
НЕФРОКАЛЬЦИНОЗ

в практике уролога

дмн Гаджиев Нариман
Клиника высоких медицинских
технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ

THE NEWS

In English, in contrast to German, the term "nephritis" has been used for many conditions where no inflammation is thought to exist, and the term is almost synonymous with "renal insufficiency." If the same inaccurate nomenclature is to continue, "chronic parathyroid nephritis" might be applied to the 'Type II kidney lesions. The initial disturbance, however, is not an inflammation, but presumably a deposition of calcium. Therefore, the term chronic nephro-calcinosis would seem preferable. The same kidney lesions are found in other conditions, but the mechanism of their production is probably the same. (Thus patients with multiple myeloma often develop similar lesions [Perla and Hytner²⁹].)



HYPERPARATHYROIDISM
A COMMON AND POLYMORPHIC CONDITION AS
ILLUSTRATED BY SEVENTEEN PROVED
CASES FROM ONE CLINIC
FULLER ALBRIGHT, M.D.
JOSEPH C. AUB, M.D.
AND
WALTER BAUER, M.D.
BOSTON



Albright F,
JAMA, 1934

Количество публикаций по тематике НК неуклонно растёт

The screenshot shows a PubMed search interface. At the top, the PubMed logo is on the left, and a search bar contains the text 'nephrocalcinosis'. To the right of the search bar are buttons for 'Advanced', 'Create alert', 'Create RSS', and 'Search'. Below the search bar are buttons for 'Save', 'Email', and 'Send to'. On the right side, there are options for 'Sorted by: Best match' and 'Display options' with a gear icon. The main content area shows '3,742 results' and a pagination control for 'Page 1 of 375'. On the left side of the results, there is a 'RESULTS BY YEAR' section with a bar chart showing an upward trend from 1946 to 2023. Below the chart are 'TEXT AVAILABILITY' options: 'Abstract', 'Free full text', and 'Full text'. The first search result is titled 'What is nephrocalcinosis?' by Shavit L, Jaeger P, and Unwin RJ, published in 'Kidney Int.' in 2015. The second result is '[Nephrocalcinosis in children]' by Monet-Didailleur C, Chateil JF, Allard L, Godron-Dubrasquet A, and Harambat J, published in 'Nephrol Ther.' in 2021.



Доклад Гаджи

«XXII Северо-Западная нефроло

26-27 мая 2023, г. Санкт

НЕФРОКАЛЬЦИНОЗ

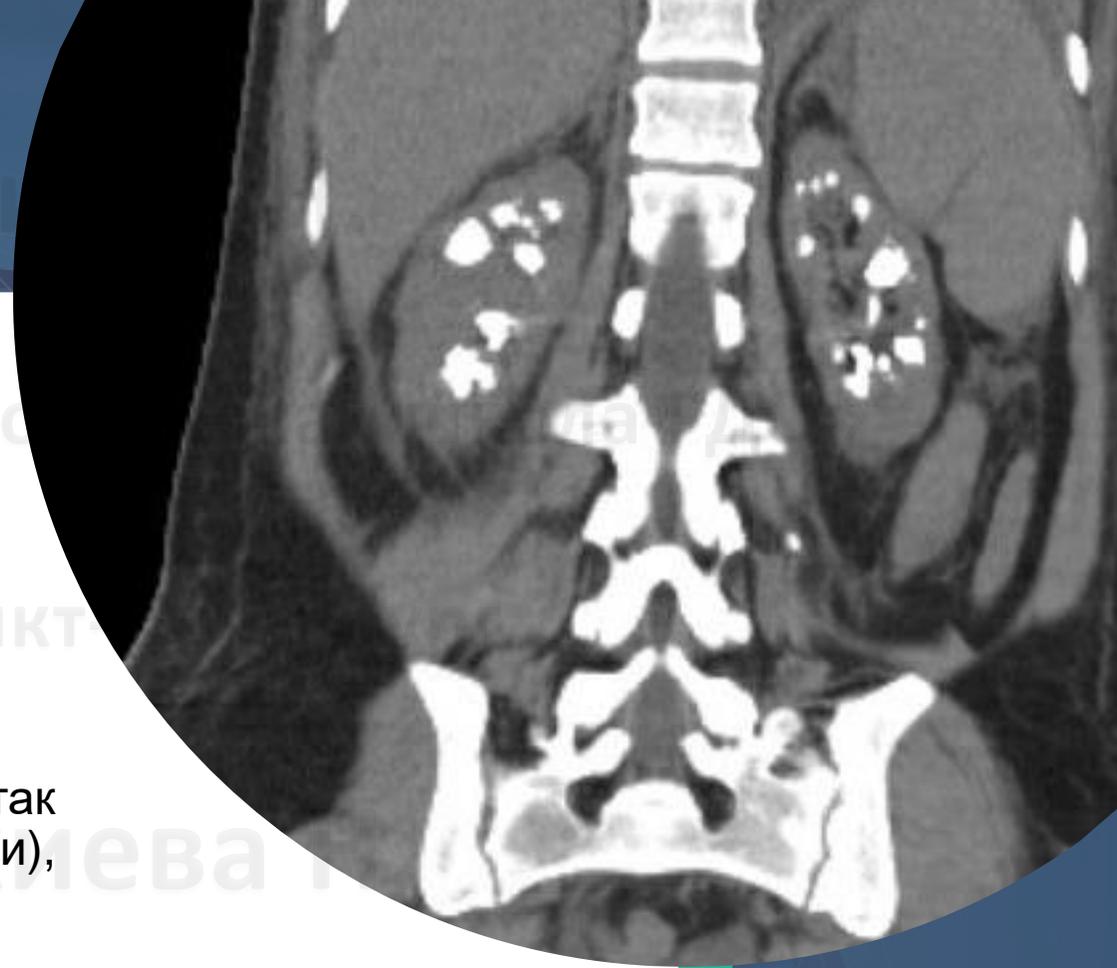
Диффузное отложение солей кальция (как фосфата так и оксалата) в почках (клетках, канальцах, интерстиции), сопровождающееся воспалительно-склеротическими изменениями и, со временем, возможным развитием почечной недостаточности.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»



Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Oxford
Textbook of Clinical Nephrology

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



НЕФРОЛИТИАЗ



НЕФРОКАЛЬЦИНОЗ

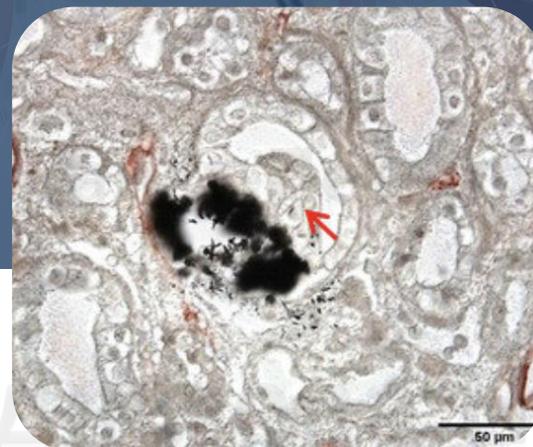
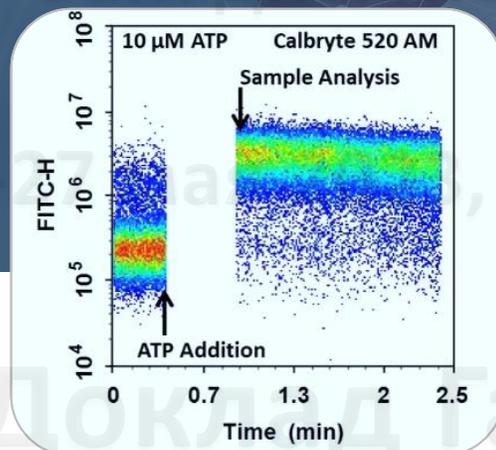


СТАДИИ НЕФРОКАЛЬЦИНОЗА



Oliver Murray Wrong

Предложил следующие
стадии нефрокальциноза:



1

Молекулярная
или химическая

Увеличение
внутриклеточной
концентрации кальция

2

Микроскопическая

Минеральные депозиты
видны под световой
микроскопией тканей
взятых при биопсии, но
не видно рентгеном

3

Макроскопическая

Минеральные депозиты
видимы привычными
методами визуализации



6-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



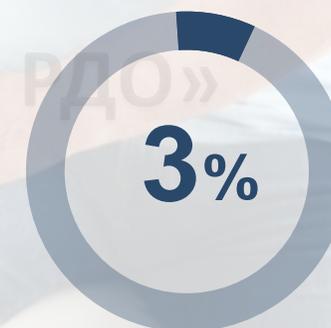
МЕДУЛЛЯРНЫЙ

- 1 Медуллярная губчатая почка
- 2 Дистальный ПКА
- 3 Саркоидоз
- 4 Терапия петлевыми диуретиками
- 5 Терапия Витамином Д
- 6 Молочно-щелочной синдром
- 7 Врожденные тубулопатии



КОРКОВЫЙ

- 1 Острый корковый некроз (сепсис, беременность)
- 2 Оксалоз
- 3 Хронический гломерулонефрит
- 4 Амфотерицин В



Доктор Гаджиев

XXII Северный нефрологический конгресс

ВИДЫ НЕФРОКАЛЬЦИНОЗА



Односторонний



Двухсторонний

26-27 мая 2023 г. Санкт-Петербург

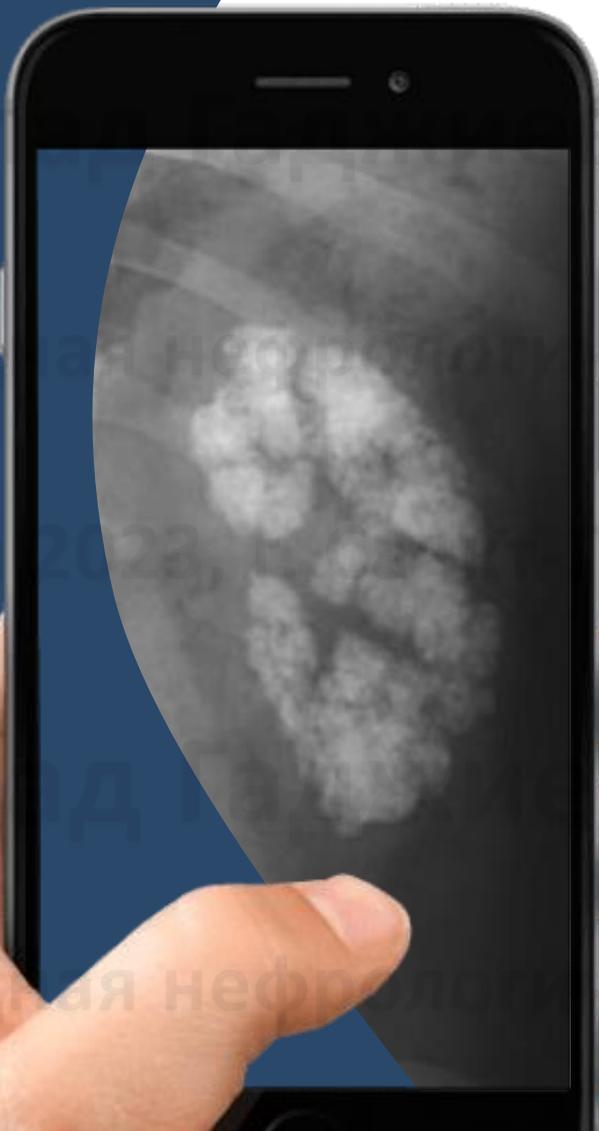
ФАКТОРЫ РИСКА



Повышенный кальций,
оксалат, фосфат мочи



Макромолекула: CD-44



ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ



Пониженный цитрат,
магний и пирофосфат
мочи



Макромолекулы: уромодулин
остеопонтин, остеонектин
бикунин и др

“ Нефрокальциноз обычно результат дисбаланса факторов риска и защиты ”



pH МОЧИ

Кисотно-основное состояние (pH) мочи: механизм регуляции и его роль в метафилактике мочекаменной болезни

