

Нефрокальциноз у детей

С.В. Папиж, В.В. Длин

Nephrocalcinosis in children

S.V. Papizh, V.V. Dlin

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Приводятся данные о причинах и патогенетических звеньях развития коркового и медуллярного нефрокальциноза. Представлены наиболее часто встречающиеся в клинической практике наследственные и приобретенные состояния, сопровождающиеся развитием нефрокальциноза. Показана необходимость раннего выявления и назначения адекватной терапии, что препятствует прогрессирующему снижению почечных функций.

Ключевые слова: дети, корковый и медуллярный нефрокальциноз, диагностика, лечение.

This paper gives data on the causes and pathogenetic links in the development of cortical and medullary nephrocalcinosis. The most common clinical inherited and acquired conditions that accompany the development of nephrocalcinosis are described. It is shown that there is a need for early detection and adequate therapy, which prevents a progressive decrease in renal functions.

Key words: children, cortical and medullary nephrocalcinosis, diagnosis, treatment.

Нефрокальциноз, входящий в симптомокомплекс гетерогенной группы заболеваний, является одной из актуальных проблем как во взрослой практике, так и в практике педиатров и детских нефрологов. Международных достоверных данных о частоте и распространенности нефрокальциноза в настоящее время не имеется. Однако отмечается увеличение частоты встречаемости данной патологии, что, возможно, связано с широким внедрением в диагностику более чувствительных, неинвазивных методов визуализации. Вопрос о долгосрочных прогнозах для детей, у которых выявляется нефрокальциноз, независимо от первопричины развития данного состояния, стоит очень остро, так как сама патологическая кальцификация вносит огромный вклад в прогрессирующее ухудшение почечных функций. Углубленное понимание патогенетических механизмов развития нефрокальциноза приведет к разработке новых, патогенетически обоснованных и более эффективных методов лечения.

Этиология

Нефрокальциноз (греч. nephros почка + кальциноз) — диффузное отложение солей кальция в интерстиции, клубочках и стенках почечных артериол,

сопровожающееся воспалительно-склеротическими изменениями и почечной недостаточностью. Впервые данное состояние было описано Р. Вирховым как «кальциевые метастазы», а термин «нефрокальциноз» ввели F. Albright и соавт. в 1934 г. при описании отложения солей кальция в паренхиме почек при гиперпаратиреоидите [1].

Нефрокальциноз можно разделить на корковый, который чаще всего является классическим исходом острого тубулярного некроза, и медуллярный, который может быть продолжением коркового нефрокальциноза, но преимущественно развивается самостоятельно и обусловлен рядом метаболических расстройств [2].

Корковый нефрокальциноз встречается реже и охватывает всю почечную паренхиму. Он связан с серьезными дефектами обмена веществ, например, с таким как первичная гипероксалурия, или является конечным этапом хронической почечной недостаточности.

Причиной развития коркового нефрокальциноза служат следующие состояния [3–6]:

- острый кортиконефроз, причинами которого могут быть острое обезвоживание, шок различного генеза, гектическая лихорадка, переливание крови, сепсис, отравление солями тяжелых металлов, укусы змей, гемолитико-уремический синдром;
- хронический гломерулонефрит;
- оксалоз I и II типов;
- синдром Альпорта;
- пиелонефрит у ВИЧ-инфицированных больных;
- хронический пиелонефрит;

© С.В. Папиж, В.В. Длин, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 1:70–77

Адрес для корреспонденции: Папиж Светлана Валентиновна — н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек МНИИ педиатрии и детской хирургии

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам. директора МНИИ педиатрии и детской хирургии, рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

- аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь;
- пузырно-мочеточниковый рефлюкс;
- хроническое отторжение трансплантата;
- серповидно-клеточная анемия;
- недостаточность пиридоксина.

Недостаточность пиридоксина — очень редкая причина коркового нефрокальциноза. Она приводит к дефициту витамин В₆-зависимых ферментов, участвующих в метаболизме ксантина и оксалатов.

Медуллярный нефрокальциноз встречается значительно чаще коркового. Он характеризуется отложением солей кальция преимущественно в области пирамид, развивается при различных нарушениях фосфатно-кальциевого обмена, протекающих с гиперкальциемией и гиперкальциурией. В число таких заболеваний входят состояния, сопровождающиеся поражением костей (остеогенная нефропатия), чрезмерным поступлением кальция в организм, недостаточной экскрецией кальция или патологическим осаждением его в тканях. Медуллярный нефрокальциноз встречается также при врожденных и наследственных заболеваниях почек, когда нарушена деятельность канальцев в регуляции кальций-фосфорного гомеостаза (различные тубулопатии).

