., Длин В. В., Воздвиженская Е. С. Клиническое значение гипоцитратурии у детей с нефрокальцинозом и уролитиазом // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. 2016. Т. 95. №5. С. 72-75.
3. Oh G. J., Butani L. Nephrocalcinosis in Neonates // NeoReviews. 2024. V. 25. №2. P. e88-e98. <https://doi.org/10.1542/neo.25-2-e88>
4. Shavit L., Jaeger P., Unwin R.J. What is nephrocalcinosis? // Kidney international.2015.Т.88.№.1.С.35-43. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.76>
5. Папиж С. В., Приходина Л. С., Захарова Е. Ю. Клинико-генетическая гетерогенность первичной гипероксалурии 1-го типа // Клиническая нефрология. 2011. №.4. С. 63-69.
6. Михайлова Т. В., Мальцев С. В., Пудовик Т. В. Нефрокальциноз при наследственных заболеваниях и синдромах у детей // Практическая медицина. 2019. Т. 17.5. С. 31-37. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-5-31-37>
7. Бакетин П. С., Моллаев Р. А., Мазуренко Д. А., Григорьев В. Е., Гаджиев Н. К., Обидняк В. М., Попов С. В. Патогенетические варианты мочекаменной болезни // Педиатр. 2017. Т. 8. №.1. С. 95-105. <https://doi.org/10.17816/PED8195-105>
8. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // Нефрология 2021. Т. 25. №5. С. 10-82. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82>
9. Mortensen J. D., Emmett J. L. Nephrocalcinosis: a collective and clinicopathologic study // The Journal of Urology.1954. V. 71. №4. P. 398-406. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)67800-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)67800-5)
10. Godron A., Harambat J., Boccio V., Mensire A., May A., Rigother C., Vargas-Poussou R. Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis: Phenotype – Genotype Correlation and Outcome in 32 Patients with: CLDN16: or: CLDN19: Mutations // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2012. V. 7. №5. P. 801-809. <https://doi.org/10.2215/CJN.12841211>
11. Ammenti A., Pelizzoni A., Cecconi M., Molinari P. P., Montini G. Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi- centre study // Acta paediatrica. 2009. V. 98. №10. P. 1628-1631. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01401.x>
12. Постников С. С., Грацианская А. Н., Костылева М. Н. Лекарственные поражения почек // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. V. 95. №4. P. 167-173.
13. Al-Shebel A., Michel G., Breiderhoff T., Müller D. Urinary acidification does not explain the absence of nephrocalcinosis in a mouse model of familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC) // International Journal of Molecular Sciences. 2024. V. 25. №3. P. 1779. <https://doi.org/10.3390/ijms25031779>
14. Винниченко Л. В., Исмаилова И. А., Делягин В. М. Педиатрические аспекты мочекаменной болезни // Практическая медицина. 2018. Т. 16. №8. С. 27-33.
15. Гусель В. А., Маркова И. В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: Медицина, 1989. 317 с.
16. Чугунова О. Л., Ярошевская О. И. Оценка мочевого синдрома с позиции врача-педиатра (лекция) // Педиатрия. Consilium Medicum. 2022. №1. С. 72–82. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.1.201517>
17. Сибилева Е. Н., Миронова Н. Ю., Коробицына Г. В., Кошлакова О. Т., Ипатова О. Е. Вторичный гиперальдостеронизм и медуллярный нефрокальциноз у подростка как следствие

самостоятельного, неконтролируемого приема слабительных // Проблемы Эндокринологии. 2019. Т. 65. №4. С. 263-267. <https://doi.org/10.14341/probl9946>

18. Dickson F. J., Sayer J. A. Nephrocalcinosis: a review of monogenic causes and insights they provide into this heterogeneous condition // International Journal of Molecular Sciences. 2020. V. 21. №1. P.369. <https://doi.org/10.3390/ijms21010369>

19. Левиашвили Ж. Г., Савенкова Н. Д., Любимова О. В., Леви Н. Л., Амирян М. О., Карпова Т. В. Орфанный наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, нефрокальцинозом вследствие мутации гена SLC34A3 (обзор литературы и клиническое наблюдение) // Нефрология. 2021. Т. 25. №3. С. 52-60. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-52-60>

20. Кулу Б., Санчакли О., Сакаллиоглу О. Новая мутация с. 2010delG гена CLCN5 при болезни Дента у 11-летнего мальчика, страдающего нефролитиазом и нефрокальцинозом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63. №2. С. 70-72.

