

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Николаева Р.А., Мальцева В.В., Ананьин П.В., Милованова А.М., Вашурина Т.В., Зробок О.И., Цыгина Е.Н., Жанин И.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н.

Молекулярно-генетические причины нефрокальциноза у российских детей и их влияние на почечный и экстраренальный фенотипы

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Нефрокальциноз (НК) определяется как отложение оксалата или фосфата кальция в почечных канальцах и/или интерстиции почек. Согласно последним данным, НК может быть специфическим признаком наследственных заболеваний почек с различными фенотипическими проявлениями. Частота генетических причин, как правило, выше у детей с более ранним дебютом заболевания и отягощённым семейным анамнезом.

Цель исследования — изучить причины, охарактеризовать генотип и фенотип российских детей с НК.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование включён 91 пациент в возрасте до 18 лет: 57 (62,6%) мальчиков и 34 (37,4%) девочки с двусторонним НК. Проанализированы фенотип, функции почек у детей с НК, разделённых на 3 группы по результатам молекулярно-генетического исследования: 1-я — первичные тубулопатии; 2-я — тубулопатии вследствие метаболических и эндокринных расстройств; 3-я — НК, не подтверждённый молекулярно-генетическим исследованием.

Результаты. Причинные нуклеотидные варианты выявлены у 51 (56%) ребёнка с преобладанием в генах *CLCN5*, *CYP24A1*, *AGXT*, *HPRT1* описанных у пациентов с болезнью Дента (OMIM 300009), первичной гипероксалурией 1-го типа (OMIM 259900), идиопатической инфантильной гиперкальциемией 1-го типа (OMIM 143880), синдромом Леша–Нихана (OMIM 300322) соответственно. Медиана возраста обнаружения НК составила 16,4 [3,9; 52,2] мес: 42 (46,1%) ребёнка были в возрасте до 1 года, 44 (48,4%) — 1–10 лет, 5 (5,5%) — старше 10 лет. Среди экстраренальных проявлений преобладали различные деформации костей (16 (19,7%)). За 3 года наблюдения ($n = 51$) среднее значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) изменилось с $102,5 \pm 26,0$ до $94,5 \pm 21,9$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,002$); за 5 лет ($n = 31$) — с $104,7 \pm 23,9$ до $89,6 \pm 25,1$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,002$). Изменение СКФ при длительности наблюдения как 3 года ($n = 51$), так и 5 лет ($n = 31$), статистически значимым оказалось в 1-й группе ($p = 0,030$; $p = 0,002$). Исходно среднее значение СКФ оказалось ниже при 2 и 3 стадиях НК.

Заключение. Проведение молекулярно-генетического исследования у детей с НК, помимо ранней диагностики заболеваний с вариабельным почечным прогнозом, позволит достичь эффективности в своевременном назначении патогенетической и симптоматической терапии.

Ключевые слова: нефрокальциноз; дети; молекулярно-генетическое исследование; фенотип; *CLCN5*; *CYP24A1*; *AGXT*; *HPRT1*

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 11 от 25.11.2021).

Для цитирования: Николаева Р.А., Мальцева В.В., Ананьин П.В., Милованова А.М., Вашурина Т.В., Зробок О.И., Цыгина Е.Н., Жанин И.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Цыгин А.Н. Молекулярно-генетические причины нефрокальциноза у российских детей и их влияние на почечный и экстраренальный фенотипы. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(3): 147–157. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-3-147-157>

<https://elibrary.ru/fnaumj>

Для корреспонденции: Николаева Расита Александровна, врач-педиатр, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: nikolaevarasita@mail.ru

Участие авторов:

Николаева Р.А.	— сбор и обработка данных, статистическая обработка материала, написание текста;
Мальцева В.В.	— статистическая обработка материала, редактирование текста;
Ананьин П.В.	— статистическая обработка материала, редактирование текста;
Милованова А.М.	— статистическая обработка материала, редактирование текста;
Вашурина Т.В.	— разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста;
Зробок О.И.	— разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста;
Цыгина Е.Н.	— разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста;
Жанин И.С.	— проведение молекулярно-генетического исследования, анализ и обработка результатов;
Пушков А.А.	— проведение молекулярно-генетического исследования, анализ и обработка результатов;
Савостьянов К.В.	— анализ результатов молекулярно-генетического исследования, редактирование текста;
Цыгин А.Н.	— разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста;
Все соавторы	— утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.07.2024

Принята к печати 02.08.2024

Опубликована 30.09.2024

Rasita A. Nikolaeva, Valentina V. Maltseva, Petr V. Ananin, Anastasiia M. Milovanova, Tatyana V. Vashurina, Olga I. Zrobok, Elena N. Tsygina, Ilya S. Zhanin, Alexander A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov, Alexey N. Tsygin

Molecular-genetic causes of nephrocalcinosis in Russian children and their impact on the renal and extrarenal phenotypes

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Nephrocalcinosis (NC) is defined as the deposition of calcium oxalate or calcium phosphate in the intratubular lumen and/or kidney interstitium. Recent studies have reported that NC might be a specific sign of hereditary kidney diseases with various phenotypic manifestations. The rate of genetic mutation as a rule was higher in children with earlier onset and positive family history.

Purpose. To study the causes, characterize the genotype and phenotype in Russian children with NC.

Materials and methods. A single-center retrospective-prospective cohort study included 91 patient under the age of 18 years, 57 (62.6%) boys and 34 (37.4%) girls with bilateral NC. We analyzed the phenotype and kidney function in NC children classified into 3 groups according to etiology: 1) primary tubulopathies; 2) tubulopathies due to metabolic and endocrine disorders; 3) NC, unconfirmed by molecular genetic research.

Results. Pathogenic nucleotide variants were identified in 51 (56%) children with a predominance in the genes *CLCN5*, *CYP24A1*, *AGXT*, *HPRT1* described in patients with Dent disease (OMIM 300009), primary hyperoxaluria type 1 (OMIM 259900), idiopathic infantile hypercalcemia type 1 (OMIM 143880), Lesh–Nihan syndrome (OMIM 300322) respectively. The median age of detection of NC was 16 years, 4 [3.9; 52.2 months, among which 42 (46.1%) children were under the age of 1 year, 44 (48.4%) aged 1 to 10 years, 5 (5.5%) older than 10 years. Various bone deformities prevailed among the extrarenal manifestations (19 (20.4%)). Over 3 years of follow-up ($n = 51$) the average GFR changed from 102.5 ± 26.0 ml/min/1.73 m² to 94.5 ± 21.9 ml/min/1.73 m² ($p = 0.002$); over 5 years of follow-up ($n = 31$) from 104.7 ± 23.9 ml/min/1.73 m² to 89.6 ± 25.1 ml/min/1.73 m² ($p = 0.002$), that was statistically significant in the group of primary tubulopathies ($p = 0.030$; $p = 0.002$). At baseline, the average GFR value was lower in NC stages 2 and 3.

