

Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом

С.В. Мальцев, Т.В. Михайлова, С.С. Винокурова

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия

Reduced bone mineral density in children with hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis

C.V. Maltsev, T.V. Mikhailova, S.S. Vinokurova

Kazan state medical Academy, Kazan, Russia

Представлены результаты обследования 105 детей в возрасте 1–16 лет, у 22 из них диагностирован нефрокальциноз, у 11 — нефролитиаз на фоне гиперкальциурии, у 23 наблюдалась гиперкальциурия без образования конкрементов и кальцинатов в органах мочевой системы; 49 детей страдали хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом. У детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом снижение минеральной плотности кости наблюдалось у 45% детей, при хроническом обструктивно-дисметаболическом пиелонефрите остеопения была выявлена у 51% больных. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией повышало риск развития переломов. Переломы костей в анамнезе имели 1/3 детей с остеопенией, двух- и трехкратные переломы наблюдались в 3 раза чаще, чем у детей группы сравнения. Увеличение в сыворотке крови содержания костного изофермента щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы отражало равную степень выраженности как процессов костной резорбции, так и костеобразования у детей с гиперкальциурией. У больных хроническим пиелонефритом с выраженной остеопенией наблюдалось усиление процессов костной резорбции по отношению к костеобразованию.

Ключевые слова: дети, гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, пиелонефрит, снижение минеральной плотности кости.

Для цитирования: Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Винокурова С.С. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 160–165. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–160–165

The article presents the results of an examination of 105 children aged 1 to 16 years, 22 of them are diagnosed with nephrocalcinosis, 11 stone in the urinary system amid hypercalciuria, 23 hypercalciuria was observed without the formation of concretions in the urinary system, 49 children with chronic pyelonephritis. In children with hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis decreased bone mineral density was observed in 45% of cases, in children with chronic pyelonephritis osteopenia was found in half of the patients (51%). Reduced bone mineral density in children with hypercalciuria increased risk of fractures. In patients with osteopenia two-and three-multiples fractures were observed in 3 times more than the comparison group. Increase both of alkaline phosphatase and acidic phosphatase showed activation of bone metabolism, and proportionality of their activation determined state of bone mineral density. Patients with chronic pyelonephritis with severe osteopenia observed prepotency of processes of bone resorption relative to bone formation.

Keywords: children, hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, low bone mineral density.

For citation: Maltsev C.V., Mikhailova T.V., Vinokurova S.S. Reduced bone mineral density in children with hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 160–165 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–160–165

В последние годы возрос интерес к проблеме снижения минеральной плотности костной ткани в связи с большой распространенностью и социальной значимостью этого патологического состояния. Данные литературы свидетельствуют о нередком развитии и прогрессировании костных изменений у больных с рецидивирующим нефролитиазом и гиперкальциурией еще до стадии почечной недостаточности [1–13]. Распространенность нефролитиаза у детей по России составляет (на 100 000 населения) около 19–20, тогда как у подростков — 80–82, а у взрослых 450–460 [7]. По результатам исследований поражение костного скелета в той

или иной степени наблюдалось более чем у половины пациентов с нефролитиазом (64%), в большей степени при фосфатно-кальциевом [11]. Выявлено снижение средней минеральной плотности костной ткани на 5–15% у больных мочекаменной болезнью с гиперкальциурией по сравнению с пациентами без гиперкальциурии. Причем потеря костной ткани увеличивалась, если пациенты находились на диете с ограничением кальция [12, 13].