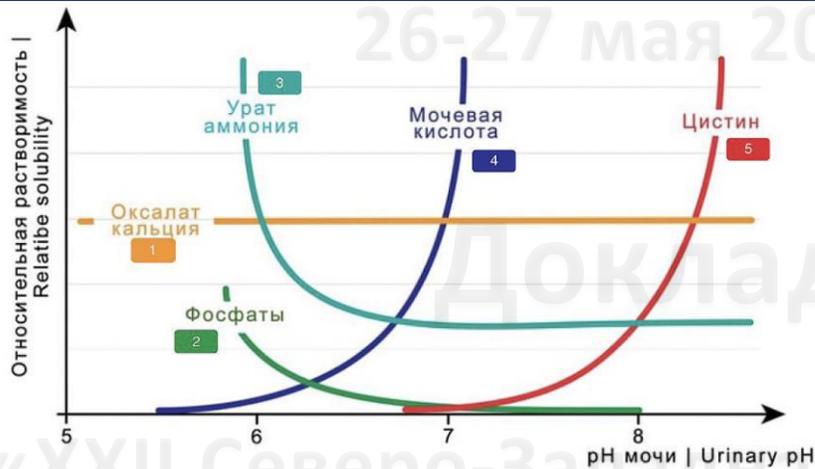


Рисунок 1. Зависимость растворимости в моче литогенных веществ от pH (с изменениями по N. Laube [9])

0022-5347/86/1353-0608\$02.00/0
THE JOURNAL OF UROLOGY
Copyright © 1986 by The Williams & Wilkins Co.

Vol. 135, March
Printed in U.S.A.

SOLUBILITY OF CALCIUM OXALATE MONOHYDRATE AND HYDROXYAPATITE IN EDTA SOLUTIONS

H. VERPLAETSE, R. M. H. VERBEECK,* A. VERBAEYS AND W. OOSTERLINCK

From the Laboratory for Analytical Chemistry and the Department of Urology, State University of Ghent, Belgium

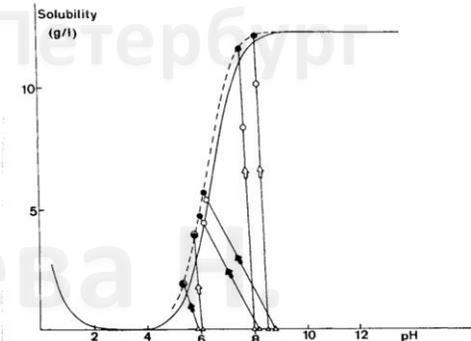


FIG. 1. Solubility of calcium oxalate monohydrate in 8.333×10^{-2} M EDTA as function of pH at 25°C. (●) after one week shaking; (○) after one hour shaking; (---) experimental curve; (—) calculated curve; (⇌) with buffer; (⇌) without buffer.

TABLE 1. Solubilities of calcium oxalate monohydrate at 25°C

Solution	pH ⁽¹⁾	Osmolality ⁽¹⁾	pH ⁽²⁾	Osmolality ⁽²⁾	Solubility (g·l ⁻¹)
0.305 M EDTA	8.01	0.958 ± 0.035	6.30	1.036 ± 0.054	15.5
0.235 M EDTA + 0.235 M TEA	7.97	0.955 ± 0.071	6.63	0.988 ± 0.030	18.6
0.195 M EDTA + 0.39 M TEA	8.05	0.934 ± 0.056	7.18	1.003 ± 0.034	23.0
0.15 M EDTA + 0.45 M TEA	7.98	0.965 ± 0.052	7.38	1.012 ± 0.040	19.5
0.29 M EDTA	8.53	0.910 ± 0.025	6.50	1.025 ± 0.013	19.1
0.205 M EDTA + 0.205 M TEA	8.46	0.838 ± 0.025	7.19	0.955 ± 0.065	24.1
0.165 M EDTA + 0.33 M TEA	8.56	0.847 ± 0.027	7.86	0.953 ± 0.045	23.0
0.13 M EDTA + 0.39 M TEA	8.59	0.804 ± 0.026	8.07	0.912 ± 0.019	18.6
0.185 M EDTA + 0.2775 M TEA	8.51	0.853 ± 0.045	7.63	0.990 ± 0.045	25.0