Механизмы истинной гиперкальциемии обычно многофакторны, однако большинство состояний с

гиперкальциемией обусловлено следующими факторами: повышенной костной резорбцией, сниженной экскрецией кальция в почечных канальцах, нарушением всасывания кальция в кишечнике (табл. 1).

Злокачественные опухоли вызывают гиперкальциемию, главным образом, за счет продукции гуморальных или местных веществ, которые увеличивают резорбцию кости остеокластами. В настоящее время считают, что прямой остеолит, связанный с опухолью, является редкой причиной гиперкальциемии. Длительная иммобилизация может вызвать гиперкальциемию, когда ей сопутствуют гиперпаратиреоз, малигнизация, молодой возраст, болезнь Педжета или почечная недостаточность.

Молочно-щелочной синдром, ведущий к повышенной почечной реабсорбции или сниженной экскреции кальция, обусловлен одновременным потреблением больших количеств молока, пищевых добавок, содержащих кальций [7, 8], приемом всасывающихся антацидов. Синдром возникает на фоне длительного лечения остеопороза, гастрита или язвенной болезни желудка. Избыточное всасывание кальция приводит к легкой гиперкальциемии, которая в свою очередь увеличивает экскрецию натрия в почках, вызывает дегидратацию и подавляет секрецию паратиреоидного гормона. В результате этого усиливается реабсорбция бикарбоната

Таблица 1. Причины и механизмы повышения уровня сывороточного кальция

Первичный механизм	Причина гиперкальциемии
Повышенная костная резорбция	Гиперпаратиреоз Локальные метастазы Гуморальная гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях Тиреотоксикоз Феохромоцитома Гипервитаминоз А (>50 000 ЕД/сут) Длительная иммобилизация
Повышенная почечная реабсорбция или сниженная секреция	Молочно-щелочной синдром Рабдомиолиз Прием тиазидных диуретиков Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия Почечная недостаточность
Повышенное всасывание в кишечнике	Гипервитаминоз D (>50 000 ЕД/нед) Бериллиоз Кандидоз Эозинофильная гранулема Гистоплазмоз Саркоидоз Силиконовые имплантаты Туберкулез Воспалительные нарушения СПИД Лимфомы
Неустановленный механизм	Випома Болезнь Аддисона Парентеральное питание Прием теофиллина Прием лития карбоната Прием эстрогенов и антиэстрогенов

в почках, что приводит к алкалозу. Алкалоз увеличивает реабсорбцию кальция в почках, следствием чего является умеренная или тяжелая гиперкальциемия.

При остром некрозе скелетных мышц происходит выделение кальция и миоглобина. Миоглобин вызывает почечную недостаточность, которая способствует задержке кальция с развитием гиперкальциемии.

Тиазиды уменьшают внутрисосудистый объем. Это приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, увеличению реабсорбции кальция в проксимальных почечных канальцах с развитием гиперкальциемии. Тиазиды также непосредственно увеличивают реабсорбцию кальция дистальными почечными канальцами и могут усиливать действие паратиреоидного гормона на костную ткань.

В ряде работ показано влияние петлевых диуретиков на формирование нефрокальциноза у недоношенных новорожденных [9]. В частности, установлено непосредственное влияние фуросемида [10—13] на кальцификацию в почках. Имеются сообщения, что не только прием фуросемида является причиной нефрокальциноза у недоношенных новорожденных с низким гестационным возрастом [9, 14—16]. Незрелая почка имеет более развитые (по сравнению с кортикальными нефронами) юкстамедуллярные нефроны, у которых петля Генле значительно длиннее, в связи с чем время пассажа мочи увеличивается. В сочетании с низкой скоростью клубочковой фильтрации (по сравнению

с доношенными новорожденными) это приводит к повышенной агрегации кристаллов. Кроме того, прием высоких доз фосфора, кальция, витамина D, аскорбиновой кислоты [9] также способствует формированию нефрокальциноза как в первые месяцы, так и в последующие годы жизни этих детей.

При гипervитаминозе D, саркоидозе [17, 18], других воспалительных заболеваниях, СПИДе и лимфоме происходит увеличение уровня 1,25-дигидрокси-холекальциферола, что приводит к повышенной реабсорбции кальция в кишечнике и, как следствие, к гиперкальциемии. Интоксикация витамином D может быть результатом длительного употребления больших доз препарата, в 50—100 раз превышающих физиологическую потребность, т. е. 50 000—100 000 ЕД в сутки. Диагноз устанавливают, определяя повышенное содержание в крови 25-гидрокси-холекальциферола.