Гиперкальциурия, гипероксалурия и гипоцитратурия считаются наиболее важными факторами риска мочекаменной болезни и нефрокальциноза. При мочекаменной болезни из всех нарушений состава мочи чаще всего отмечается гиперкальциурия — у 40–50% больных, при образовании кальциевых конкрементов — у 50–70%. Преобладание кальциевых камней подтверждено как отдельными наблюдениями, так и широкими клиническими испытаниями [7, 14, 15].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Мальцев Станислав Викторович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Михайлова Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент той же кафедры Винокурова Светлана Семеновна — лаборант той же кафедры 420012 Казань, ул. Бултерова, д. 36

Идиопатической (первичной) гиперкальциурией принято считать повышенную экскрецию кальция с мочой на фоне нормокальциемии при отсутствии видимых причин. Предполагается гетерогенность наследования и многофакторность развития идиопатической гиперкальциурии. В качестве этиологических и патогенетических факторов рассматриваются нарушения метаболизма витамина D, изменение чувствительности рецепторов к кальцитриолу [16], мутации гена кальциевого рецептора, приводящие к активации рецепторного белка [17], нарушение процессов реабсорбции кальция в канальцах почек [18, 19].

Пристальное внимание уделено изучению механизмов снижения минеральной плотности костной ткани при рецидивирующем нефролитиазе. Остеопения рассматривается как следствие идиопатической гиперкальциурии и недостаточного потребления кальция с пищей. Установлена ассоциация полиморфизма rs219780 гена почечного белка плотных контактов клаудина-14 (*CLDN14*) с развитием мочекаменной болезни и снижением минеральной плотности костной ткани в области позвоночника и бедра, что повышало риск развития переломов [18]. Уменьшение минеральной плотности костной ткани являлось следствием активизации процессов костной резорбции, опосредованных повышением уровня паратиреоидного гормона. Авторы подчеркивают роль низкокальциевой диеты в генезе потери костной массы вследствие отрицательного кальциевого баланса [12, 13, 18]. Следует иметь в виду, что на экскрецию кальция влияет не только его потребление, но и потребление других нутриентов, таких как животный белок, натрий, оксалаты и калий. Высокое потребление белка животного происхождения вызывает гиперурикозурию вследствие перегрузки пуринами, гипероксалурию вследствие повышения синтеза оксалатов. Умеренное острое ограничение белка снижает содержание в моче оксалата, фосфата, гидроксипролина, кальция и мочевой кислоты и повышает экскрецию цитрата. Многими исследователями показано, что высокое потребление в пищу натрия хлорида приводит к повышению экскреции кальция с мочой, увеличение натрия в пище на каждые 100 ммоль повышает экскрецию кальция с мочой на 25 мг [14, 15].

Поиск терапевтических подходов к лечению гиперкальциурии показал эффективность тиазидных диуретиков в снижении содержания кальция в моче. Проведенные исследования продемонстрировали снижение частоты рецидивов нефролитиаза и увеличение минеральной плотности кости на фоне применения комбинированной терапии тиазидами и цитратом калия [14, 15, 20]. Научные исследования последних лет, проведенные у взрослых пациентов, подтвердили эффективность терапии бисфосфонатами, а также комбинированной терапии бисфосфонатами и тиазидами в виде снижения почечной экскреции кальция и увеличения минеральной плотности

костной ткани у пациентов с нефролитиазом и остеопорозом [20, 21].

Таким образом, проблема поражения костной системы у больных с нефролитиазом представляется недостаточно изученной. В частности, неясными остаются механизмы, лежащие в основе нарушения минерализации кости при мочекаменной болезни, недостаточно разработаны вопросы медикаментозного лечения пациентов, страдающих метаболическими поражениями костного скелета на фоне нефролитиаза, а также вопросы метафилактики камнеобразования с позиции влияния на костный метаболизм.

Цель настоящего исследования: определение частоты и факторов риска снижения минеральной плотности кости у детей с нефролитиазом и нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии у детей с хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом; изучение влияния характера и выраженности обменных нарушений, хронического воспалительного процесса в почках на минерализацию костной ткани и костный метаболизм для своевременной профилактики и лечения остеопении и метафилактики камнеобразования.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 105 (46 мальчиков и 59 девочек) детей в возрасте от 1 года до 16 лет. У 22 детей диагностирован нефрокальциноз, у 11 — нефролитиаз на фоне гиперкальциурии, у 23 наблюдалась гиперкальциурия без образования конкрементов и кальцинатов в органах мочевой системы; девочек в этой группе было 25 (44,6%), мальчиков 31 (55,4%). У 49 детей — 34 (69%) девочек и 15 (31%) мальчиков — диагностирован хронический обструктивно-дисметаболический пиелонефрит. Из основной группы исключались пациенты с вторичной гиперкальциурией, наследственными заболеваниями обмена веществ и наследственными тубулопатиями. Больные обследованы в доазотемическую стадию снижения функций почек.