Conclusion. Conducting a molecular genetic study in NC children, in addition to early diagnosis of diseases with variable renal prognosis and will also help to achieve effectiveness in the timely prescription of pathogenetic and symptomatic therapy.

Keywords: nephrocalcinosis; children; genetic research; phenotype; *CLCN5*; *CYP24A1*; *AGXT*; *HPRT1*

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local independent ethical committee of the National Medical Research Center for Children's Health (protocol No. 11 of November 25, 2021).

For citation: Nikolaeva R.A., Maltseva V.V., Ananin P.V., Milovanova A.M., Vashurina T.V., Zrobok O.I., Tsygina E.N., Zhanin I.S., Pushkov A.A., Savostyanov K.V., Tsygin A.N. Molecular-genetic causes of nephrocalcinosis in Russian children and their impact on the renal and extrarenal phenotypes. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2024; 5(3): 147–157. (In Russ.)
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-3-147-157
https://elibrary.ru/fnaumj

For correspondence: Rasita A. Nikolaeva, pediatrician, postgraduate student of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: nikolaevarasita@mail.ru

Contribution:

Nikolaeva R.A. — material collection and data processing, statistical data processing, text writing;

Maltseva V.V. — statistical data processing, text editing;

Ananin P.V. — statistical data processing, text editing;

Milovanova A.M. — statistical data processing, text editing;

Vashurina T.V. — concept and design of the review, text editing;

Zrobok O.I. — concept and design of the review, text editing;

Tsygina E.N. — concept and design of the review, text editing;

Zhanin I.S. — conducting molecular genetic diagnostics, analysis and processing of the results;

Pushkov A.A. — conducting molecular genetic diagnostics, analysis and processing of the results;

Savostyanov K.V. — analysis of the results of molecular genetic diagnostics, text editing;

Tsygin A.N. — concept and design of the review, text editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: July 15, 2024

Accepted: August 2, 2024

Published: October 30, 2024

Введение

Нефрокальциноз (НК) определяется как отложение оксалата или фосфата кальция в почечных канальцах и/или интерстиции почек [1]. Эпидемиология НК остаётся неизвестной, что, вероятно связано с часто бессимптомным течением. Распространённой формой

является медулярный НК, визуализируемый сонографически как двустороннее симметричное повышение эхогенности паренхимы в пределах почечных пирамид. В самой крупной клинической серии из 375 пациентов на долю медулярного НК пришлось 97%. Корковый НК составил около 3% и был обусловлен кортикаль-

ным некрозом почек, хроническими гломерулонефритами, первичным и вторичным оксалозом, отторжением трансплантата почки [2].

Этиологическая структура НК различается в возрастных группах. У взрослых преобладают первичный гиперпаратиреоз, ДРТА и медуллярная губчатая почка [3]. У детей сообщается о преобладании наследственных тубулопатий, в частности ДРТА, а также идиопатической гиперкальциурии и интоксикации витамином D [4–6]. Кроме того, НК входит в симптомокомплекс ряда моногенных болезней. Так, в работах J. Halbritter и соавт. [7], D. Braun и соавт. [8] показано, что у 20,8 и 16,8% из 106 и 143 детей соответственно выявлены каузальные генетические варианты. Частота обнаружения генетических причин заболевания, как правило, выше у детей с более ранним дебютом НК и отягощённым семейным анамнезом [9].

Патогенетические механизмы НК менее чётко определены в сравнении с мочекаменной болезнью. Бесспорно, повышенная экскреция кальция с мочой с гиперкальциемией или без неё является наиболее распространённой причиной, однако необходимо также исключение гипероксалурии, гиперурикозурии и гипоцитратурии [10]. Также группу особого риска развития НК представляют недоношенные новорождённые с гестационным возрастом < 32 нед и/или массой тела < 1500 г из-за незрелости почек, гипоцитратурии и воздействия экзогенных факторов риска после рождения [11, 12].

Клиническая картина НК обычно определяется основным заболеванием. К неспецифическим симптомам относятся полиурия-полидипсия, рвота и срыгивания у детей раннего возраста, гематурия, инфекции мочевых путей. Также описаны случаи задержки роста и/или психомоторного развития [4–6]. При незначительном проявлении или отсутствии симптомов НК обычно диагностируется «случайно» при рутинном ультразвуковом исследовании почек.

Важность ранней диагностики основного заболевания с целью улучшения почечного прогноза путём раннего начала терапии указывается в ряде исследований [6–9]. Кроме того, НК, являясь лишь проявлением того или иного заболевания, непосредственно сам может способствовать ухудшению функции почек.

Цель исследования — изучить причины, охарактеризовать генотип и фенотип у российских детей с НК.

Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование включен 91 пациент в возрасте до 18 лет: 57 (62,6%) мальчиков и 34 (37,4%) девочек с двусторонним НК, наблюдавшиеся в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ с 2012 по 2024 г. Протокол исследования был одобрен независимым локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава

России (протокол № 11 от 25.11.2021). В проспективной части исследования законными представителями пациентов, а также больными старше 14 лет подписано добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Пациентов оценивали по полу, возрасту, наследственной отягощённости по НК/нефролитиазу, анамнезу жизни (в том числе неонатальному периоду), фармакологическому анамнезу, физическому развитию.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование: физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, паратиреоидный гормон), анализ артериальной крови на кислотно-основное состояние, общий и биохимический анализы мочи, ультразвуковое исследование почек, брюшной полости, эхокардиография, рентгенография кистей, денситометрия (при достижении костного возраста более 4 лет).

Всем пациентам с НК проводили молекулярно-генетическое исследование. На первом этапе всем детям с подозрением на первичную гипероксалурию (ПГО) 1-го типа ($n = 21$) и синдромом Леша–Нихана ($n = 4$) проводили секвенирование кодирующих и прилегающих интронных областей генов *AGXT* и *HPRT1* соответственно методом Сэнгера. Остальным детям, а также детям, у которых не было выявлено патогенных вариантов в указанных генах, исследование проводили методом высокопроизводительного секвенирования. С помощью разработанной панели [13], включающей 200 генов, патогенные варианты которых вызывают наследственные болезни почек [14], был исследован 31 ребёнок; секвенирование клинического экзона было выполнено 27 детям, секвенирование полного экзона — 6 детям. Исследования с помощью мультиплексной лигазозависимой амплификации проб и хромосомный микроматричный анализ были выполнены 2 детям с подозрением на синдромальную патологию. По результатам молекулярно-генетического исследования дети были распределены в 3 группы: 1-я — первичные тубулопатии ($n = 23$); 2-я — тубулопатии вследствие метаболических и эндокринных расстройств ($n = 28$); 3-я — НК, не подтверждённый молекулярно-генетическим исследованием ($n = 40$).

НК оценивали на основании ультразвукового исследования почек следующим образом:

- I стадия — незначительное повышение эхогенности пирамид;
- II стадия — «белые гирлянды», тотальная гиперэхогенность пирамид;
- III стадия — наличие акустической тени [15].