Гиперкальциурия, как причина развития медуллярного нефрокальциноза, наблюдается при следующих состояниях:

- идиопатическая гипероксалурия [19];
- идиопатическая гиперкальциемия;
- гипотиреоз;
- губчатая почка [20];
- некоторые виды тубулопатий [21—24].

В настоящее время насчитывается большое количество наследственных синдромов, в симптомокомплекс которых входит нефрокальциноз (табл. 2).

Таблица 2. Наследственные синдромы, протекающие с нефрокальцинозом

Заболевание	Тип наследования	Хромосомный локус Характер мутационного повреждения
Оксалоз 1-го типа	АР	2q36-q37, аланинглиоксилат — аминотрансфераза
Оксалоз 2-го типа	АР	L-глицератдегидрогеназа
Дистальный почечный канальцевый метаболический ацидоз 1-го типа	АД	17q21-22, ген SLC4A1, кодирует протеин AE1 CL/CHO3 обменитель
Дистальный почечный канальцевый метаболический ацидоз 1-го типа с глухотой	АР	2q13, ген ATR6B1, кодирует В1 субъединицу Н ⁺ АТФазы
Дистальный почечный канальцевый метаболический ацидоз 1-го типа без глухоты	АР	7q33-34, ATR6NVOA4, кодирует субъединицу Н ⁺ АТФазы
Комбинированный дистальный и проксимальный почечный канальцевый ацидоз 3-го типа с остеопорозом	АР	8q22, мутация гена CA2, кодирует протеин карбоангидразы II
Аутосомно-доминантный ренальный синдром Фанкони	АД	15q15.3
Синдром Лоу	Х-сцепленный, рецессивный	Xq25, ген OCRL-1, дефицит фосфатидилинозитол-4,5 бифосфат-5-фосфатазы в аппарате Гольджи
Семейная гипомagneмизм с гиперкальциурией и нефрокальцинозом	АР	PCLN-1, кодирует парацеллин-1
Синдром Бартера 1-го типа, антенатальный вариант с гиперкальциурией, гиперпростатгландин-Е синдром	АР	15q15-q21, ген SLC12A1, кодирует Na-K-2Cl-котранспортер
Синдром Бартера 2-го типа, антенатальный синдром, гипокальциемический с гиперкальциурией	АР	11q24, KCNJ1, кодирует АТФ-зависимый белок К-канала

Таблица 2. Наследственные синдромы, протекающие с нефрокальцинозом (продолжение)

Заболевание	Тип наследования	Хромосомный локус Характер мутационного повреждения
DENTS синдром	X-сцепленный рецессивный	Хр 11.22., ген CLCH5, кодирует протеин CIC-5 (транспортер хлора)
Глицинурия	АР	Дефект BBM (мембрана щеточной каймы)
Иминоглицинурия (синдром Жозефа)	АР	Дефект BBM (мембрана щеточной каймы)
Цистинурия	АР	Тип A-SLC3A1 хромосома 2 Тип B- SLC7A1 хромосома 19 Тип AB- SLC3A1/ SLC7A1 хромосомы 2 и 19
Цистиноз	АР	Цистинредуктаза
Ксантинурия	АР	Ксантиноксидаза
Алкаптонурия	АР	Гомогентизиноксидаза
Псевдогипопаратиреоз (остеодистрофия Олбрайта)	Генетически гетерогенная форма	G-альфа регуляторный белок
Цистатионинурия	АР	Апофермент цистатионазы
Гипофосфатазия	Гетерогенная группа	Щелочная фосфатаза
Синдром Альпорта	X-сцепленный, доминантный, АР, АД	Xq22 альфа 5 цепь коллагена IV
Синдром Беквита—Видеманна	АД	11p15 (локус RvDMR1, CDKN1C)
Нефролитиаз 1-го типа	X-сцепленное	CLCH5
Нефролитиаз 2-го типа	X-сцепленное	Xq 26.1
Вильямса синдром («лица эльфа» синдром)	АД	Del 7q
Вильсона—Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация)	АР	13q14-q21 церулоплазмин
Диарея хлоридная врожденная (алкалоз с диареей)	АР	7q22-q31.1
Лепрачаунизм	АР	19q13.3-p13.2 рецептор инсулина
Хондрэктодермальная дисплазия (Эллиса—Ван-Кревельда синдром)	АР	4p16
Швахмана синдром (метафизарная хондродисплазия)	АР	20q11.2
Гликогеноз 1-го типа (болезнь Гирке)	АР	Глюкозо-6-фосфатаза

Примечание. АР — аутосомно-рецессивный; АД — аутосомно-доминантный.