Комплексное обследование включало анализ жалоб, анамнеза, объективный осмотр с измерением антропометрических показателей и оценкой гармоничности физического развития, определение симптомов соединительнотканной дисплазии, костной патологии, тесты на гипермобильность суставов. С целью более детального изучения белково-энергетического статуса у детей была проведена оценка индекса массы тела, кожно-жировой складки, окружностей плеча, бедра, жировой масса тела, тощей массы тела. Для выявления факторов риска развития остеопении проводилось анкетирование пациентов. Изучение суточного потребления кальция с продуктами питания проводилось по данным анкетно-опросного метода и таблицам химического состава пищевых продуктов [22, 23].

Для исследования минеральной плотности кости нами был использован метод количественной ультразвуковой сонометрии прибором Omnisense-7000 в двух точках — лучевой и большеберцовой кости и метод рентгеновской денситометрии (DEXA) прибором DTX-200, зона исследования — дистальный отдел предплечья. Приборы имеют педиатрическую программу и по техническим характеристикам подходят для исследования у детей различных возрастных групп. Минеральная плотность кости оценивалась несколькими абсолютными и относительными показателями: BMC (Bone mineral content) — содержание минерала кости (в г), BMD (Bone mineral density) — содержание минерала на 1 см² костной ткани (г/см²). Содержание минерала кости оценивали по Z-критерию (Z-score) в величинах стандартного отклонения (SD) от возрастной нормы: нормальная минеральная плотность кости при Z-score более -1 SD; снижение (остеопения) — при Z-score менее -1 SD, выраженная остеопения — при снижении Z-score менее -2,5 SD.

Уровень костного метаболизма оценивался по активности маркеров костеобразования и костной резорбции крови: общей щелочной фосфатазы и костного изофермента щелочной фосфатазы, тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ), содержанию кальция, фосфатов в крови, суточной экскреции кальция и фосфатов с мочой.

С целью исключения вторичной гиперкальциемии определялся уровень паратгормона в крови, кислотно-щелочное состояние крови. Характер дисметаболических нарушений уточнялся по характеру кристаллурии, почечному клиренсу и экскреции кальция, фосфатов, калия, натрия, суточной экскреции оксалатов и мочевой кислоты, аммиака, титруемой кислотности мочи, уровню урикемии. Парциальные функции почек оценивались по величине клубочковой фильтрации, суточной экскреции кальция, фосфатов, аминокислот, аммиака, пробе Зимницкого. Определение биохимических параметров осуществляли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter Synchron CX 5 PRO.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения MS Excel 2010.

Результаты и обсуждение

На основании данных анамнеза и клинического обследования выделены основные факторы риска, способствующие формированию нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциемией:

1. Наследственная отягощенность по обменным заболеваниям: уролитиазу — у 18 (54,5%) детей, желчнокаменной болезни — у 9 (27,3%), заболеваниям щитовидной железы — у 9 (27,3%), сахарному диабету — у 9 (27,3%).
2. Патология перинатального периода: гестоз — у 18

(54,5%), угроза прерывания — у 12 (36,4%), анемия во время беременности — у 15 (45,5%), синдром дыхательных расстройств у новорожденного — у 12 (36,4%).

3. Искусственное вскармливание — у 21 (63,6%) ребенка с ранним введением в рацион неадаптированных молочных продуктов — у 12 (36,4%).
4. Заболевания желудочно-кишечного тракта — у 30 (90,9%).
5. Синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии. Повышенный уровень (более 6) стигм дизэмбриогенеза — у 33 (100%).
6. Дефицит массы тела I–II степени — у 13 (39,4%).