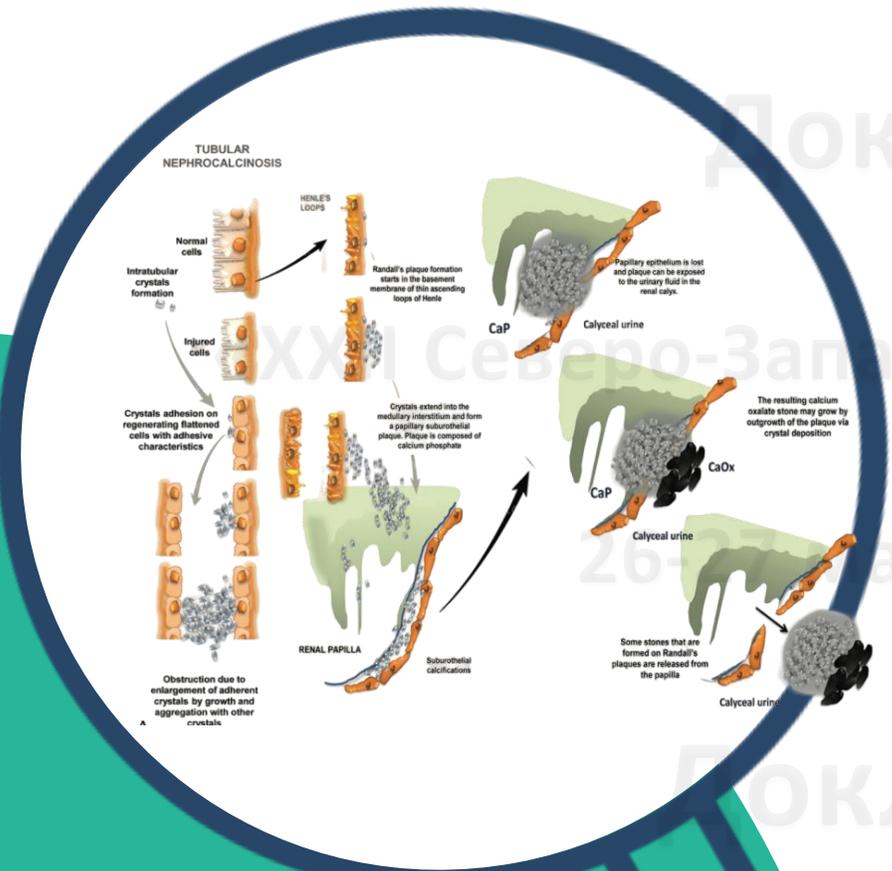
⁽¹⁾ Of the initial solution.

⁽²⁾ Of the solution after solubility equilibrium was reached.



Нариман К. Гаджиев, Виталий А. Гелиг, Анна В. Кутина, Иван А. Горгоцкий, Анатолий И. Карпищенко, Дмитрий С. Горелов, Игорь В. Семенякин, Александр Н. Закуцкий, Олег В. Кулешов, Дмитрий Д. Шкарупа

ПАТОГЕНЕЗ НЕФРОКАЛЬЦИНОЗА



2

Нуклеация в просвете канальцев

1

Нарушение баланса промоторов/ингибиторов

3

Адгезия к поврежденным клеткам с возможной обструкцией канальцев кристаллами

4

Транцитоз кальция в области петли Генле в область базальной мембраны либо де-ново нуклеация в интерстиции

5

Формирование субуротелиальных островков (бляшка Рэндалла)

6

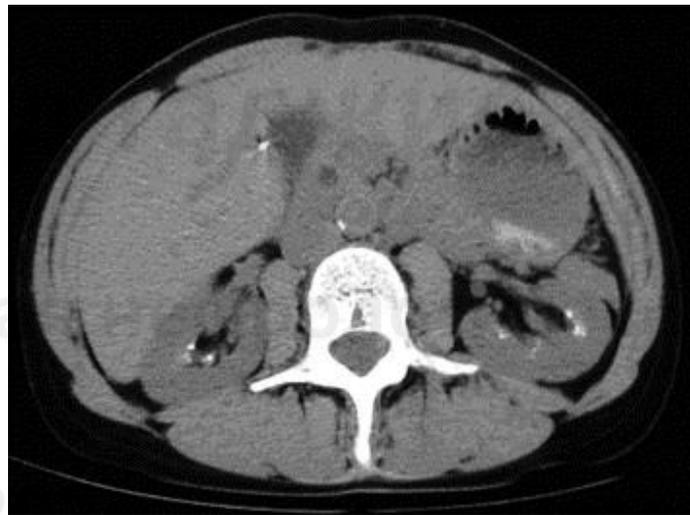
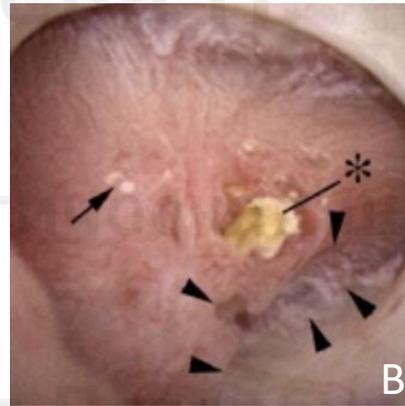
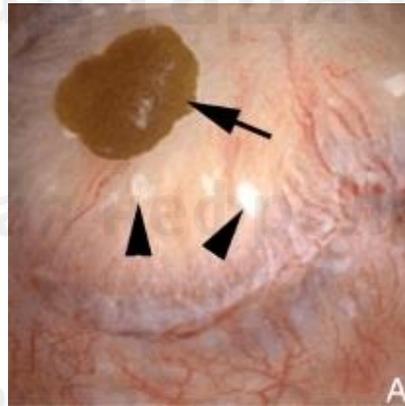
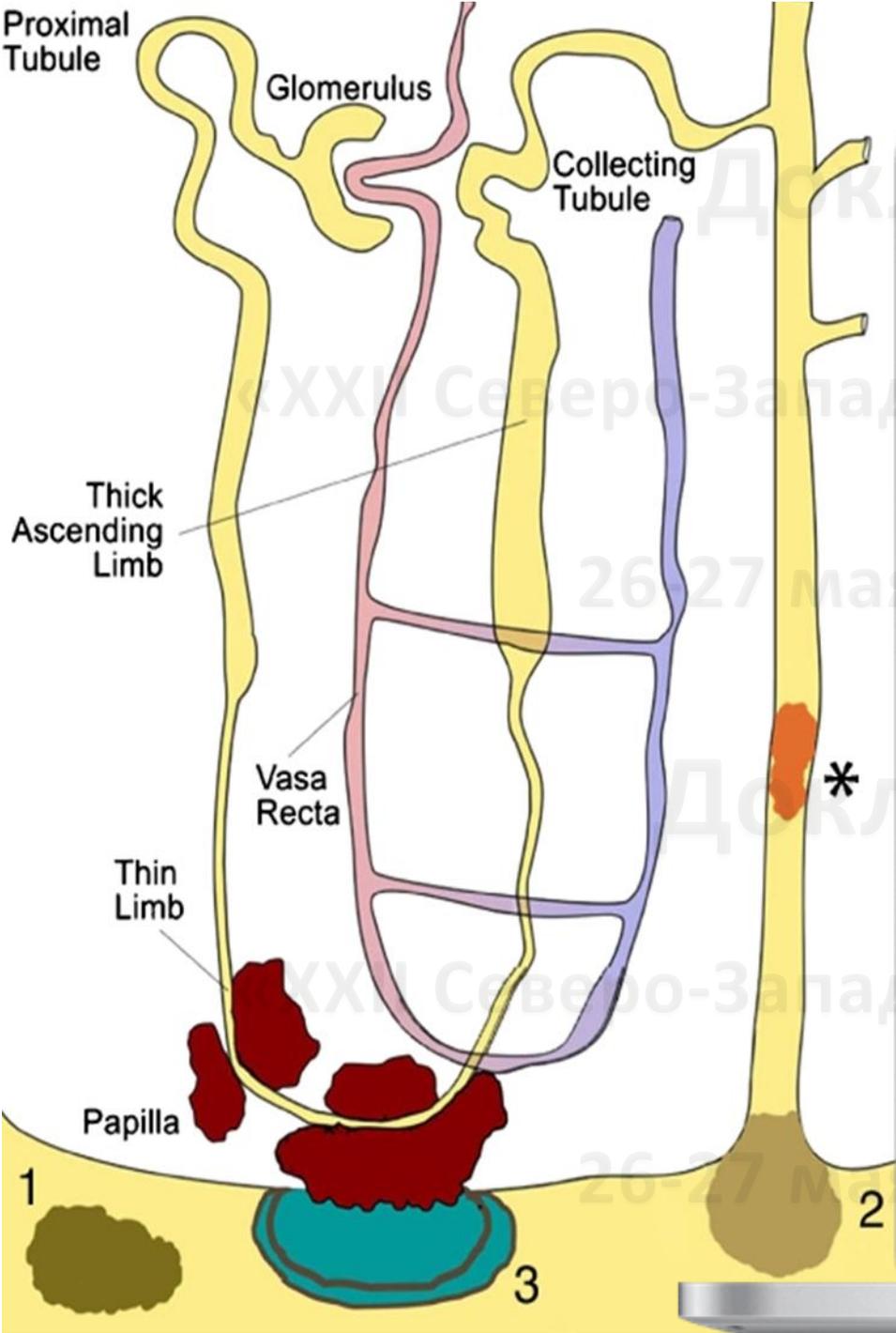
Протрузия островков и контакт с мочой