21. Егорова В. Б., Мунхалова Я. А., Новопроезжая Д. А., Березкина Д. З. Клинический случай: болезнь Дента у ребенка // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. МК Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2023. №3(32). С. 27-33. <https://doi.org/10.25587/SVFU.2023.54.34.003>

22. Li Q., Yang Z., Zang R., Liu S., Yu L., Wang J., Sun S. Clinical features and genetic analysis of 15 Chinese children with dent disease // Renal Failure. 2024. V. 46. №1. P. 2349133. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2349133>

23. Wang Y., Xu L., Zhang Y., Fu H., Gao L., Guan Y., Hu L. Dent disease 1-linked novel CLCN5 mutations result in aberrant location and reduced ion currents // International Journal of Biological Macromolecules. 2024. V. 257. P. 128564. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128564>

24. Gefen A. M., Zaritsky J. J. Review of childhood genetic nephrolithiasis and nephrocalcinosis // Frontiers in Genetics. 2024. V. 15. P. 1381174. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1381174>

25. Fernández-Sánchez A., Cárdenas-Salas J. J., Kelly F. B., Campos-Valverde D., Bueno-Serrano G., Alcoba-García M. P., Vázquez C. CYP24A1 Deficiency Mimicking Other Causes of Hypercalciuria and Nephrocalcinosis: A Case Report // Clinical & Translational Metabolism. 2024. V. 22. №1. P. 1-5. <https://doi.org/10.1007/s12018-024-09293-4>

26. Thapa R., Roy A., Nayek K., Basu A. Identification of a novel homozygous missense mutation in the CLDN16 gene to decipher the ambiguous clinical presentation associated with autosomal dominant hypocalcaemia and familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis in an Indian family // Calcified Tissue International. 2024. V. 114. №2. P. 110-118. <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01142-8>

27. Максимова С. М., Самойленко И. Г., Бухтияров Э. В., Максимова Н. В., Шаповалова А. С. Случай нефрокальциноза и нефролитиаза у новорожденного ребенка // Здоровье ребенка. 2011. №5. С. 115-119.

28. Jones G., Kaufmann M., St-Arnaud R. Infantile hypercalcemia type 1 (HCINF1): a rare disease resulting in nephrolithiasis and nephrocalcinosis caused by mutations in the vitamin D catabolic enzyme, CYP24A1 // J Endocrinol Invest. 2024. V. 1. P. 8. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02381-8>

29. Shavit L., Jaeger P., Unwin R. J. What is nephrocalcinosis? // Kidney international. 2015. V. 88. №1. P. 35-43. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.76>

30. Katz M. E., Karlowicz M. G., Adelman R. D., Werner A. L., Solhaug M. J. Nephrocalcinosis in very low birth weight neonates: sonographic patterns, histologic characteristics,

and clinical risk factors // J Ultrasound Med. 1994. V. 13. №10. P. 777-782.
<https://doi.org/10.7863/jum.1994.13.10.777>

31. Bhojani N., Paonessa J. E., Hameed T. A., Worcester E. M., Evan A. P., Coe F. L., Borofsky M. S., Lingeman J.E. Nephrocalcinosis in Calcium Stone Formers Who Do Not have Systemic Disease // J Urol. 2015. V. 194. №5. P. 1308-1312.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.05.074>

32. Giglio S., Montini G., Trepiccione F., Gambaro G., Emma F. Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment // J Nephrol. 2021. V. 34. №6 P. 2073-2083.
<https://doi.org/10.1007/s40620-021-01032-y>

33. Palmer B. F., Kelepouris E., Clegg D. J. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review // Adv Ther. 2021. V. 38. №2. P. 949-968.
<https://doi.org/10.1007/s12325-020-01587-5>