Средний уровень экскреции ($p < 0,001$), клиренса ($p < 0,01$) и экскретируемой фракции ($p < 0,05$) кальция был достоверно выше у детей с гиперкальциемией по сравнению с контрольной группой, при нормальной концентрации кальция в крови (см. рисунок).

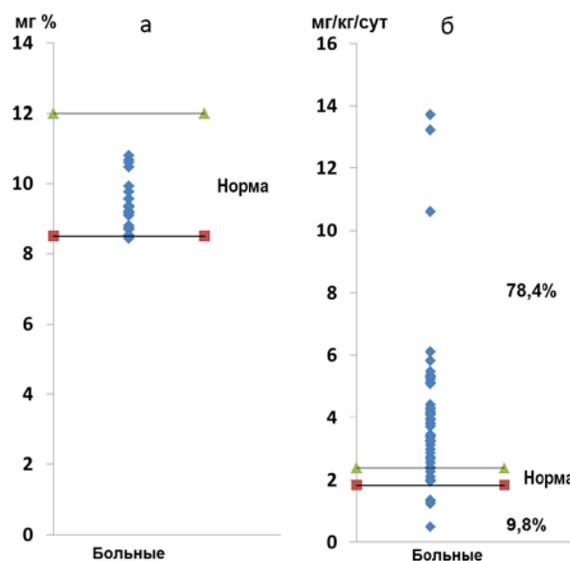


Рисунок. Распределение пациентов с гиперкальциемией в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови (а) и моче (б).

При исследовании минеральной плотности кости у детей с гиперкальциемией, нефролитиазом и нефрокальцинозом остеопения наблюдалась у 25 (45%) детей: у 16 (52%) мальчиков и 9 (36%) девочек, причем у 9 (16%) пациентов она была выраженной (табл. 1). В группе пациентов с хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом снижение минеральной плотности кости обнаружено у 25 (51%): детей, у 17 (50%) девочек и 8 (53,3%) мальчиков. Снижение BMC до значений менее -2,5 SD отмечено у 9 (18,4%) пациентов (см. табл. 1). Остеопения выявлялась в 2 раза чаще у детей с давностью заболевания больше 5 лет с частотой рецидивов более 2 раз в год — у 33 (67%) и 15 (31%) детей соответственно; у 13 (26,5%) больных наблюдались нарушения функций почек по тубулярному типу.

Все обследованные были разделены нами на три

Таблица 1. Минеральная плотность кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом/нефрокальцинозом и хроническим пиелонефритом, абс. (%)

Нозологические формы	Пол	BMC	
		Z-score от -1 до -2,5 SD	Z-score менее -2,5 SD
Гиперкальциурия, нефролитиаз/нефрокальциноз	Мальчики	9 (29)	7 (22,6)
	Девочки	7 (28)	2 (8)
Хронический обструктивно-дисметаболический пиелонефрит	Мальчики	5 (33,3)	3 (20)
	Девочки	11 (32,4)	6 (17,6)

группы в зависимости от значения показателей минеральной плотности кости. В 1-ю группу были включены дети с остеопенией по Z-критерию от -1 до -2,5 SD, во 2-ю группу — пациенты с выраженной остеопенией по Z-критерию менее -2,5 SD; в группу сравнения отнесены дети без остеопении (Z-критерий более -1).

Наиболее негативными последствиями дефицита минеральной плотности кости являются переломы. Переломы костей в анамнезе имели 6 (33,3%) детей с выраженной остеопенией, 10 (31,3%) — с умеренной остеопенией и 13 (24%) — без остеопении. Однако у пациентов с остеопенией двух- и трехкратные переломы наблюдались в 4 раза чаще, чем у детей группы сравнения, — у 10 (20%) и 3 (5,4%) соответственно.