Функцию почек оценивали с расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца ($36,5 \times \text{рост, см/креатинин сывороточный, определённый энзиматическим методом, мкмоль/л}$) [16].

Для подтверждения/исключения гиперкальциурии, гипероксалурии или гиперурикозурии

проводили биохимическое исследование мочи с использованием разовой порции с определением соотношения растворённое вещество/креатинин (ммоль/ммоль) в соответствии с референтным диапазоном для каждой возрастной группы (0–6, 6–12 мес, 1–2, 2–3, 3–5, 5–7, 7–17 лет). Гиперфосфатурия подтверждалась на основе фракционной экскреции фосфатов при результате $> 15\%$. В суточной порции мочи гиперкальциурия определялась при экскреции кальция с мочой $> 0,1$ ммоль/кг/сут, гипероксалурия — при экскреции оксалатов $> 0,45$ ммоль/1,73 м²/сут, гипеурикозурия — при экскреции мочевой кислоты $> 0,1$ ммоль/кг/сут [17]. Также оценивали суточный объём мочи с подтверждением полиурии при диурезе > 4 мл/кг/ч. Стандартные отклонения (SDS) роста и веса были рассчитаны с помощью программы «Aukology».

Эффективность проводимой терапии не рассматривалась ввиду неоднородности когорты.

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ «SPSS Statistics v. 27.01.0» («IBM Software») и программы «MS Excel» («Microsoft»). Для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению использовали критерий Колмогорова–Смирнова или Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для сравнения групп по количественному показателю использовали U -критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса, t -критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ. Статистически значимыми признавали различия показателей при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследуемой когорте по результатам молекулярно-генетического исследования у 51 (56%) ребёнка были выявлены причинные нуклеотидные варианты с преобладанием в генах *CLCN5*, *CYP24A1*, *AGXT*, *HPRT1*, описанные у пациентов с болезнью Дента (OMIM 300009), ПГО 1-го типа (OMIM 259900), идиопатической инфантильной гиперкальциемией 1-го типа (OMIM 143880), синдромом Леша–Нихана (OMIM 300322) соответственно. Подробно этиология представлена в **табл. 1**.

У детей с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом и нефропатическим цистинозом развитие гиперкальциурии с последующим формированием НК

можно расценивать как побочный эффект терапии основного заболевания, в частности препаратами витамина D, фосфора, цистеамина.

Медиана возраста обнаружения НК составила 16,4 [3,9; 52,2] мес: 42 (46,1%) ребёнка были в возрасте до 1 года, 44 (48,4%) — в возрасте 1–10 лет, 5 детей (5,5%) — старше 10 лет (**табл. 2**). Медиана возраста при последнем наблюдении составила 78 [52; 126] мес. В 1-й группе НК диагностирован позже, чем в двух других ($p < 0,001$). Значимым ($p < 0,001$) оказалось различие СКФ между тремя группами. Исходно среднее значение СКФ во 2-й группе было ниже, чем в 1-й ($p = 0,021$) и 3-й ($p = 0,001$). Гиперкальциурия при первом наблюдении преобладала в 1-й группе ($p = 0,022$). По остальным показателям значимых различий не выявлено.

Исходно 13 (14,3%) детей имели низкое, дисгармоничное физическое развитие, среди которых преобладали дети с ДРТА — 2 (15,4%) и нефропатическим цистинозом — 2 (15,4%).

Различные неврологические нарушения, входящие в симптомокомплекс синдромов Леша–Нихана, Вильямса, Лоу, отмечены у 12 (13,2%) детей. Раннюю манифестацию поражения центральной нервной системы с грубой задержкой моторного и психоречевого развития с мышечной гипотонией имели 5 (5,5%) детей с болезнью Леша–Нихана. Характерное для синдрома аутоагрессивное поведение (кусание губ и языка, пальцев рук) прослежено у 3 (3,3%) детей. Все дети с синдромом Вильямса имели в развитии задержку моторного и психоречевого развития. У детей с синдромом Лоу наблюдались когнитивные расстройства, проявляющиеся интеллектуальной недостаточностью, нарушением речи. Также 2 (2,2%) детей имели грубую задержку моторного и психоречевого развития, миопатию. У 1 (1,1%) ребёнка диагностирована структурная/фокальная эпилепсия.

Судорожный синдром, ассоциированный с метаболическим ацидозом и электролитными расстройствами, отмечен в анамнезе у 2 (2,2%) детей с ДРТА и вторичным синдромом де Тони–Дебре–Фанкони.

Изменение СКФ, стадии НК у детей в зависимости от этиологии (длительность наблюдения 3 года)

У детей с длительностью наблюдения 3 года ($n = 51$) среднее значение СКФ изменилось с $102,5 \pm 26,0$ до $94,5 \pm 21,9$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,002$). Среднее снижение СКФ составило $1,4 \pm 3,9$ мл/мин/1,73 м² в 1-й год, $1,3 \pm 2,6$ и $5,3 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м² во 2-й и 3-й годы соответственно. Изменение СКФ через 3 года значимым оказалось в 1-й и 3-й группах (**рис. 1**). На 3-м году наблюдения значимого различия СКФ между группами не было.

Исходно 28 (54,9%), 22 (43,1%) и 1 (2%) детей имели I, II и III стадии НК соответственно. К 3-му году наблюдения прогрессирование НК с I до II стадии наблюдалось у 7 (13,7%) детей, со II до III — у 5 (9,8%), с I до III — у 1 (2%).

Таблица 1. Этиологическая структура НК у детей (n = 91)

Table 1. Etiological structure of NC in children (n = 91)