34. Папиж С. В., Шумихина М. В., Тюльпаков А. Н., Приходина Л. С. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 1: клинико-генетическая характеристика российской когорты детей // Нефрология и диализ. 2023. Т. 25. №1. С. 76-88. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2023-1-76-88>

35. Rönnefarth G., Misselwitz J., Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey // Pediatric Nephrology. 2000. V. 14. P. 1016-1021. <https://doi.org/10.1007/s004670050065>

36. Hazarika T., Das T., Bora M., Choudhury D., Medhi P., Kakoti S., Choudhury S. A Child with Distal (Type 1) Renal Tubular Acidosis Presenting with Progressive Gross Motor Developmental Regression, Medullary Nephrocalcinosis, and Acute Renal Failure-A Case Report // Apollo Medicine. 2024. P. 09760016241245574. <https://doi.org/10.1177/097600162412455>

37. Benbrahim F. Z., Ankri M., Essaber H. Medullary Nephrocalcinosis as a Rare Complication of Hyperparathyroidism // Clin Image Case Rep J. 2024. V. 6. №1. P. 374.

38. Saha S., Kandasamy D., Sharma R., Bal C., Sreenivas V., Goswami R. Nephrocalcinosis, renal dysfunction, and calculi in patients with primary hypoparathyroidism on long-term conventional therapy // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020. V. 105. №4. P.e1215-e1224. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz319>

39. Rönnefarth G., Misselwitz J., Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey // Pediatric Nephrology. 2000. V. 14. P. 1016-1021. <https://doi.org/10.1007/s004670050065>

40. Zgheib O., Quteineh L., Parvex P., Marconi C., Schwitzgebel V., Bertacchi M. A case of nephrocalcinosis in a 7-month-old with congenital hypothyroidism: Insights from targeted exome sequencing // Pediatric Discovery. 2024. V. 2. №1. P. e53. <https://doi.org/10.1002/pdi3.53>

41. Sliman G. A., Winters W. D., Shaw D. W., Avner E. D. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in the oculocerebrorenal syndrome // The Journal of urology. 1995. V. 153. №4. P. 1244-1246. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67575-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67575-X)

42. Karunakar P., Krishnamurthy S., Rajavelu T. N., Deepthi B., Thangaraj A., Chidambaram, A. C. A child with tetany, convulsions, and nephrocalcinosis: Questions // Pediatric Nephrology. 2021. V. 36. P. 4115-4117. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05238-x>

43. Галкина Н. Г., Калинина Е. А., Галкин А. В. Мочекаменная болезнь: современные представления об этиологии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2020. Т. 16. №3. С. 773-779.

44. Захарова И. Н., Османов И. М., Пампура А. Н., Хомерики С. Г., Воробьева А. С., Гончарова Л. В., Сгибнева А. И. Эозинофильный эзофагит: все еще трудно и редко

диагностируемое состояние. Клинический случай // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2021. №1. С.57-62. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.1.200838>

45. Рожинская Л. Я., Пушкарева А. С., Мамедова Е. О., Богданов В. П., Захарова В. В., Иоутси В. А., Белая Ж. Е., Мельниченко Г. А. Паратгормон-независимая гиперкальциемия и гиперкальциурия у пациента с нефролитиазом и нефрокальцинозом, обусловленные нарушением метаболизма витамина D вследствие дефекта гена CYP24A1 // Остеопороз и остеопатии. 2021. Т. 24. №1. С. 26-33. <https://doi.org/10.14341/osteo12920>

46. Дуванов Д. А., Чехонацкая М. Л., Россоловский А. Н. Медуллярная губчатая почка, осложнённая нефролитиазом: факторы риска рецидивирующего камнеобразования, комплексная лучевая и патоморфологическая диагностика, лечебная тактика // Бюллетень медицинских интернет-конференций. Общество с ограниченной ответственностью Наука и инновации. 2017. Т. 7. №1. С. 253-254.

47. Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Сабиров И. С., Сабирова А. И., Умурзаков Ш. Э., Юсупов Ф. А., Маанаев Т. И., Гасанов К. А. Ассоциация гипертриглицеридемии с факторами риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28. №2. С. 42-49. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5215>

48. Панченко М. Г., Гасанов М. З., Батюшин М. М., Казанская А. А., Аппаков Г. И. Клинико-патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической болезнью почек и ее вклад в развитие когнитивных нарушений // Нефрология. 2024. Т. 28. №2. С. 43-54. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-2-43-54>

49. Ouyang J., Fan B., Cao C., Fan Z., Ding L., Shi Y. Association between dyslipidemia and nephrolithiasis risk in a Chinese population // Urologia internationalis. 2019. V. 103. №2. P. 156-165. <https://doi.org/10.1159/000496208>

50. Дворяковский И. В., Акопян А. И., Зоркин С. Н. Возможные ошибки при распознавании камней в почках по данным ультразвукового исследования // Российский педиатрический журнал. 2017. Т. 20. №1. С. 53-57. [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(1\)-53-57](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(1)-53-57)

51. Ганькова И. В. Ультразвуковая диагностика воспалительных и диффузных заболеваний почек. Минск: БелМАПО, 2023. 28 с.

References:

1. Moiseev, S. V., & Shilov, E. M. (2024). Porazhenie pochek pri orfannyh nasledstvennyh zabolevaniyah. *Terapevticheskiy arhiv*, 96(6), 559-564. (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.06.202722>

2. Morozov, S. L., Dlin, V. V., & Vozdvizhenskaja, E. S. (2016). Klinicheskoe znachenie gipocitraturni u detej s nefrokalcinozom i urolitiazom. *Pediatrica. Zhurnal im. GN Speranskogo*, 95(5), 72-75. (in Russian).

3. Oh, G. J., & Butani, L. (2024). Nephrocalcinosis in Neonates. *NeoReviews*, 25(2), e88-e98. <https://doi.org/10.1542/neo.25-2-e88>

4. Shavit, L., Jaeger, P., & Unwin, R. J. (2015). What is nephrocalcinosis?. *Kidney international*, 88(1), 35-43. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.76>

5. Papij, S. V., Prihodina, L. S., Zaharova, E. Yu., & Nagel, M. (2011). Clinical and genetic heterogeneity of primary hyperoxaluria type 1. *Clinical nephrology*, 4, 63-69.

6. Mikhailova, T. V., Maltsev, S. V., Pudovik, T. V. (2019). Nephrocalcinosis with hereditary diseases and syndromes in children. *Practical Medicine*, 17(5), 31-37. (in Russian). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-5-31-37>