Giovanna Priante Updates and Advances in Nephrolithiasis - Pathophysiology, Genetics, and Treatment Modalities, 2017

Benjamin A. Vervaet, Nephrocalcinosis: new insights into mechanisms and consequences, Nephrology Dialysis Transplantation, 2009





ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ



П.С. Бакетин, Р.А. Моллаев,
Д.А. Мазуренко, В.Е. Григорьев,
Н.К. Гаджиев, В.М. Обидняк,
А.В. Писарев, Н.С. Тагиров,
В.А. Малхасян, П.С. Петров,
С.В. Попов

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕФРОКАЛЬЦИНОЗА

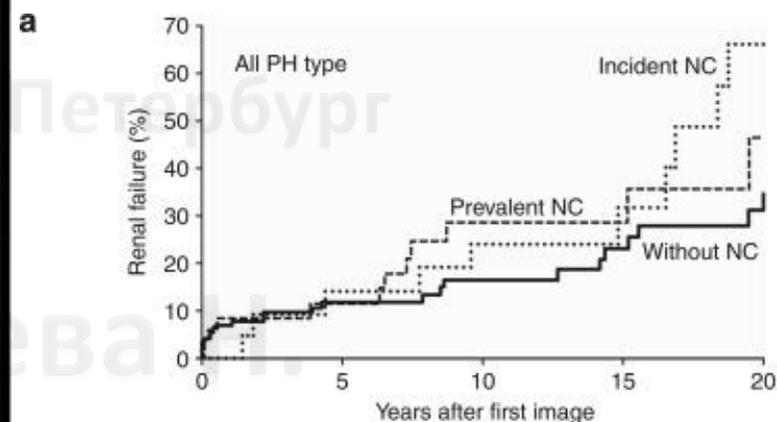
- 1 Бессимптомное (в большинстве случаев)
- 2 Возможно развитие почечной колики с нарушением уродинамики
- 3 Возможна ноктурия, полиурия и полидипсия из-за нарушения способности концентрировать мочу
- 4 Возможно обострение мочевой инфекции



Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria Xiaojing Tang, Eric J. Bergstralh, Ramila A. Mehta, Terri J. Vrtiska, Dawn S. Milliner and John C. Lieske

Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; Division of Nephrology, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, China; Division of Biostatistics, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA and Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

5 ВОЗМОЖНА ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Incidence (no. at risk)	0 (158)	5 (68)	10 (49)	15 (32)	20 (21)
Without NC	0 (158)	12 (68)	17 (49)	23 (32)	34 (21)
Prevalent NC	0 (57)	11 (28)	28 (19)	28 (10)	48 (5)
Incident NC	0 (22)	14 (17)	24 (14)	32 (9)	68 (2)

	Without NC	Prevalent NC	Incident NC	P value
All PH type	156	57	22	
eGFR at diagnosis	74.0 (57.6, 97.5)	68.2 (50.0, 87.4)	69.8 (56.7, 91.7)	0.24
eGFR at last follow-up ^a	79.8 (55.6, 104.4)	69.1 (48.7, 91.9)	62.6 (30.4, 89.5)	0.03
eGFR decline rate/yr	-0.4 (-1.9, 3.0)	-0.4 (-2.3, 1.9)	-1.2 (-3.8, 0.02)	0.08
ESKD	21.2%	24.6%	45.5%	0.04