Средние показатели физического развития детей, имеющих остеопению, были значительно снижены по сравнению с больными без остеопенического синдрома. Дефицит массы тела и гипосомия наблюдались у 7 (28%) детей с хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом и остеопенией, а у больных без остеопении — у 2 (8%) и 4 (16%) соответственно. При гиперкальциурии, нефролитиазе и нефрокальцинозе дисгармоничное развитие у детей встречалось реже, чем при хроническом пиелонефрите, однако также чаще дефицит массы тела и гипосомия отмечались у детей с остеопенией — у 9 (36%) и 7 (28%) в сравнении с детьми без остеопении у 4 (12%) и 1 (3%) соответственно. Установлены достоверные ($p < 0,05$) положительные связи между содержанием минерала кости и параметрами физического развития: BMC и ростом ($r = +0,29$), BMC и массой ($r = +0,42$). Снижение показателей физического развития у детей с гиперкальциурией может быть обусловлено соблюдением диеты, с ограничением употребления продуктов, содержащих большое количество белка и кальция. Дефицит потребления кальция в рационе питания больных с гиперкальциурией, имеющих снижение минеральной плотности кости, являлся важным фактором риска развития остеопенического состояния (табл. 2).

Отягощенный перинатальный анамнез (токсикоз, гестоз, угроза прерывания во время беременности, недоношенность, вирусные и бактериальные инфекции, анемия, синдром дыхательных расстройств у новорожденного и др.) имели 22 (68%) ребенка

1-й группе, 14 (78%) — во 2-й группе и 32 (58%) — в группе сравнения. Больные с остеопенией имели достоверно более низкую массу тела при рождении ($2950 \pm 176,27$ г) по сравнению с детьми с нормальной плотностью кости ($3374 \pm 107,69$ г; $p < 0,05$).

Продолжительность грудного вскармливания оказывала влияние на формирование костного матрикса. Установлено, что продолжительность грудного вскармливания у детей 1-й ($4,85 \pm 1,4$ мес) и 2-й ($4,7 \pm 1,4$ мес) групп была достоверно ($p < 0,05$) меньше по сравнению с детьми из группы сравнения ($9,3 \pm 1,4$ мес).

Все это свидетельствует о том, что неблагоприятные факторы, такие как отягощенный перинатальный анамнез, малая масса при рождении, ранний перевод на искусственное вскармливание, дефицит потребления кальция с пищей воздействовали начиная с перинатального периода и в дальнейшем способствовали нарушению минерализации костной ткани у детей с обменными нефропатиями.

При внешнем осмотре и инструментальном обследовании у большинства детей основной группы диагностирован синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, который проявлялся увеличением числа внешних малых аномалий развития. У больных, имеющих сниженную минеральную плотность кости, выявлен более высокий уровень стигматизации ($5,26 \pm 0,88$) по сравнению с детьми без остеопении ($9,10 \pm 0,94$; $p < 0,05$). Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных 2-й группы выявлялся в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения, — у 12 (67%) и 25 (45%) детей соответственно, в 1-й группе — у 16 (50%) детей.

У детей, имеющих снижение минеральной плотности кости, содержание кальция и фосфатов в крови и моче существенно не отличалось от такового в группе сравнения. У больных с остеопенией обнаружено повышенное содержание в крови биохимических маркеров усиленного метаболизма костной ткани — щелочной фосфатазы и ее костного изофермента, а также ТРКФ. У детей с гиперкальциурией при выраженной остеопении маркеры ремоделирования кости имели самые высокие значения (см. табл. 2). У больных хроническим пиелонефритом с остеопенией уровень щелочной фосфатазы и ее костного изофермента

Таблица 2. Показатели минеральной плотности кости и метаболических процессов у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом/нефрокальцинозом и хроническим пиелонефритом, имеющих остеопению различной степени, и группы сравнения