Этиология Etiology	Ген/хромосомная область Gene/chromosomal region	ОМIM	Количество детей Children number	
			n	%
1-я группа 1st group (n = 23)				
Болезнь Дента 1-го типа Dent disease, type 1	<i>CLCN5</i>	300009	10	43.5
Болезнь Дента 2-го типа Dent disease, type 2	<i>OCRL</i>	300555	1	4.3
Синдром Лоу Lowe syndrome	<i>OCRL</i>	309000	3	13.0
Дистальный почечный тубулярный ацидоз с нейросенсорной тугоухостью, АР Distal renal tubular acidosis with sensorineural hearing loss, AR	<i>ATP6V1B1</i>	267300	2	8.7
Дистальный почечный тубулярный ацидоз 1-го типа, АД Distal renal tubular acidosis, type 1, AD	<i>SLC4A1</i>	179800	2	8.7
Гипофосфатемический рахит, Х-сцепленный тип Hypophosphatemic rickets, X-linked dominant	<i>PHEX</i>	307800	2	8.7
Семейная гипомagneмия с гиперкальциурией и НК Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and NC	<i>CLDN16</i>	248250	1	4.3
Синдром Бартера, антенатальный вариант, 2-го типа Bartter syndrome, antenatal variant, type 2	<i>KCNJ1</i>	241200	1	4.3
Глюкозо-галактозная мальабсорбция (почечная глюкозурия, тип В) Glucose/galactose malabsorption (renal glycosuria type B)	<i>SLC5A1</i>	606824	1	4.3
2-я группа 2nd group (n = 28)				
ПГО 1-го типа Primary hyperoxaluria, type 1	<i>AGXT</i>	259900	7	25.0
Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 1-го типа Idiopathic infantile hypercalcemia, type 1	<i>CYP24A1</i>	143880	7	25.0
Синдром Леша–Нихана Lesch–Nyhan syndrome	<i>HPRT1</i>	300322	6	21.4
Синдром Вильямса–Бойрена Williams–Beuren syndrome	<i>7q11.23</i>	194050	3	10.7
Нефропатический цистиноз Nephropathic cystinosis	<i>CTNS</i>	219800	3	10.7
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия 1-го типа Familial hypocalciuric hypercalcemia, type 1	<i>CASR</i>	145980	1	3.6
Семейный гиперальдостеронизм, тип 3 Familial hyperaldosteronism, type III	<i>KCNJ5</i>	613677	1	3.6
3-я группа 3rd group (n = 40)				
Идиопатическая гиперкальциурия Idiopathic hypercalciuria			8	20
Неблагоприятный анамнез неонатального периода (недоношенность, диуретическая терапия), длительная терапия витамином D в терапевтических дозах и выше Unfavourable history of the neonatal period (prematurity, diuretic therapy), long-term vitamin D therapy in therapeutic doses or higher			7	17.5
Идиопатический синдром де Тони–Дебре–Фанкони Idiopathic de Toni–Debre–Fanconi syndrome			3	7.5
Идиопатический синдром Бартера Idiopathic Bartter syndrome			1	2.5
Вероятная причина неизвестна Probable cause is unknown			21	52.5

Примечание.

АР – аутосомно-рецессивный, АД – аутосомно-доминантный.
 AR – autosomal recessive, AD – autosomal dominant.

Таблица 2. Исходные характеристики (при первом наблюдении)
Table 2. Baseline characteristics (at first observation)

Показатель Parameter	Всего Total (n = 91)	1-я группа 1 st group (n = 23)	2-я группа 2 nd group (n = 28)	3-я группа 3 rd group (n = 40)	p
Пол (м : ж) Sex (M : F)	57:34	18:5	18:10	21:19	0.123
Возраст на момент диагностирования НК, мес Age at the diagnosis of NC, month	16.4 [3.9; 52.2]	55 [26.3; 82.4]	10.8 [3.0; 27.7]	8.7 [3.1; 35.7]	< 0.001 1–2: < 0.001 1–3: < 0.001
Причины первичного обследования The reasons for the initial examination					
Задержка физического и/или нервно-психического развития Physical and/or neuropsychic developmental delay	25 (27.5%)	7 (30.4%)	9 (32.1%)	9 (22.5%)	
Деформации костей Bone deformations	19 (20.8%)	9 (39.1%)	3 (10.7%)	7 (17.5%)	
Рецидивирующие инфекции мочевых путей Recurrent urinary tract infections	7 (7.7%)	–	2 (7.2%)	5 (12.5%)	
Полидипсия/полиурия Polyuria/polydipsia	4 (4.4%)	1 (4.4%)	3 (10.7%)	–	
Срыгивания и/или рвота Spitting up and/or vomiting	4 (4.4%)	2 (8.7%)	1 (3.6%)	1 (2.5%)	
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	1 (1.1%)	–	1 (3.6%)	–	
«случайная находка» при рутинном ультразвуковом исследовании «accidental finding» during routine ultrasound examination	43 (47.3)	10 (43.5%)	11 (42.9%)	21 (52.5%)	
Стадия НК: NC grade:					0.065
I	50 (55%)	17 (73.9%)	12 (42.9%)	21 (52.5%)	
II	39 (42.8%)	6 (26.1%)	14 (50.0%)	19 (47.5%)	
III	2 (2.2%)	–	2 (7.1%)	–	
Наличие нефролитиаза Nephrolithiasis presence	15 (16.1%)	2 (8.7%)	7 (25%)	6 (14.3%)	0.356
Наличие гиперкальциурии Hypercalciuria presence	41 (45.1%)	16 (69.6%)	11 (39.3%)	14 (35%)	0.022
Наследственная отягощённость по НК Positive family history by NC	5 (5.4%)	1 (4.3%)	2 (7.1%)	2 (4.8%)	0.682
Наследственная отягощённость по нефролитиазу Positive family history by nephrolithiasis	18 (19.8%)	5 (21.7%)	6 (21.4%)	7 (17.5%)	0.618
СКФ, мл/мин/1,73 м ² GFR, ml/min/1.73 m ²	103.9 ± 27.4	108.6 ± 25.8	88.2 ± 31.0	112.2 ± 27.4	< 0.001 1–2: 0.021 2–3: < 0.001
SDS роста Height SDS	–0.4 [–1.7; 0.6]	–0.6 [–1.9; 0.7]	–0.3 [–1.2; 0.5]	–0.8 [–1.7; 0.5]	0.698
SDS роста < –2 Height SDS < –2	14 (15.1%)	5 (21.7%)	4 (14.3%)	5 (12.5%)	0.358
SDS веса Weight SDS	–1.0 [–1.9; –0.1]	–0.8 [–4.0; 0.2]	–0.7 [–1.8; –0.3]	–1.2 [–1.9; –0.02]	0.677
SDS веса < –2 Weight SDS < –2	22 (23.7%)	6 (26.1%)	6 (21.4%)	10 (25%)	0.306

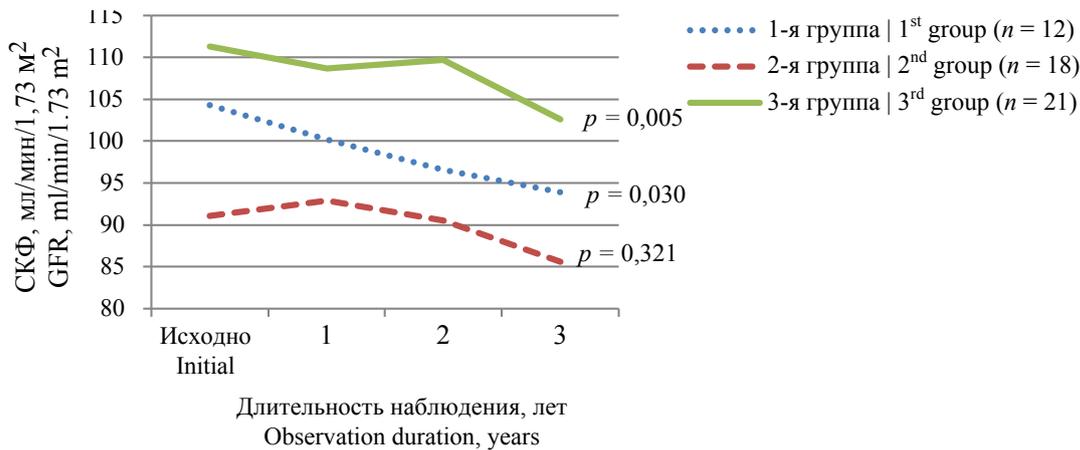


Рис. 1. Изменение СКФ в зависимости от этиологии за 3 года.
Fig. 1. Change in GFR depending on etiology over 3 years follow-up.