7. Baketin, P. S., Mollaev, R. A., Mazurenko, D. A., Grigoryev, V. E., Gadzhiev, N. K., Obidnyak, V. M., Pisarev, A. V., Tagirov, N. S., Malkhasyan, V. A., Petrov, S. B., & Popov, S.V. (2017). Pathogenic Variants of Urolithiasis. *Pediatrician (St. Petersburg)*, 8(1), 95-105. (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PED8195-105>
8. Clinical recommendations. (2021). Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*, 25(5), 10-82. (in Russian). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82>
9. Mortensen, J. D., & Emmett, J. L. (1954). Nephrocalcinosis: a collective and clinicopathologic study. *The Journal of Urology*, 71(4), 398-406. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)67800-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)67800-5)
10. Godron, A., Harambat, J., Boccio, V., Mensire, A., Mayo, A., Rigother, C., ... & Vargas-Poussou, R. (2012). Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis: Phenotype – Genotype Correlation and Outcome in 32 Patients with: CLDN16: or: CLDN19: Mutations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(5), 801-809. <https://doi.org/10.2215/CJN.12841211>
11. Ammenti, A., Pelizzoni, A., Cecconi, M., Molinari, P. P., & Montini, G. (2009). Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi- centre study. *Acta paediatrica*, 98(10), 1628-1631. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01401.x>
12. Postnikov, S. S., Gratsianskaya, A. N., & Kostyleva, M. N. (2016). Drug-induced kidney injury. *Pediatrics*, 95(4), 167-173. (in Russian).
13. Al-Shebel, A., Michel, G., Breiderhoff, T., & Müller, D. (2024). Urinary acidification does not explain the absence of nephrocalcinosis in a mouse model of familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC). *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1779. <https://doi.org/10.3390/ijms25031779>
14. Vinnichenko, L. V., Ismailova, I. A., & Delyagin, V. M. (2018). Pediatric aspects of urolithiasis. *Practical Medicine*, 16(8), 27-33. (in Russian).
15. Gusel V. A., & Markova I. V. (1989). *Pediatrician's Handbook of clinical pharmacology*. Leningrad. (in Russian).
16. Chugunova, O. L., & Yaroshevskaya, O. I. (2022). Assessment of changes in urinalysis from the position of general pediatrician. *Pediatrics. Consilium Medicum*, 1, 72–82. (in Russian). <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.1.201517>
17. Sibileva, E. N., Mironova, N. Yu., Korobitcina, G. V., Koshlakova, O. T., & Ipatova, O. E. (2019). Secondary hyperaldosteronism and medullary nephrocalcinosis caused by self-administered and uncontrolled laxative use in an adolescent patient. *Problems of Endocrinology*, 65(4), 263-267. (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl9946>
18. Dickson, F. J., & Sayer, J. A. (2020). Nephrocalcinosis: a review of monogenic causes and insights they provide into this heterogeneous condition. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 369.
19. Leviashvili, Zh. G., Savenkova, N. D., Lyubimova, O. V., Levi, N. L., Amiryan, M. O., & Karpova, T. V. (2021). Orphanic hereditary hypophosphatemic rachit with hypercalciuria, nephrocalcinosis on account of mutation gene SLC34A3(Review and case report). *Nephrology (Saint-Petersburg)*, 25(3), 52-60. (in Russian). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-52-60>
20. Kulu, B., Sancakli, O., & Sakallioglu, O. (2018). A novel mutation c.2010delG of CLCN5 gene associated with Dent disease-1 in an 11-year-old male with nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*, 63(2), 70-72. (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-70-72>

21. Egorova, V. B., Munkhalova, Ya. A., Novopriezzhasya, D. A., & Berezkina, D. Z. (2023). Clinical case: dent disease in a child. *Bulletin of the Northeastern Federal University named after MK Ammosov. Series. Medical Sciences*, 3(32), 27-33. (in Russian). <https://doi.org/10.25587/SVFU.2023.54.34.003>
22. Li, Q., Yang, Z., Zang, R., Liu, S., Yu, L., Wang, J., ... & Sun, S. (2024). Clinical features and genetic analysis of 15 Chinese children with dent disease. *Renal Failure*, 46(1), 2349133. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2349133>
23. Wang, Y., Xu, L., Zhang, Y., Fu, H., Gao, L., Guan, Y., ... & Hu, L. (2024). Dent disease 1-linked novel CLCN5 mutations result in aberrant location and reduced ion currents. *International Journal of Biological Macromolecules*, 257, 128564. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128564>
24. Gefen, A. M., & Zaritsky, J. J. (2024). Review of childhood genetic nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Frontiers in Genetics*, 15, 1381174. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1381174>
25. Fernández-Sánchez, A., Cárdenas-Salas, J. J., Kelly, F. B., Campos-Valverde, D., Bueno-Serrano, G., Alcoba-García, M. P., ... & Vázquez, C. (2024). CYP24A1 Deficiency Mimicking Other Causes of Hypercalciuria and Nephrocalcinosis: A Case Report. *Clinical & Translational Metabolism*, 22(1), 1-5. <https://doi.org/10.1007/s12018-024-09293-4>
26. Thapa, R., Roy, A., Nayek, K., & Basu, A. (2024). Identification of a novel homozygous missense mutation in the CLDN16 gene to decipher the ambiguous clinical presentation associated with autosomal dominant hypocalcaemia and familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis in an Indian family. *Calcified Tissue International*, 114(2), 110-118. <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01142-8>
27. Maksimova, S. M., Samoylenko, I. G., Bukhtiyarov, E. V., Maksimova, N. V., & Shapovalova, A. S. (2011). The case report of nephrocalcinosis and nephrolithiasis in newborn. *The child's health*, 5, 115-119. (in Russian).
28. Jones G., Kaufmann M., & St-Arnaud R. (2024). Infantile hypercalcemia type 1 (HCINF1): a rare disease resulting in nephrolithiasis and nephrocalcinosis caused by mutations in the vitamin D catabolic enzyme, CYP24A1. *J Endocrinol Invest*, 1, 8. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02381-8>
29. Shavit, L., Jaeger, P., & Unwin, R. J. (2015). What is nephrocalcinosis?. *Kidney international*, 8(1), 35-43. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.76>
30. Katz, M. E., Karłowicz, M. G., Adelman, R. D., Werner, A. L., & Solhaug, M. J. (1994). Nephrocalcinosis in very low birth weight neonates: sonographic patterns, histologic characteristics, and clinical risk factors. *Journal of ultrasound in medicine*, 13(10), 777-782.
31. Bhojani, N., Paonessa, J. E., Hameed, T. A., Worcester, E. M., Evan, A. P., Coe, F. L., ... & Lingeman, J. E. (2015). Nephrocalcinosis in calcium stone formers who do not have systemic disease. *The Journal of urology*, 194(5), 1308-1312. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.05.074>
32. Giglio, S., Montini, G., Trepiccione, F., Gambaro, G., & Emma, F. (2021). Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *Journal of Nephrology*, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01032-y>
33. Palmer, B. F., Kelepouris, E., & Clegg, D. J. (2021). Renal tubular acidosis and management strategies: a narrative review. *Advances in therapy*, 38, 949-968. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01587-5>
34. Papizh S. V., Shumikhina M. V., Tiulpakov A. N., Prikhodina L. S. (2023). Idiopathic infantile hypercalcemia, type 1: clinical and genetic features of Russian cohort of patients. *Nephrology and Dialysis*, 25(1), 76-88. (In Russ.) <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2023-1-76-88>