1 ДИАГНОЗ



Диагноз обычно устанавливается по УЗИ и пациент направляется к урологу

информативность
80-90%

2 КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ



Уролог в соответствии с национальными рекомендациями направляет на КТ, без контраста, в режиме низкой дозы, $IR < 1.5 \text{ mSv}$

информативность
95-99%



Мочекаменная болезнь
Коды по МКБ 10: N20
Возрастная категория: взрослые

Рекомендуется выполнение спиральной компьютерной томографии брюшной полости и малого таза без контрастного усиления пациентам с камнями почек и мочеточника при планировании консервативного или оперативного лечения, с целью визуализации конкрементов мочевых путей, определения их локализации, размеров, плотности и количества

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1)

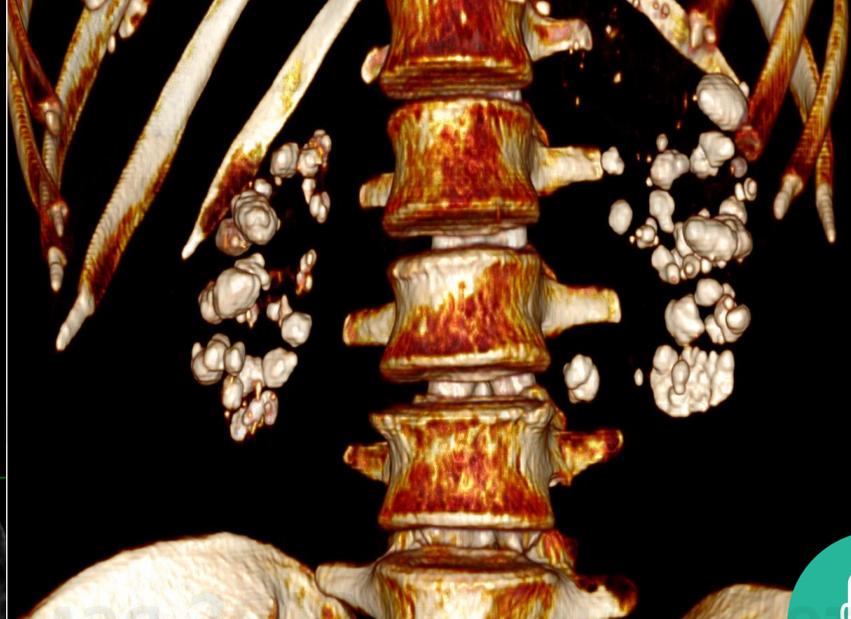


В зависимости от размеров и локализации должен быть предложен оптимальный метод в соответствии с клиническими рекомендациями РФ

ПРИ НАЛИЧИИ БЛОКА – УСТАНОВКА ДРЕНАЖА

(стент/нефростома) и планирование оперативного вмешательства





СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Пациенту выполнено лазерное дробление камня гибким инструментом через аспирационный кожух.





Доклад Гаджиева Н.

ПО ЗАВЕРШЕНИЮ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

(если таковое вообще было необходимо)

- 1** Уролог должен **порекомендовать консультацию НЕФРОЛОГА** на предмет оценки функции почек и потенциальных перспектив.
- 2** Далее уролог либо нефролог должен назначить соответствующее обследование

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Доклад Гаджиева Н.

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



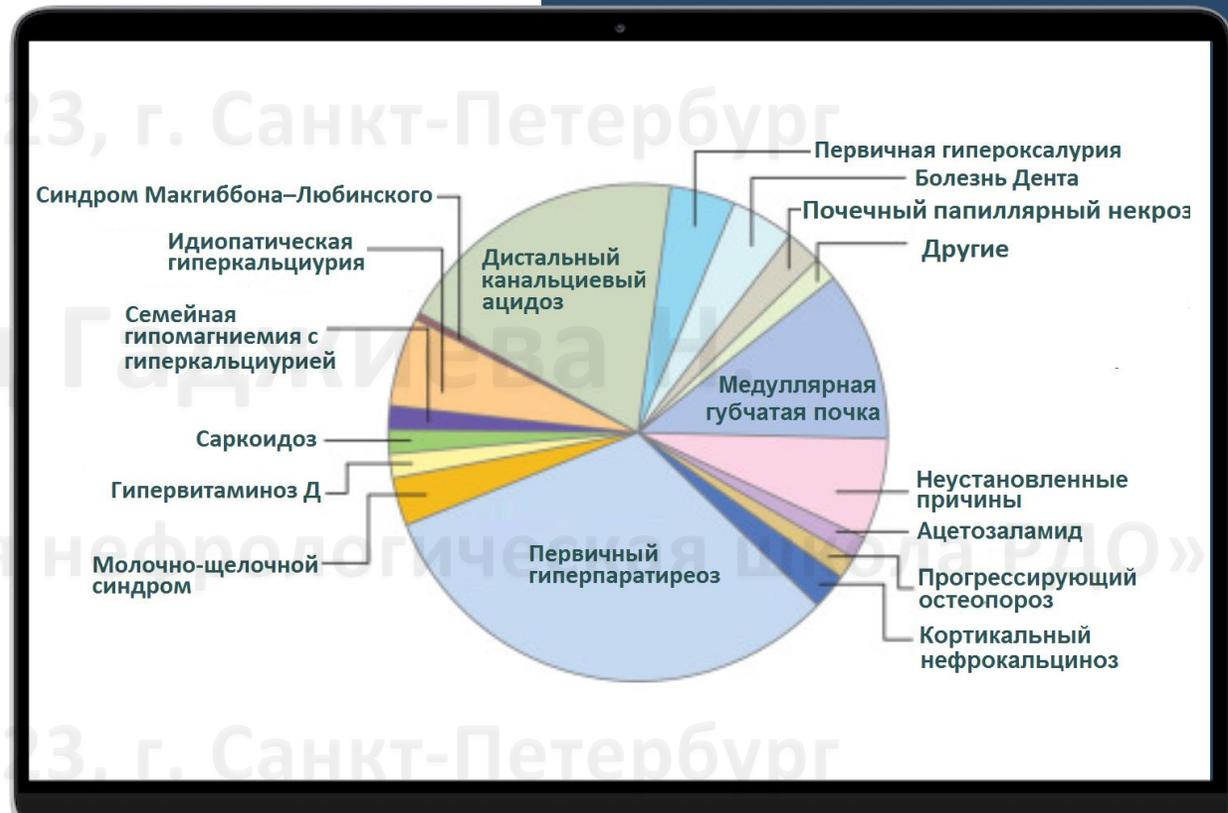
ПРИЧИНЫ МАКРОСКОПИЧЕСКОГО НЕФРОКАЛЬЦИНОЗА