Патогенез и патоморфология

Выделяют три стадии развития нефрокальциноза.

Первая стадия — так называемый «химический нефрокальциноз», или гиперкальциемическая нефропатия, когда имеет место увеличение содержания сывороточного кальция, но нет данных об отложении его в почечной интерстиции. На этом этапе основное патологическое воздействие оказывается на дистальный отдел нефрона, восходящую часть петли Генле и собирательные трубочки, что проявляется снижением концентрационной функции почек и повышением устойчивости к вазопрессину [25].

Вторая стадия носит название «микроскопический нефрокальциноз». В эту стадию усиленный приток кальция к почкам сопровождается накоплением его внутри клеток почечного эпителия. Когда концентрация внутриклеточного кальция достигает

определенного предела, наступает дистрофия клеток, отложения кальция перемещаются в интерстициальное пространство или в просвет канальцев [26]. Формирующиеся при этом цилиндры закупоривают канальцы, что приводит их к дилатации и атрофии. Солевые депозиты в интерстиции вызывают лимфопролиферативную реакцию с последующим нефросклерозом.

Третья стадия — «макроскопический нефрокальциноз». На данной стадии нефрокальциноз обнаруживается при помощи различных визуализирующих методов — ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, обзорной рентгенографии органов брюшной полости. При этом отложение кальцинатов могут выявляться и в корковой, и в медуллярной зоне.

При корковом нефрокальцинозе кальций откла-

дывается одновременно в проксимальном и дистальном отделе нефрона, обызвествление может быть пятнистым или сливающимся. В случае острого кортиконекроза отложение кальция в корковом слое почек может начаться уже через 30 дней [27]. Патогенез острого кортиконекроза связан с сочетанием корковой ишемии (из-за спазма мелких кровеносных сосудов), токсического повреждения клубочкового эпителия и первичного внутрисосудистого тромбоза из-за чрезмерного освобождения тромбопластина.

При мозговом нефрокальцинозе вначале поражается проксимальный отдел нефрона. Дистальный отдел и клубочек вовлекаются в процесс позднее. При этом обызвествление наблюдается в области каждой пирамиды.

По характеру и месту расположения кальцификатов установить причину бывает достаточно сложно, кроме нескольких состояний — таких как папиллярный некроз при анальгетической нефропатии [20, 28] (весь сосочек кальцифицирован) и губчатая почка (неравномерное распределение интенсивных участков обызвествления в области пирамид). При гломерулонефрите обызвествление обычно носит перигломерулярный характер, без поражения клубочка.

При рассмотрении макропрепарата на поверхности среза определяются камни в чашечно-лоханочной системе и линейные белые полосы и пятна.

Клинические проявления

Клиническая картина определяется, в первую очередь, признаками основного заболевания [29]. Сам нефрокальциноз в большинстве случаев протекает бессимптомно и выявляется как случайная находка при проведении ультразвукового исследования или рентгенографии органов брюшной полости. При легкой степени гиперкальциемии (<2,9 ммоль/л) клинические симптомы обычно отсутствуют. Умеренная или тяжелая степень гиперкальциемии чаще проявляется теми или иными клиническими признаками. Появляются симптомы со стороны центральной нервной системы (сонливость, ступор, кома, изменения психического статуса, психоз), желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, запор, язвенная болезнь желудка с повышенной кислотностью), почек (полиурия, почечнокаменная болезнь), костно-мышечной (артралгии, миалгии, слабость) и сосудистой систем (артериальная гипертензия). Классическим изменением ЭКГ, связанным с гиперкальциемией, является короткий интервал $Q-T$. Иногда тяжелая гиперкальциемия вызывает аритмии, депрессию сегмента ST , прекращение активности синусового узла и нарушение атриовентрикулярной проводимости. Протеинурия обычно носит негломерулярный характер и составляет менее 500 мг/л.

Широкий диапазон клинических проявлений наблюдается при мозговом нефрокальцинозе, в час-

тности: боли в поясничной области (связанные с прохождением почечных конкрементов по мочевым путям), гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия. В связи с имеющимися электролитными нарушениями выявляются изменения на ЭКГ в виде удлинения или укорочения интервала $Q-T$.