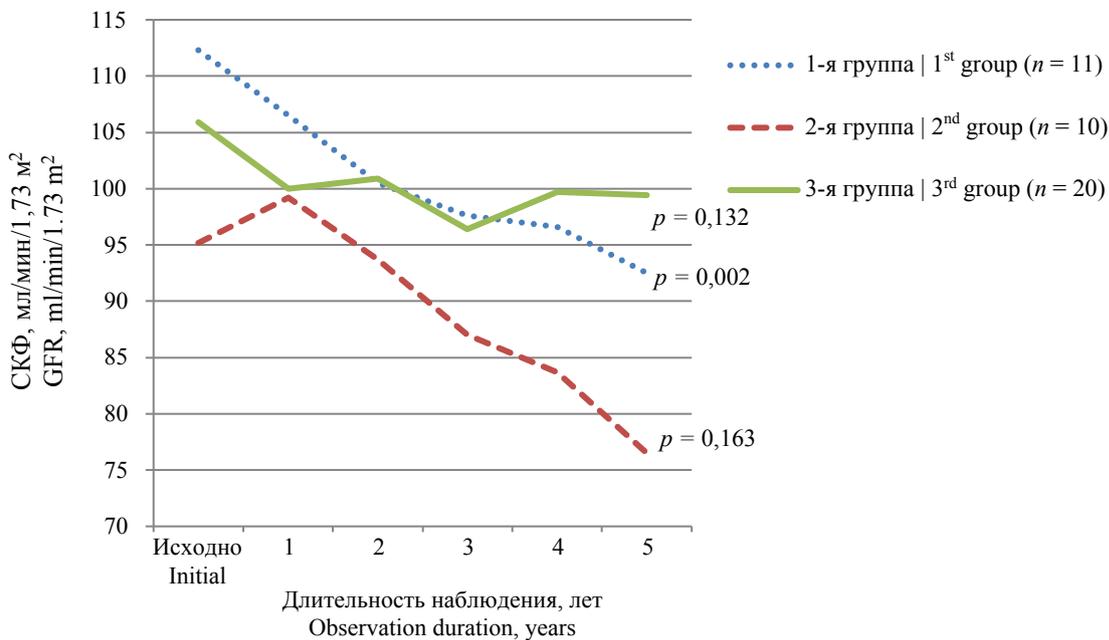


Рис. 2. Изменение СКФ в зависимости от этиологии за 5 лет.
Fig. 2. Change in GFR depending on etiology for 5 years follow-up.

Изменение СКФ, стадии НК у детей в зависимости от этиологии (длительность наблюдения 5 лет)

У детей с длительностью наблюдения 5 лет ($n=31$) среднее значение СКФ изменилось с $104,7 \pm 23,9$ до $89,6 \pm 25,1$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p = 0,002$). Среднее снижение СКФ составило $0,4 \pm 1,7$ и $3,9 \pm 2,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в 4-й и 5-й годы соответственно. Изменение СКФ через 5 лет значимым оказалось в 1-й группе (рис. 2). Различия в СКФ между группами в 5-й год наблюдения оказались не значимыми.

Исходно 19 (61,3%), 11 (35,5%) и 1 (3,2%) ребёнок имели I, II и III стадии НК соответственно. К 5-му году наблюдения прогрессирование НК с I до II стадии

было у 8 (25,8%), со II до III — у 4 детей (12,9%), с I до III — у 1 (3,2%) ребёнка.

Изменение СКФ у детей с болезнью Дента, ПГО 1-го типа, нефропатическим цистинозом (длительность наблюдения 5 лет)

Прослежено изменение СКФ у детей, имеющих заболевания с потенциально неблагоприятным почечным прогнозом с длительностью наблюдения 5 лет ($n = 10$).

Исходно низкие средние значения СКФ имели дети с ПГО 1-го типа, со снижением с $87,7 \pm 36,7$ до $69,7 \pm 20,1$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p = 0,309$). Однако статистически значимым оказалось изменение СКФ у де-

тей с болезнью Дента: с $123,5 \pm 17,9$ до $92,5 \pm 24,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($p = 0,003$). Различия в СКФ в 5-й год наблюдения оказались не значимыми.

СКФ в зависимости от стадии НК

Влияние непосредственно НК на функцию почек независимо от этиологии проиллюстрировано сопоставлением СКФ при трех его стадиях (рис. 4). Исходно среднее значение СКФ оказалось ниже при II и III стадиях НК. Также значимым оказалось различие между тремя стадиями ($p < 0,001$).

Обсуждение

Частота обнаружения причинных генетических вариантов в нашем исследовании составила 56%, что выше, чем в описанных к настоящему времени работах с молекулярно-генетическими исследованиями. Так, J. Joung и соавт. (Южная Корея) описали 56 случаев НК, из которых лишь 15% составили причинные мутации НК в генах, перечисленных в базе данных OMIM [18]. По нашим данным, в этиологической структуре преобладают болезнь Дента, ПГО 1-го типа, идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 1-го типа, об-

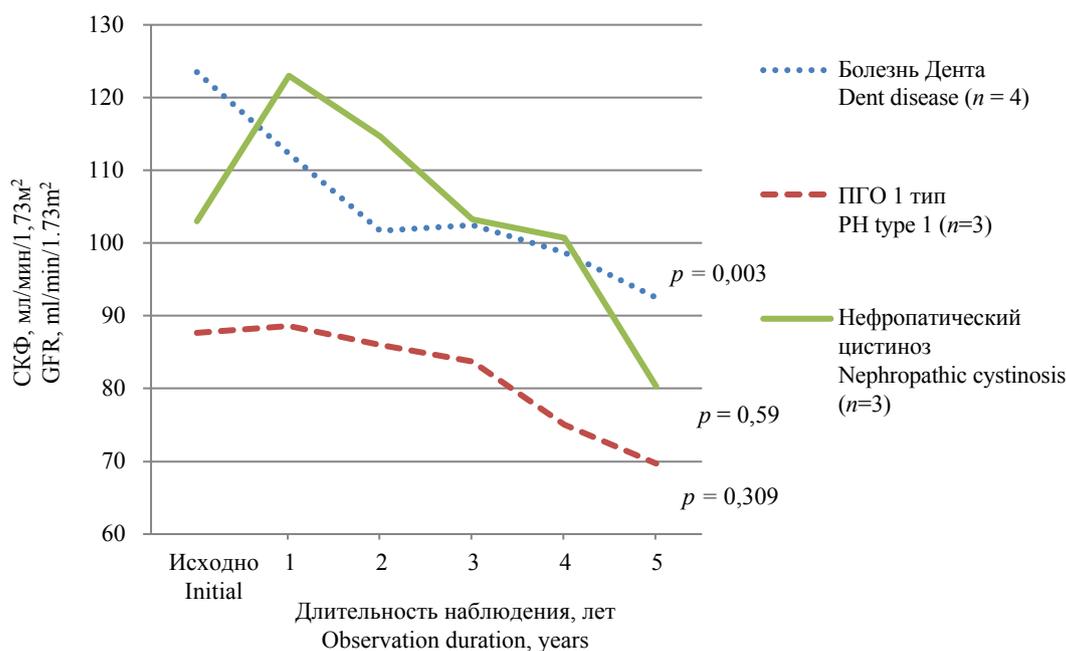


Рис. 3. Изменение СКФ у детей с болезнью Дента, ПГО 1 типа, нефропатическим цистинозом за 5 лет.