35. Rönnefarth, G., Misselwitz, J., & Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. (2000). Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. *Pediatric Nephrology*, 14, 1016-1021. <https://doi.org/10.1007/s004670050065>
36. Hazarika, T., Das, T., Bora, M., Choudhury, D., Medhi, P., Kakoti, S., ... & Choudhury, S. (2024). A Child with Distal (Type 1) Renal Tubular Acidosis Presenting with Progressive Gross Motor Developmental Regression, Medullary Nephrocalcinosis, and Acute Renal Failure-A Case Report. *Apollo Medicine*, 09760016241245574. <https://doi.org/10.1177/097600162412455>
37. Benbrahim, F. Z., Ankri, M., & Essaber, H. (2024). Medullary Nephrocalcinosis as a Rare Complication of Hyperparathyroidism. *Clin Image Case Rep J*, 6(1), 374.
38. Saha, S., Kandasamy, D., Sharma, R., Bal, C., Sreenivas, V., & Goswami, R. (2020). Nephrocalcinosis, renal dysfunction, and calculi in patients with primary hypoparathyroidism on long-term conventional therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(4), e1215-e1224. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz319>
39. Rönnefarth, G., Misselwitz, J., & Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. (2000). Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. *Pediatric Nephrology*, 14, 1016-1021. <https://doi.org/10.1007/s004670050065>
40. Zgheib, O., Quteineh, L., Parvex, P., Marconi, C., Schwitzgebel, V., & Bertacchi, M. (2024). A case of nephrocalcinosis in a 7-month-old with congenital hypothyroidism: Insights from targeted exome sequencing. *Pediatric Discovery*, 2(1), e53. <https://doi.org/10.1002/pdi3.53>
41. Sliman, G. A., Winters, W. D., Shaw, D. W., & Avner, E. D. (1995). Hypercalciuria and nephrocalcinosis in the oculocerebrorenal syndrome. *The Journal of urology*, 153(4), 1244-1246. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67575-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67575-X)
42. Karunakar, P., Krishnamurthy, S., Rajavelu, T. N., Deepthi, B., Thangaraj, A., & Chidambaram, A. C. (2021). A child with tetany, convulsions, and nephrocalcinosis: Questions. *Pediatric Nephrology*, 36, 4115-4117. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05238-x>
43. Galkina, N. G., Kaliniva, E. A., & Galkin A. V. (2020). Urolithiasis: modern concepts of etiology of disease (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 16(3), 773-779. (in Russian).
44. Zakharova, I. N., Osmanov, I. M., Pampura, A. N., Khomeriki, S. G., Vorob'eva, A. S., Goncharova, L. V., Dmitrieva, D. K., Koshurnikova, A. S., Kvirkvelia, M. A., Simakova, M. A., & Sgibneva, A. I. (2021). Eosinophilic esophagitis: still a difficult condition to diagnose. Case report. *Pediatrics. Consilium Medicum*, 1, 57-62. (in Russian). <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.1.200838>
45. Rozhinskaya, L. Ya., Pushkareva, A. S., Mamedova, E. O., Bogdanov, V. P., Zakharova, V. V., Ioutsi, V. A., Belaya, Zh. E., & Melnichenko, G. A. (2021). Parathyroid hormone-independent hypercalcemia and hypercalciuria of a patient with nephrolithiasis and nephrocalcinosis and impaired vitamin D metabolism due to a defect in the CYP24A1 gene. *Osteoporosis and Bone Diseases*, 24(1), 26-33. (in Russian). <https://doi.org/10.14341/osteo12920>
46. Duvanov, D. A., Chekhonatskaya, M. L., & Rossolovsky, A. N. (2017). Medullary spongy kidney complicated by nephrolithiasis: risk factors for recurrent stone formation, complex radiation and pathomorphological diagnostics, therapeutic tactics. *Bulletin of medical Internet conferences. Limited Liability Company Science and Innovation*, 7(1), 253-254. (in Russian).
47. Murkamilov, I. T., Fomin, V. V., Murkamilova, Zh. A., Sabirov, I. S., Sabirova, A. I., Umurzakov, Sh. E., Yusupov, F. A., Maanaev, T. I., & Gasanov, K. A. (2023). Association of hypertriglyceridemia with risk factors for cardiovascular and renal complications in individuals with high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*, 28(2), 5215. (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5215>