375

пациентов
наблюдаемых в течение
40 лет в Лондоне

70%

- ✓ Дистальный канальцевый ацидоз
- ✓ Первичный гиперпаратиреоз
- ✓ Медулярная губчатая почка



Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J et al. (eds) Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press: Oxford, 2005, p 1375.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ (ПГПТ)



3-я по частоте
эндокринная патология



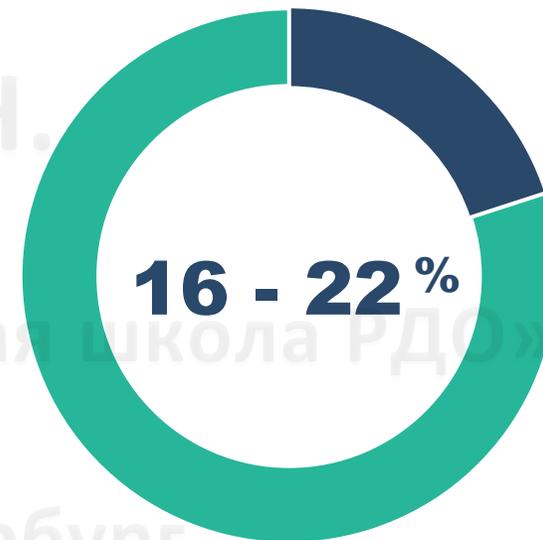
0,5 до 34 случаев
на 1000 населения



М:Ж = 1:4
(0.5%:2%)



80-85% - аденома
околощитовидной
железы



Частота
нефрокальциноза

ПЕРВИЧНЫЙ

- ↑ПГПТ в результате развития объемного образования или гиперплазии паращитовидных желез
- Солитарная/множественная аденома, карцинома, гиперплазия ПЩЖ, МЭН1, МЭН2

ВТОРИЧНЫЙ

- Компенсаторное ↑ПТГ на фоне гипocalциемии
- ХПН, дефицит витамина D, заболевания кишечника, костные заболевания

ТРЕТИЧНЫЙ

- Автономная ↑ПТГ с формированием аденомы
- На фоне гиперплазии ПЩЖ при вторичном гиперпаратиреозе



John P Bilezikian, Aliya A Khan, Bart L Clarke, Michael Mannstadt, John T Potts, Maria Luisa Brandi, The Fifth International Workshop on the Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism, Journal of Bone and Mineral Research, 2022

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

у **80-90%**

пациентов с ПГПТ паратгормон будет выше нормы



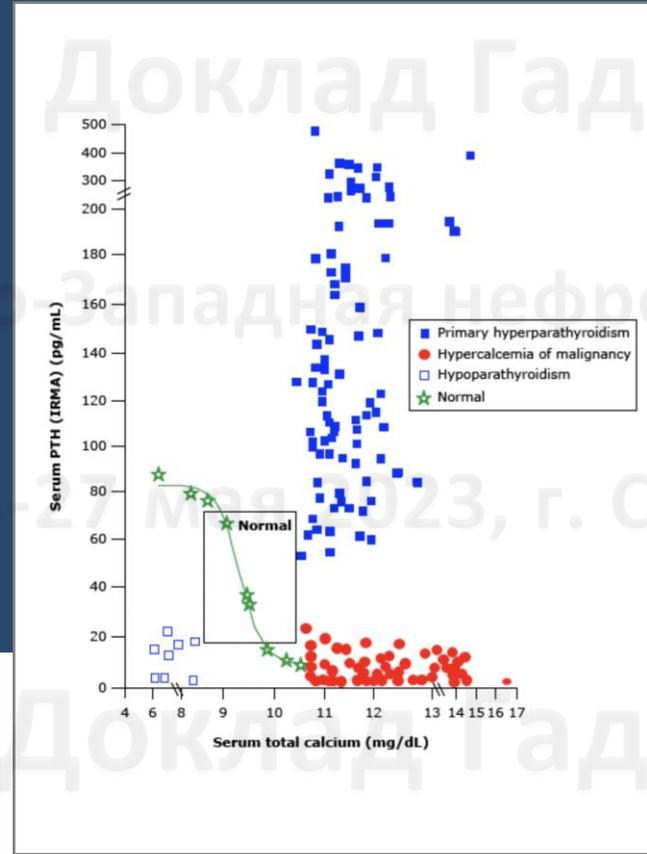
Data from: Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, et al. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. Clin Endocrinol 2000; 52:329.



Анализ крови на ионизированный кальций, паратгормон, фосфор, витамин Д25ОН, креатинин



Анализ суточной мочи общий объем мочи / рН мочи / креатинин/ натрий / калий / кальций / магний / фосфор / мочевая кислота / сульфат / оксалат / цитрат (желательно двухкратный)



«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

Если мы наблюдаем гиперкальциемию, повышенный паратгормон, повышенный кальций суточной мочи - то подозреваем ПГПТ и направляем пациента к эндокринологу, который выполнит УЗИ/сцинтиграфию с Сестамиби/КТ с усилением и определит пациента на паратиреоидэктомию.