Fig. 3. Change in GFR in children with Dent disease, PH type 1, nephropathic cystinosis during 5 years follow-up.

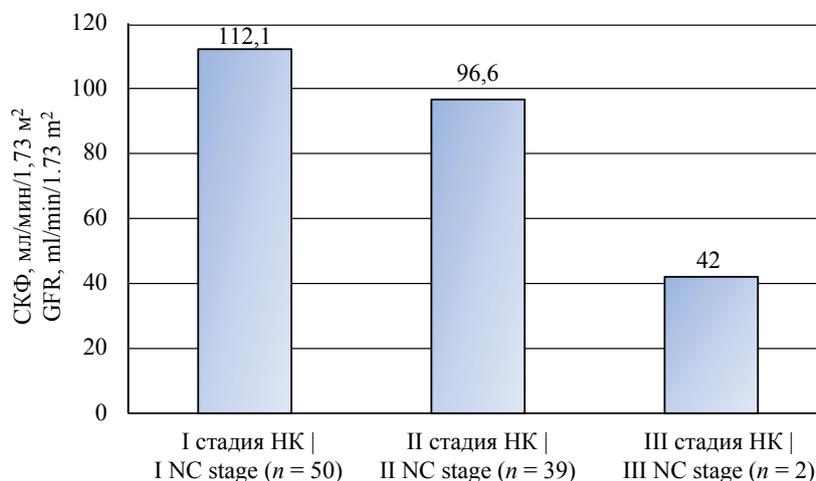


Рис. 4. Исходные значения СКФ в зависимости стадии НК.

Fig. 4. Initial GFR values depending on the NC stage.

условленные патогенными вариантами в генах *CLCN5*, *CYP24A1*, *AGXT*. По данным других исследователей, превалировал ДРТА [4, 6, 19–23]. Причинных генетических вариантов нами не обнаружено в 40 (44%) случаях из 91, однако из них 15 (37,5%) имеют потенциальные факторы риска формирования НК, такие как идиопатическая гиперкальциурия, длительная терапия витамином D, недоношенность. По данным G. Rönnefarth и соавт. (Германия) и S. Döven и соавт. (Турция), в 34% из 152 и 38,4% из 195 случаев соответственно НК сформировался в исходе идиопатической гиперкальциурии [5, 23]. В нашем исследовании причина НК осталась до конца не ясной у 21 (23%) ребёнка, однако стоит отметить, что генетические причины заболевания могут быть выявлены в дальнейшем при проведении полноэкзомного секвенирования и/или использовании дополнительных молекулярно-генетических методов исследования.

НК чаще протекает бессимптомно и может диагностироваться при проведении ультразвукового исследования почек по иным причинам, таким как рецидивирующие инфекции мочевых путей, полиурия/полидипсия, эпизоды срыгивания/рвоты в раннем детском возрасте, деформации костей. В нашей когорте в 43 (47,3%) случаях НК диагностирован при отсутствии симптомов, что согласуется с данными других исследований [4, 23, 24]. Причиной диагностического поиска большей части пациентов (27,5%) стали задержка физического и/или нервно-психического развития, что говорит о необходимости расширенного обследования таких детей, т. к. этот симптом может охватывать широкий спектр исходных причин, в том числе связанных с заболеваниями почек. С нашим исследованием согласуются данные A. Ammenti и соавт. (Италия) и G. Ronnefarth и соавт. (Германия) [4, 5]. Следующей частой причиной обращения к нефрологу являлись инфекции мочевых путей [5, 25], что также не противоречит нашим результатам.

СКФ на момент обнаружения НК составляла ≥ 90 мл/мин/1,73 м² в 71 (78%) из 91 случаев. За 3 года наблюдения в 1-й и 3-й группах имело место значимое снижение СКФ. За 5 лет наблюдений снижение СКФ осталось также значимым в 1-й группе, что объясняется преобладанием в группе пациентов с болезнью Дента с потенциально неблагоприятным почечным прогнозом с течением времени. Таким образом, результаты ряда других исследований, указывающих, что функция почек детей с НК зависит от основного заболевания, сопоставимы с нашими данными [4, 6, 22].

Снижение СКФ в 3-й группе ставит перед нами вопрос о влиянии непосредственно НК на ухудшение почечного прогноза. В настоящем исследовании проанализировано среднее значение СКФ в зависимости от стадии НК. Исходные значения СКФ оказались ниже при II и III стадиях, что определяется патологическим влиянием НК на интерстиций и каналы почек. G. Ronnefarth и соавт. также у детей с НК III стадии наблюдали более низкие значения СКФ [5]. Поскольку

прогрессирование НК в группах оказалось в большей степени равным, мы проследили динамику изменения СКФ при болезни Дента, ПГО 1-го типа, нефропатическом цистинозе, имеющих потенциально неблагоприятный почечный прогноз. По результатам, значимое снижение СКФ имеют дети с болезнью Дента, что определяет необходимость ранней диагностики заболевания для назначения терапии, замедляющей прогрессирование НК, являющегося дополнительным фактором, потенцирующим повреждение почечной паренхимы.

Заключение

По данным нашего центра, за 12-летний период в нефрологическом отделении наблюдался 91 ребёнок с НК (1,6% от всех госпитализированных детей), что позволяет косвенно обозначить редкость НК в эпидемиологическом отношении. Особое внимание обращает на себя 51 случай НК, подтверждённый молекулярно-генетическими методами исследования, что является к настоящему времени самой большой когортой пациентов, описанных в мировой литературе.

В большинстве случаев НК может не иметь специфической картины. Поэтому, кроме мочевых симптомов, настороженности требует наличие у ребёнка таких проявлений, как деформации костей, задержка физического развития, неврологические нарушения (отставание в моторном и психоречевом развитии, когнитивные расстройства, аутоагрессивное поведение), которые могут входить в симптомокомплекс основного заболевания наряду с НК.

В структуре исследованных нами случаев НК у большей части детей найдены причинные генетические варианты, что определяет необходимость проведения молекулярно-генетического исследования всем детям с НК для раннего диагностирования заболеваний с вариabельным почечным прогнозом, в частности для болезни Дента, ПГО, синдромов Леша–Нихана и Барттера.