48. Panchenko, M. G., Gasanov, M. Z., Batyushin, M. M., Kazanskaya, A. A., & Appakov, G. I. (2024). Clinical and pathogenetic features of the development of endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and its contribution to the development of cognitive impairments. *Nephrology (Saint Petersburg)*, 28(2), 43-54. (in Russian). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-2-43-54>

49. Ding, Q., Ouyang, J., Fan, B., Cao, C., Fan, Z., Ding, L., ... & Shi, Y. (2019). Association between dyslipidemia and nephrolithiasis risk in a Chinese population. *Urologia internationalis*, 103(2), 156-165. <https://doi.org/10.1159/000496208>

50. Dvoryakovskiy I. V., Akopyan A. I., & Zorkin S. N. (2017). Possible errors in the recognition of kidney stones according to data of ultrasound examination. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*, 20(1), 53-57. (in Russian). [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(1\)-53-57](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(1)-53-57)

51. Gankova, I. V. (2023). Ultrasound diagnostics of inflammatory and diffuse kidney diseases: textbook. Minsk. (in Russian).

Работа поступила
в редакцию 20.08.2024 г.

Принята к публикации
30.08.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Юсупов Ф. А., Райимжанов З. Р., Юсупова З. Ф., Юсупова Т. Ф., Хакимов Ш. Ш., Нурматов Т. А., Солижонов Ж. И., Абдыкадыров М. Ш. Медуллярный нефрокальциноз // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №9. С. 212-231. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/106/25>

Cite as (APA):

Murkamilov, I., Aitbaev, K., Yusupov, F., Raimzhanov, Z., Yusupova, Z., Yusupova, T., Khakimov, Sh., Nurmatov, T., Solizhonov, Zh. & Abdykadyrov, M. (2024). Medullary Nephrocalcinosis. *Bulletin of Science and Practice*, 10(9), 212-231. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/106/25>