Артериальная гипертензия связана с гиперкальциемией, которая увеличивает периферическую вазоконстрикцию малых артерий и продукцию катехоламинов. Артериальная гипертензия, как и хроническая почечная недостаточность, развивается значительно позднее и сроки их появления определяются течением основного заболевания. Острая почечная недостаточность развивается крайне редко.

Диагностика

Диагностический поиск причин, приводящих к развитию нефрокальциноза, включает в себя исследование уровня сывороточного кальция, фосфора, альбумина.

Определение уровня сывороточного кальция необходимо для уточнения ассоциации нефрокальциноза и гиперкальциемии/нормокальциемии. В плазме крови кальций содержится в свободном (ионизированном) и связанном с белками и комплексирующими анионами (цитрат, фосфат) состоянии. Содержание ионизированного кальция регулируется в узком диапазоне колебаний и составляет от 0,98 до 1,13 ммоль/л (физиологическая константа). Даже незначительное повышение уровня ионизированного кальция в крови приводит к функциональным изменениям миокарда (укорочение интервала ST) и патологической кальцификации стенок сосудов и тканей организма. Уровень общего кальция в плазме крови у здоровых детей составляет 2,2—2,8 ммоль/л. В случае изменения концентрации связывающих кальций факторов (наиболее часто альбумина) и pH крови меняется и уровень общего кальция. В связи с этим необходимо при оценке концентрации кальция учитывать уровень альбумина в крови. Для пересчета истинного содержания кальция в зависимости от концентрации альбумина (г/л) имеется формула [30]:

$$Ca \text{ (корригированный)} = Ca \text{ (измеренный)} + 0,02 \times (40 - \text{альбумин}).$$

Исследование кислотно-основного равновесия крови необходимо для уточнения сдвигов в сторону ацидоза/алкалоза и показателя pH крови, так как в случаях отклонения pH крови от нормальных значений для определения концентрации общего Са также требуется пересчет по формуле:

$$Ca \text{ (корригированный)} = Ca \text{ (измеренный)} + 0,05 \times (7,40 - pH \text{ актуальный}).$$

Уровень электролитов крови необходимо исследовать для дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с нарушением электролитного фона и нефрокальцинозом. Например, гиперкали-

емия наблюдается при дистальном почечном тубулярном ацидозе, синдроме Бартера, синдроме Лидлла, первичном гиперальдостеронизме.

Паратиреоидный гормон осуществляет нейроэндокринную регуляцию кальций-фосфорного обмена [30]. Снижение концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови служит пусковым механизмом для повышения секреции паратгормона, который в свою очередь усиливает реабсорбцию кальция в почечных канальцах, увеличивая его поступление в кровь. Другим механизмом увеличения концентрации ионизированного кальция является резорбция костной ткани при повышенной секреции паратгормона, что требует проведения у таких больных денситометрии для выявления признаков остеопороза. Необходимо напомнить, что ионы кальция находятся в постоянном эквимольном соотношении с анионами фосфатов, так что увеличение содержания фосфатов крови снижает уровень кальция и тем самым стимулирует повышенный синтез паратгормона. Стремясь вернуть нарушенное равновесие, паратгормон подавляет обратное всасывание фосфатов и аминокислот (как доноров ионов водорода) в почечных канальцах, результатом чего служат гиперфосфатурия и гипофосфатемия, гипераминоацидурия.

Антагонистом паратгормона является кальцитонин [31], который снижает уровень ионизированного кальция за счет усиления процессов минерализации костной ткани и повышения почечной экскреции кальция, что в свою очередь может привести к гиперкальциурии.

Исследование уровня гормонов щитовидной железы необходимо для выявления ее гиперфункции. При гипертиреозе наблюдается гиперкальциемия и гиперкальциурия, что в свою очередь связано как с усилением фильтрации кальция, так и с уменьшением его канальцевой реабсорбции.

Необходимо осуществлять мониторинг за суточной экскрецией кальция, фосфатов, цитрата, оксалатов, оксипролина и магния. Важным является контроль за суточной экскрецией белка (для исключения нефротического синдрома) и клиренсом эндогенного креатинина.