Показатель	Гиперкальциурия, нефролитиаз/нефрокальциноз			Хронический обструктивно-дисметаболический пиелонефрит		
	группа сравнения (n=31)	1-я группа: BMC Z-score от -1 до -2,5 SD (n=16)	2-я группа: BMC Z-score менее -2,5 SD (n=9)	группа сравнения (n=24)	1-я группа: BMC Z-score от -1 до -2,5 SD (n=16)	2-я группа: BMC Z-score менее -2,5 SD (n=9)
Суточное потребление кальция, мг	759,09±91,90	670,00±181,38	500,00±100,0	668,18±80,7	683,33±224,23	450,00±160,73
Кальций крови, мг%	9,9±0,04	10,1±0,08	9,38±0,14*	9,8±0,08	9,9±0,16	9,95±0,16
Кальций мочи, мг/кг в сутки	3,86±0,2	4,0±0,23	4,05±0,35	2,5±0,25	2,6±0,15	2,68±0,18
Фосфаты крови, мг%	3,75±0,09	3,7±0,21	4,08±0,3	4,27±0,25	4,5±0,3	4,3±0,4
Фосфаты мочи, мг/кг в сутки	9,2±0,62	14,1±2,2	9,51±0,7	7,7±0,9	6,3±0,7	10,9±2,2
ЩФ, ЕД/л	241,41±21,5	266,47±39,7	305,85±33,9	134,92±12,3	360,03±35,0*	275,50±55,8*
Костный изофермент ЩФ, ЕД/л	85,37±9,85	80,11±12,54	108,89±12,2	32,70±6,32	131,05±6,55*	89,25±23,28*
ТРКФ, ЕД/л	3,48±1,10	4,31±1,28	5,66±1,38	0,45±0,51	0,5±0,12	0,646±0,12
Мочевая кислота мочи, ммоль в сутки	3,3±0,5	4,0±0,9	2,69±0,24	3,18±0,38	4,13±1,64	3,1±1,2
Оксалаты мочи, мкмоль/сут	217,8±21,0	220,2±24,0	223,1 36,5	204,4±17,2	226,9±36,9	200,1±16,4
Аминоазот мочи, ммоль/кг в сутки	0,19±0,008	0,26±0,007	0,264±0,012*	0,19±0,008	0,23±0,007	0,32±0,084
Аммиак мочи, ммоль/кг в сутки	0,75±0,02	0,86±0,035	1,2±0,1*	0,45±0,06	0,56±0,06	0,93±0,27

Примечание. * $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами и группой сравнения. ЩФ — щелочная фосфатаза.

был достоверно выше по сравнению с группой сравнения, однако при выраженной остеопении показатели имели тенденцию к снижению. Можно предположить, что хронический воспалительный процесс на фоне пиелонефрита способствовал нарушению соотношения процессов костного ремоделирования с усилением костной резорбции у детей с выраженной остеопенией. Более высокая суточная экскреция аминокислот и аммиака с мочой могла также свидетельствовать о большей выраженности катаболической направленности обменных процессов у детей с остеопенией.

Выводы

1. У детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом снижение минеральной плотности кости наблюдалось в 45% случаях, при хроническом обструктивно-дисметаболическом пиелонефрите остеопения была выявлена у половины больных. Давность заболевания, частота рецидивов у детей с хроническим пиелонефритом оказывали влияние на развитие остеопенического состояния.

2. У детей с гиперкальциурией повышение экскреции кальция с мочой было обусловлено увеличением его экскретируемой фракции, т.е. снижением реабсорбции в канальцах. При этом содержание кальция в крови находилось в пределах нормальных значений.

3. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией повышало риск развития переломов. Переломы костей в анамнезе имели 1/3 детей с остеопенией, двух- и трехкратные переломы наблюдались в 3 раза чаще, чем у детей группы сравнения.

4. Отягощенный перинатальный анамнез, малая масса при рождении, ранний перевод на искусственное вскармливание, дефицит потребления кальция с пищей являлись факторами риска развития остеопении у больных с гиперкальциурией. У детей со снижением минеральной плотности кости значительно чаще по сравнению с больными без остеопении наблюдалось дисгармоничное физическое развитие в виде отставания в росте и дефицита массы тела, а также высокий уровень стигматизации.

5. Увеличение в сыворотке крови содержания костного изофермента щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы отражало равную степень выраженности процессов как костной резорбции, так и костеобразования у детей с гиперкальциурией. У больных хроническим пиелонефритом с выраженной остеопенией наблюдалось усиление процессов костной резорбции по отношению к костеобразованию.