Кроме назначения патогенетической терапии, немаловажное значение для сохранения функции почек имеет своевременная симптоматическая терапия, заключающаяся в адекватной гидратации, коррекции электролитных нарушений, регуляции рН мочи.

Результаты нашего исследования показывают, что дети с НК нуждаются не только в своевременной диагностике основного заболевания, но и в дальнейшем постоянном наблюдении и мониторинге инструментальных и лабораторных показателей, учитывая риск снижения функции почек в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А., ред. *Детская нефрология: практическое руководство*. М.: Литерра; 2010. <https://elibrary.ru/rngkrv>
2. Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grünfeld J., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
3. Oliveira B., Kleta R., Bockenhauer D., Walsh S.B. Genetic, pathophysiological, and clinical aspects of nephrocalcinosis. *Am. J. Physiol*

- ol. Renal. Physiol.* 2016; 311(6): F1243–52. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00211.2016>
- Ammenti A., Pelizzoni A., Cecconi M., Molinari P.P., Montini G. Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. *Acta Paediatr.* 2009; 98(10): 1628–31. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01401.x>
 - Rönnefarth G., Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14(10-11): 1016–21. <https://doi.org/10.1007/s004670050065>
 - Mantan M., Bagga A., Viridi V.S., Menon S., Hari P. Etiology of nephrocalcinosis in northern Indian children. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22(6): 829–33. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0425-7>
 - Halbritter J., Baum M., Hynes A.M., Rice S.J., Thwaites D.T., Gucev Z.S., et al. Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(3): 543–51. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040388>
 - Braun D.A., Lawson J.A., Gee H.Y., Halbritter J., Shril S., Tan W., et al. Prevalence of monogenic causes in pediatric patients with nephrolithiasis or nephrocalcinosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(4): 664–72. <https://doi.org/10.2215/CJN.07540715>
 - Daga A., Majmundar A.J., Braun D.A., Gee H.Y., Lawson J.A., Shril S., et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 2018; 93(1): 204–13. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.025>
 - Habbig S., Beck B.B., Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int.* 2011; 80(12): 1278–91. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.336>
 - Fayard J., Pradat P., Lorthois S., Bacchetta J., Picaud J.C. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants: incidence, associated factors, and natural course. *Pediatr. Nephrol.* 2022; 37(12): 3093–104. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05417-w>
 - Schell-Feith E.A., Kist-van Holthe J.E., van der Heijden A.J. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25(2): 221–30. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0908-9>
 - Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов*. М.: Полиграфист и издатель; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh>
 - Милованова А.М., Пушков А.В., Савостьянов К.В., Зробок О.И., Вашурин Т.В., Ананьин П.В. и др. Исследование генетических причин врожденного и инфантильного нефротического синдрома у российских детей. *Нефрология и диализ*. 2021; 23(1): 57–72. <https://elibrary.ru/kvqirq>
 - Oestreich A.E., Deeg K.H., Hofmann V., Hoyer P.F., eds. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie [Ultrasound Diagnosis in Pediatrics and Pediatric Surgery]*. *Pediatr. Radiol.* 2015; 45: 300–1. <https://doi.org/10.1007/s00247-014-3229-0> (in German)
 - Selistre L., De Souza V., Cochat P., Antonello I.C., Hadj-Aissa A., Ranchin B., et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(6): 989–96. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070705>
 - Emma F., Goldstein S.L., Bagga A., Bates C.M. *Rukshana Shroff: Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Springer; 2022.
 - Joung J., Cho H. Etiology and prognosis of nephrocalcinosis according to gestational age in Korean children. *BMC Pediatr.* 2023; 23(1): 451. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04293-7>
 - Bota S., Andrade J.V., Francisco T., Santos R. Nephrocalcinosis in a Portuguese pediatric population. *Port. J. Nephrol. Hypert.* 2019; 33(1): 14–8. <https://doi.org/10.32932/pjnh.2019.04.005>
 - Shavit L., Jaeger P., Unwin R.J. What is nephrocalcinosis? *Kidney Int.* 2015; 88(1): 35–43. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.76>
 - Doğan C.S., Uslu-Gökçeoğlu A., Comak E., Alimoğlu E., Koyun M., Akman S. Renal function and linear growth of children with nephrocalcinosis: a retrospective single-center study. *Turk. J. Pediatr.* 2013; 55(1): 58–62.
 - Ramya K., Krishnamurthy S., Sivamurukan P. Etiological profile of nephrocalcinosis in children from Southern India. *Indian Pediatr.* 2020; 57(5): 415–9.
 - Döven S.S., Tülpar S., Baştuğ F., Yıldırım Z.N.Y., Yılmaz E.K., Çiçek N., et al. A nationwide retrospective study in Turkish children with nephrocalcinosis. *Turk. J. Med. Sci.* 2021; 51(5): 2564–9. <https://doi.org/10.3906/sag-2103-347>
 - Woo H.A., Lee H., Choi Y.H., Min J., Kang H.G., Ahn Y.H., et al. Clinical outcomes of nephrocalcinosis in preschool-age children: association between nephrocalcinosis improvement and long-term kidney function. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1214704. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1214704>
 - Pournasiri Z., Madani A., Ghaemi A., Adl Z., Salehpour S. Long-term effect of nephrocalcinosis on renal function and body growth index in children: a retrospective single center study. *Iran. J. Pediatr.* 2018; 28(4): e22029. <https://doi.org/10.5812/ijp.22029>

REFERENCES

- Loimann E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A., eds. *Paediatric Nephrology: Practical Guide [Detskaya nefrologiya: prakticheskoe rukovodstvo]*. Moscow: LitTera; 2010. (in Russian)
- Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grünfeld J., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Oliveira B., Kleta R., Bockenhauer D., Walsh S.B. Genetic, pathophysiological, and clinical aspects of nephrocalcinosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016; 311(6): F1243–52. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00211.2016>
- Ammenti A., Pelizzoni A., Cecconi M., Molinari P.P., Montini G. Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. *Acta Paediatr.* 2009; 98(10): 1628–31. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01401.x>
- Rönnefarth G., Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14(10-11): 1016–21. <https://doi.org/10.1007/s004670050065>
- Mantan M., Bagga A., Viridi V.S., Menon S., Hari P. Etiology of nephrocalcinosis in northern Indian children. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22(6): 829–33. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0425-7>
- Halbritter J., Baum M., Hynes A.M., Rice S.J., Thwaites D.T., Gucev Z.S., et al. Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26(3): 543–51. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040388>
- Braun D.A., Lawson J.A., Gee H.Y., Halbritter J., Shril S., Tan W., et al. Prevalence of monogenic causes in pediatric patients with nephrolithiasis or nephrocalcinosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(4): 664–72. <https://doi.org/10.2215/CJN.07540715>
- Daga A., Majmundar A.J., Braun D.A., Gee H.Y., Lawson J.A., Shril S., et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 2018; 93(1): 204–13. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.025>
- Habbig S., Beck B.B., Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int.* 2011; 80(12): 1278–91. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.336>
- Fayard J., Pradat P., Lorthois S., Bacchetta J., Picaud J.C. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants: incidence, associated factors, and natural course. *Pediatr. Nephrol.* 2022; 37(12): 3093–104. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05417-w>
- Schell-Feith E.A., Kist-van Holthe J.E., van der Heijden A.J. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25(2): 221–30. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0908-9>
- Savost'yanov K.V. *Modern Algorithms for the Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients [Sovremennye algoritmy geneticheskoi diagnostiki redkikh nasledstvennykh boleznei u rossiiskikh patsientov]*. Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh> (in Russian)
- Milovanova A.M., Pushkov A.V., Savost'yanov K.V., Zrobok O.I., Vashurina T.V., Anan' P.V., et al. A study of genetic causes of congenital and infantile nephrotic syndrome in children of Russian Federation. *Nefrologiya i dializ*. 2021; 23(1): 57–72. <https://elibrary.ru/kvqirq> (in Russian)
- Oestreich A.E., Deeg K.H., Hofmann V., Hoyer P.F., eds. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie [Ultrasound Diagnosis in Pediatrics and Pediatric Surgery]*. *Pediatr. Radiol.*