Гипоцитратурия, по разным данным, в 50% случаев приводит к кальциевому нефролитиазу у пациентов с нормальной суточной экскрецией кальция. Идиопатическая гипоцитратурия является первичной, но не единственной причиной гипоцитратурии. Вторичные причины низкого содержания цитрата более распространены и включают метаболический ацидоз, гипокалиемию, прием тиазидных диуретиков, ингибиторов карбоангидразы, дефицит магния, почечно-канальцевый ацидоз и диарею. Цитрат свободно фильтруется клубочками почек, и 75% его реабсорбируется проксимальными извитыми канальцами. Экскреция цитрата небольшая. Большинство вторичных причин приводит к уменьшению выделения цитрата

с мочой путем усиления реабсорбции в проксимальных почечных канальцах.

У детей с нефрокальцинозом для исключения инфекции мочевой системы необходимо в динамике исследовать общий и количественный анализы мочи, посевы мочи на стерильность.

Для диагностики нефрокальциноза ведущим методом является ультразвуковое исследование почек. Ультразвуковые признаки мозгового нефрокальциноза делятся на три стадии: I — гиперэхогенность пирамидок; II — «белые гирлянды», тотальная гиперэхогенность пирамидок; III — наличие акустической тени.

В случае коркового нефрокальциноза выделяют три ультразвуковых типа [32–34]. При первом типе определяется тонкая полоса кальцификации. Второй тип характеризуется наличием двух тонких параллельных гиперэхогенных дорожек (так называемые «трамвайные линии»). Третий тип является наименее распространенной формой: пятнистая кальцификация со случайным распределением в почечной коре. Однако ни один из представленных типов не является патогномоничным для какой-либо из причин развития нефрокальциноза.

Обзорная рентгенография почек позволяет выявить запущенные случаи со значительным обызвествлением почечных пирамид.

Компьютерно-томографическое сканирование [32, 35, 36] является наиболее эффективным в обнаружении участков обызвествления и может помочь в дифференцировке мозгового и коркового нефрокальциноза.

Магнитно-резонансная томография не является эффективным инструментом для установления диагноза. В первую очередь должны быть использованы упомянутые выше менее дорогостоящие альтернативные методы.

Пункционная биопсия почечной ткани проводится в случае необходимости уточнения причины нефрокальциноза.

Лечение

Лечение нефрокальциноза является очень сложной задачей, что обусловлено большим количеством причин его формирования и различающимися основными механизмами развития гиперкальциемии. Основовоплагающие принципы терапии — устранение выявленных причин нефрокальциноза и нарушений кальций-фосфорного гомеостаза.

При умеренно выраженной гиперкальциемии можно ожидать положительного эффекта от увеличения водной нагрузки, ограничения продуктов, содержащих большое количество кальция (молоко, молочные продукты, за исключением сметаны, брокколи, цветная капуста, горох, бобы, миндаль, семена подсолнечника, грейпфрут). При тяжелой гиперкальциемии необходимо комбинированное лечение с использованием лекарственных средств, снижающих

уровень кальция в крови (табл. 3). Следует назначать минимальные дозы лекарственных препаратов, с помощью которых удастся достичь оптимального уровня кальция в сыворотке крови.

У всех больных с гиперкальциемией наблюдается обезвоживание, в связи с чем требуется проведение регидратации путем введения гидрокарбоната натрия или цитрата натрия при ацидозе и хлорида натрия при алкалозе. Вслед за этим часто назначают фуросемид. Возможно использование цитратных смесей (натрия, калия, магния цитрат) для улучшения растворимости солей кальция.

При оксалоэзисе 1-го типа показано назначение больших доз пиридоксина (до 400 мг/сут в течение 1—3 мес) с целью снижения гиперпродукции оксалатов. Назначение препаратов магния (окись магния, магнерот, «натурал калм») необходимо как в случае нарушения оксалатно-кальциевого обмена, так и при семейной магнийтеряющей нефропатии [37]. Бисфосфонаты и кальцитонин (внутривенно, внутримышечно 5—10 мг/кг в 1 или 2 приема) используются для коррекции выраженной гиперкальциемии и снижают резорбцию костной ткани. Причем эффект от терапии кальцитонином будет тем более выраженным, чем выше уровень сывороточного кальция. Современные препараты бисфосфонатов — этидронат и памидронат — плохо всасываются и оказывают действие только при внутривенном введении. Памидронат является самым эффективным антирезорбтивным лекарственным препаратом, назначается взрослым и детям старше 14 лет, доза определяется в зависимости от концентрации кальция в крови

(0,015—0,03 г при концентрации менее 3 ммоль/л; 0,03—0,06 г при концентрации 3—3,5 ммоль/л; 0,08 г при концентрации 3,5—4 ммоль/л).