6. Больным с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии, хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом необходимо определение минеральной плотности кости и биохимических маркеров костного ремоделирования с целью выявления нарушений минерализации костной ткани для своевременной коррекции остеопенических состояний.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Arrabal-Polo M.A., Arrabal-Martin M., de Haro-Munoz T. et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int* 2011; 108: 12: 1903–1908.
2. Arrabal-Polo M.A., Arrabal-Martin M., Arias-Santiago S. et al. Metabolic-mineral study in patients with renal calcium lithiasis, severe lithogenic activity and loss of bone mineral density. *Singapore Med J* 2012; 53: 12: 808–813.
3. Aruga S., Honma Y. Renal calcium excretion and urolithiasis. *Clin Calcium* 2011; 21: 10: 1465–1472.
4. Bijelic R., Milicevic S., Balaban J. Incidence of osteoporosis in patients with urolithiasis. *Med Arch* 2014; 68: 5: 335–338.
5. Bone mineral density status in urolithiasis patients with vitamin D inadequacy followed at a tertiary stone centre. *Canad Urol Ass J* 2014; 8: 10: 323–328.
6. Celik A., Davutoglu V., Sakip Erturhan K. et al. Relationship between renal stone formation, mitral annular calcification and bone resorption markers. *Ann Saudi Med* 2010; 30: 8: 301–305.
7. Длин В.В., Османов И.М., Новиков П.В. и др. Дисметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. М: Оверлей, 2005; 232. (Dlin V.V., Osmanov I.M., Novikov P.V. et al. Dysmetabolic nephropathy, urolithiasis and nephrocalcinosis in children. М: Overlej, 2005; 232. (in Russ))
8. Ryan L.E., Ing S.W. Idiopathic hypercalciuria and bone health. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 4: 286–295.
9. Sakhae D.K., Maalouf N.M., Kumar R. et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int* 2011; 79: 2: 393–403.
10. Schwaderer A.L., Cronin R., Mahan J.D. et al. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 12: 2209–2214.
11. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нефролитиаз и метаболические остеопатии на фоне соматических заболеваний. Экспер и клин урол 2015; 1: 108–114. (Jarovoj S.K., Maksudov R.P. Nephrolithiasis and metabolic osteopathy at various systemic diseases. *Jeksper i klin urol* 2015; 1: 108–114. (in Russ))
12. Moreira Guimarães Penido M.G., de Sousa Tavares M., Campos Linhares M. et al. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1: 123–130.
13. Zerwekh J.E. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 3: 395–401.
14. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur Urol* 2010; 9: 802–806.
15. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. *RevUrol* 2010; 12: 2–3: 86–96.
16. Gunes S., Bilen C.Y., Kara N. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2006; 34: 47–52.
17. Dimke H., Desai P., Borovac J. et al. Activation of the Ca (2+) — sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca (2+) excretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: 6: F761–769.
18. Thorleifsson G., Holm H., Edvardsson V. et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nature Genet* 2009; 41: 926–930.
19. Muller D., Kausalya P.J., Bockenhauer D. et al. Unusual clinical presentation and possible rescue of a novel claudin-16 mutation. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91: 3076–3079.
20. Arrabal-Polo M.A., Arias-Santiago S., de Haro-Munoz T. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium lithiasis. *Urology* 2013; 81: 731–737.
21. Bianchi G., Giusti A., Pioli G. Bisphosphonates in the management of idiopathic hypercalciuria associated with osteoporosis: a new trick from an old drug. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010; 2: 1: 29–35.
22. Смолянский Б.Л. Руководство по лечебному питанию. Л: Медицина 1981; 280. (Smoljanskij B.L. For clinical nutrition guide. L: Meditsina 1981; 280. (in Russ))
23. Покровский А.А., Самсонов М.А. Справочник по диетологии I. М: Медицина 1981; 701. (Pokrovskij A.A., Samsonov M.A. Handbook of Nutrition I. Moscow: Meditsina 1981; 280. (in Russ))

Поступила 22.07.2016
Received on 2016.07.22