- 2015; 45: 300–1. <https://doi.org/10.1007/s00247-014-3229-0> (in German)
16. Selistre L., De Souza V., Cochat P., Antonello I.C., Hadj-Aissa A., Ranchin B., et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(6): 989–96. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070705>
17. Emma F., Goldstein S.L., Bagga A., Bates C.M. *Rukshana Shroff: Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Springer; 2022.
18. Joung J., Cho H. Etiology and prognosis of nephrocalcinosis according to gestational age in Korean children. *BMC Pediatr.* 2023; 23(1): 451. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04293-7>
19. Bota S., Andrade J.V., Francisco T., Santos R. Nephrocalcinosis in a Portuguese pediatric population. *Port. J. Nephrol. Hypert.* 2019; 33(1): 14–8. <https://doi.org/10.32932/pjnh.2019.04.005>
20. Shavit L., Jaeger P., Unwin R.J. What is nephrocalcinosis? *Kidney Int.* 2015; 88(1): 35–43. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.76>
21. Doğan C.S., Uslu-Gökçeoğlu A., Comak E., Alimoğlu E., Koyun M., Akman S. Renal function and linear growth of children with nephrocalcinosis: a retrospective single-center study. *Turk. J. Pediatr.* 2013; 55(1): 58–62.
22. Ramya K., Krishnamurthy S., Sivamurukan P. Etiological profile of nephrocalcinosis in children from Southern India. *Indian Pediatr.* 2020; 57(5): 415–9.
23. Döven S.S., Tülpar S., Baştuğ F., Yıldırım Z.N.Y., Yılmaz E.K., Çiçek N., et al. A nationwide retrospective study in Turkish children with nephrocalcinosis. *Turk. J. Med. Sci.* 2021; 51(5): 2564–9. <https://doi.org/10.3906/sag-2103-347>
24. Woo H.A., Lee H., Choi Y.H., Min J., Kang H.G., Ahn Y.H., et al. Clinical outcomes of nephrocalcinosis in preschool-age children: association between nephrocalcinosis improvement and long-term kidney function. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1214704. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1214704>
25. Pournasiri Z., Madani A., Ghaemi A., Adl Z., Salehpour S. Long-term effect of nephrocalcinosis on renal function and body growth index in children: a retrospective single center study. *Iran. J. Pediatr.* 2018; 28(4): e22029. <https://doi.org/10.5812/ijp.22029>

Сведения об авторах

Николаева Расита Александровна, врач-педиатр, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, России, <https://orcid.org/0000-0002-5739-574X> E-mail: nikolaevarasita@mail.ru

Мальцева Валентина Владимировна, врач-нефролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2440-4419> E-mail: maltseva.vv@nczd.ru

Ананин Петр Владимирович, к.м.н., врач-нефролог, ст. науч. сотр. лаб. разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X> E-mail: ananin@nczd.ru

Милованова Анастасия Михайловна, к.м.н., врач-нефролог, мл. науч. сотр. лаб. научных основ нефроурологии и репродуктивного здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044> E-mail: milovanova.am@nczd.ru

Вашурина Татьяна Валерьевна, к.м.н., врач-нефролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039> E-mail: vashurina@nczd.ru

Зробок Ольга Исофатовна, к.м.н., врач-нефролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956> E-mail: zrobok@nczd.ru

Цыгина Елена Николаевна, д.м.н., заведующая рентгеновским отделением с ангиографическим кабинетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0336-5449> E-mail: tsygina@nczd.ru

Жанин Илья Сергеевич, к.м.н., ст. науч. сотр. лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379> E-mail: Ilya_zhanin@outlook.com

Пушков Александр Алексеевич, к.б.н., вед. науч. сотр. лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkov.aa@nczd.ru

Савостьянов Кирилл Викторович, д.б.н., начальник Медико-генетического центра, заведующий лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: savostyanov.kv@nczd.ru

Цыгин Алексей Николаевич, д.м.н., проф., заведующий нефрологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313> E-mail: tsygin@nczd.ru

Information about the authors

Rasita A. Nikolaeva, pediatrician, postgraduate student of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5739-574X> E-mail: nikolaevarasita@mail.ru

Valentina V. Maltseva, nephrologist of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2440-4419> E-mail: maltseva.vv@nczd.ru

Petr V. Ananin, MD, PhD, nephrologist, senior researcher at the Laboratory for the development of new technologies for the diagnosis and treatment of childhood diseases of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X> E-mail: ananin@nczd.ru

Anastasiia M. Milovanova, MD, PhD, nephrologist, junior researcher at the Laboratory of scientific fundamentals of nephrology and reproductive health of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044> E-mail: milovanova.am@nczd.ru

Tatyana V. Vashurina, MD, PhD, nephrologist of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039> E-mail: vashurina@nczd.ru

Olga I. Zrobok, MD, PhD, nephrologist of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956> E-mail: zrobok@nczd.ru

Elena N. Tsygina, MD, PhD, DSci., Head of X-ray with angiography room department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0336-5449> E-mail: tsygina@nczd.ru

Ilya S. Zhanin, MD, PhD, senior researcher at the Laboratory of medical genomics of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379> E-mail: Ilya_zhanin@outlook.com

Alexander A. Pushkov, MD, PhD, leading researcher at the Laboratory of medical genomics of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkov.aa@nczd.ru

Kirill V. Savostyanov, MD, PhD, DSci., Head of the Medical and genetic center, Head of the Laboratory of medical genomics of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: savostyanov.kv@nczd.ru

Alexey N. Tsygin, MD, PhD, DSci., professor, Head of Nephrology department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313> E-mail: tsygin@nczd.ru