Особое внимание уделяется лечению пиелонефрита, способствующего прогрессированию почечной недостаточности у детей с нефрокальцинозом. В этих случаях могут использоваться более длительные курсы антибактериальной терапии. Нередко применяется длительное профилактическое лечение уросептиками.

Хирургическое вмешательство возможно в случае острой окклюзии мочевыводящих путей камнями при сочетании нефрокальциноза с нефролитиазом. Чрескожная литотрипсия должна проводиться с особой осторожностью, так как возможно повреждение паренхимы из-за отложения кальцинатов в паренхиме почек.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные о причинах и патогенезе развития нефрокальциноза указывают на гетерогенную группу заболеваний, сопровождающихся развитием этого состояния. Учитывая зачастую прогрессирующее течение основного заболевания, в том числе со снижением почечных функций, необходимо раннее выявление нефрокальциноза как самостоятельного фактора, приводящего к хронической почечной недостаточности. Необходимо своевременное назначение терапии, препятствующей прогрессированию как основного заболевания, так и нефрокальциноза. Дальнейший поиск причин и патогенетических звеньев развития различных форм нефрокальциноза необходим для установления новых возможностей коррекции данной патологии.

Таблица 3. Механизм действия препаратов для лечения гиперкальциемии

Препарат	Механизм действия
Физиологический раствор	Разведение кальция в сыворотке путем увеличения объема и увеличение выведения кальция с мочой
Фуросемид	Нарушает реабсорбцию кальция в петле Генле и стимулирует повышенное выделение его с мочой
Кальцитонин	Связывается с рецепторами на остеокластах, подавляя остеокластическую активность; основной эффект — снижение костной резорбции. Также снижает почечную реабсорбцию кальция
Глюкокортикоиды	Механизм не совсем ясен; есть основания предполагать антагонизм с витамином D, в связи с чем снижается всасывание и реабсорбция кальция
Бисфосфонаты	Нарушают дифференцировку остеокластов, созревание, подвижность, прикрепление (к костной поверхности); встраиваются в костный матрикс, вызывая резистентность матрикса к гидролизу; итоговым эффектом является снижение костной резорбции и уменьшение поступления кальция в кровь
Пликамицин	Ингибирует синтез РНК и является цитотоксичным по отношению к остеокластам, тем самым снижая костную резорбцию и уменьшая избыточное поступление кальция в кровь
Фосфор	Нарушает остеокластическую костную резорбцию и почечный синтез 1,25-дигидрокси-холекальциферола; снижает всасывание кальция в кишечнике; увеличивает значение показателя кальций×фосфор и преципитирует с кальцием в костной ткани, кровеносных сосудах и мягких тканях
Этилендиаминтетрауксусная кислота	Образует хелатные связи с катионами кальция, с последующим выделением через почки

ЛИТЕРАТУРА

1. Albright F., Baird P.C., Cope O., Bloomberg E. Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. // *Am. J. Med. Sci.* 1934. Vol. 187. № 1. P. 49–65.
2. Balogun R.A., Adams N.D., Palmisano J. et al. Focal segmental glomerulosclerosis, proteinuria and nephrocalcinosis associated with renal tubular acidosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. № 2. P. 308–310.
3. Wrong O. Nephrocalcinosis. /In: Cameron S, ed. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press, 1998. P. 1380–1381.
4. Arons W.L., Christensen W.R., Sosman M.C. Nephrocalcinosis visible by X-ray associated with chronic glomerulonephritis // *Ann. Intern. Med.* 1955. Vol. 42. P. 260–282.
5. Cremin B., Wiggelinkhuizen J., Bonnici F. Nephrocalcinosis in children // *Br. J. Radiol.* 1982. Vol. 55. P. 413–418.
6. Harris L., Cohen E., Kassner G., Haller J.O. Nephrocalcinosis in chronic glomerulonephritis: report of the youngest patient // *Urol. Radiol.* 1980. № 2. P. 51–52.
7. Abreo K., Adlakha A., Kilpatrick S. et al. The milk-alkali syndrome. A reversible form of acute renal failure // *Arch. Intern. Med.* 1993. Vol. 153. № 8. P. 1005–1010.
8. Beall D.P., Scofield R.H. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia // *Medicine (Baltimore)*. 1995. Vol. 74. № 2. P. 89–96.
9. Schell-Feith E.A., Kist-van Holthe J.E., Conneman N. et al. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: Association of nutritional intake and urinary parameters // *Kidney International*. 2000. Vol. 58. P. 2102–2110.
10. Campfield T., Braden G., Flynn Valone P., Powell S. Effect of diuretics on urinary oxalate, calcium, and sodium excretion in very low birth weight infants // *Pediatrics*. 1997. Vol. 99. P. 814–818.
11. Rose B.D. Clinical use of diuretics. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York, 1994. P. 418–446.
12. Vileis R.A. Furosemide effect on mineral status of parenterally nourished premature neonates with chronic lung disease // *Pediatrics*. 1990. Vol. 85. P. 316–322.
13. Saarela T., Lanning P., Koivisto M., Paavilainen T. Nephrocalcinosis in full-term infants receiving furosemide treatment for congestive heart failure: A study of the incidence and 2-year follow up // *J. Pediatr.* 1999. Vol. 158. P. 668–672.
14. Short A., Cooke R.W. The incidence of renal calcification in preterm infants // *Dis. Child.* 1991. Vol. 66. P. 412–417.
15. Toffolo A., Trevisanuto D., Meneghetti S. et al. Non-furosemide-related renal calcifications in premature infants with bronchopulmonary dysplasia // *Acta Paediatr. Jpn.* 1997. Vol. 139. № 4. P. 433–436.
16. Berard E., Dageville C., Bekri S. et al. Nephrocalcinosis and prematurity: Importance of urate and oxalate excretion // *Nephron*. 1995. Vol. 69. P. 237–241.
17. Scarpelli D.G., Tremblay G., Pearce A.G. A comparative cytochemical and cytologic study of vitamin D induced nephrocalcinosis // *Am. J. Pathol.* 1960. Vol. 36. P. 331–353.
18. Gobel U., Kettritz R., Schneider W. et al. The protean face of renal sarcoidosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. № 3. P. 616–623.
19. Frick K.K., Bushinsky D.A. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 4. P. 1082–1095.
20. Gambaro G., Feltrin G.P., Lupo C. et al. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): a Padua Medical School discovery in the 1930s // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. № 4. P. 663–670.
21. Karet F.E. Inherited distal renal tubular acidosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 8. P. 2178–2184.
22. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Л., 1989. 257 с.
23. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология. Ст-Петербург: СОТИС, 1997. С. 233–260.
24. Strisciuglio P., Hu P.Y., Lim E.J. et al. Clinical and molecular heterogeneity in carbonic anhydrase II deficiency and prenatal diagnosis in an Italian family // *J. Pediatr.* 1998. Vol. 132. P. 717–720.
25. Sands J.M., Naruse M., Baum M. et al. Apical extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor regulates vasopressin-elicited water permeability in rat kidney inner medullary collecting duct // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. № 6. P. 1399–1405.
26. Evan A.P., Lingeman J., Coe F. et al. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 8. P. 795–801.
27. Oguzkurt L., Karabulut N., Haliloglu M. et al. Medullary nephrocalcinosis associated with vesicoureteral reflux // *J. Radiol.* 1997. Vol. 70. P. 850–851.
28. Sanderson P.H. Functional aspects of renal calcification in rats // *Clin. Sci. (Lond)*. 1959. Vol. 18. № 1. P. 67–79.
29. Длин В.В., Османов И.М., Юрueva Э.А., Новиков П.В. Дизметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. М.: Оверлей, 2005. С. 134–137.
30. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М.: Триада-Х, 2006. С. 15–22.
31. Булатов А.А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М., 1976. С. 126–144.
32. Manz F., Jaschke W., Van Kaick G. et al. Nephrocalcinosis in radiographs, computed tomography, sonography and histology // *Pediatr. Radiol.* 1980. Vol. 9. P. 19–26.
33. Banner M.P. Nephrocalcinosis / In: H.M. Pollack, ed. *Clinical Urography*. WB Saunders Company, 1990. P. 1768–1769.
34. Schepens D., Verswijve G., Kuypers D., Vanrenterghem Y. Renal cortical nephrocalcinosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. P. 1080–1082.
35. Fuster D. Pathophysiology and diagnosis of nephrocalcinosis // *Ther. Umsch.* 2007. Vol. 64. № 5. P. 287–290.
36. Igarashi T., Hayakawa H., Shiraga H. et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom // *Nephron*. 1995. Vol. 69. № 3. P. 242–247.
37. Новиков П.В., Длин В.В., Османов И.М. Диагностика и лечение нефрокальциноза у детей // *Вестн. педиатрич. фармакол. и нутрициол.* 2006. № 3. С. 38–41.

Поступила 06.09.09