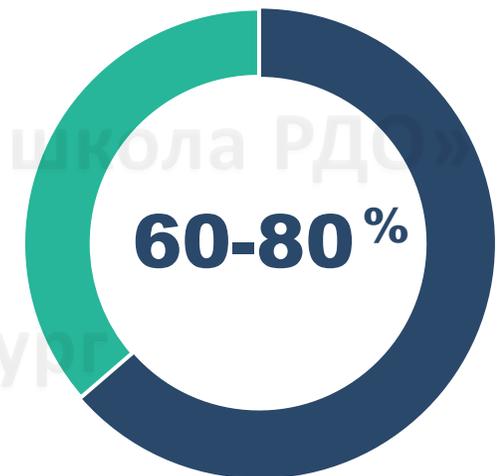


ДИСТАЛЬНЫЙ КАНАЛЬЦЕВЫЙ АЦИДОЗ (ДКА ИЛИ RTA 1 ТИПЕ)

Нарушение секреции ионов водорода в дистальном отделе нефрона, что приводит к метаболическому ацидозу.

Зачастую пациенты могут предъявлять жалобы на мышечную слабость, полиурию и полидипсию

**Частота
нефрокальциноза**



ДКА МОЖЕТ БЫТЬ:

ВРОЖДЕННЫМ

как результат аутосомно-рецессивных мутаций генов ATP6V0A4/ATP6B1

ПРИБРЕТЕННЫМ

синдром Шегрена, системная красная волчанка, серповидно-клеточная анемия, болезнь Вилсона, прием препаратов (ифосфамид, ибупрофен, толулол, амфотерицин В), ПГПТ, саркоидоз, обструктивная уропатия, медуллярная губчатая почка

ДИСТАЛЬНЫЙ КАНАЛЬЦЕВЫЙ АЦИДОЗ

1 ГИПОЦИТРАТУРИЯ

3 ДКА обычно ассоциируется с гипокалиемией из-за потери калия почками. Иногда гипокалиемия настолько выражена (т.е. содержание калия в сыворотке крови ниже 2 мэкв/л), что может приводить к параличу мышц или остановке дыхания

2 ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ

4 При ДКА pH метрия мочи не показывает значения менее 5.8 (5.5). Для диагностики используется либо Фуросемид/Флудрокортизоновый либо Хлорид Аммонийный тест. Неспособность ацидифицировать мочу менее 5.4 в течение 6 часов после пробы подтверждает диагноз.

НАЗНАЧЕНИЯ ВРАЧА



Анализ крови на ионизированный кальций, паратгормон, фосфор, витамин Д25ОН, креатинин, электролиты + газы крови

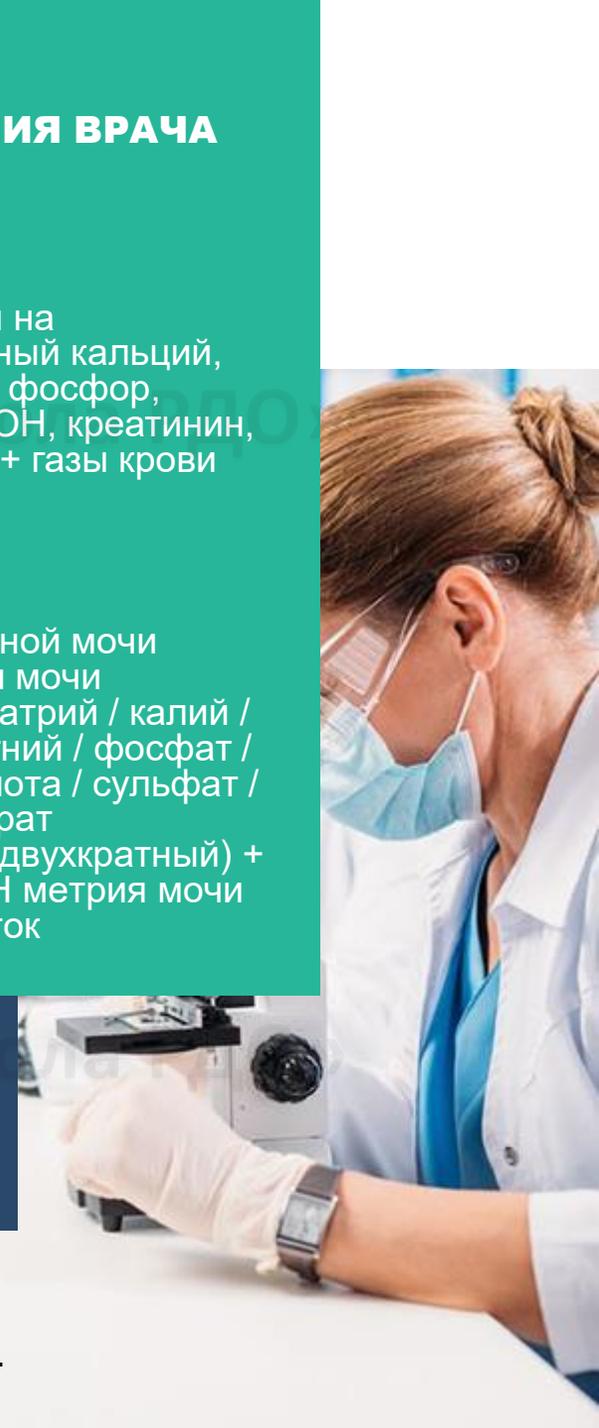


Анализ суточной мочи
общий объем мочи
/креатинин/ натрий / калий /
кальций / магний / фосфат /
мочевая кислота / сульфат /
оксалат / цитрат
(желательно двухкратный) +
3х кратная pH метрия мочи
в течение суток



Dhayat NA Fuster DG. Furosemide/Fludrocortisone Test and Clinical Parameters to Diagnose Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis in Kidney Stone Formers. Clin J Am Soc Nephrol. 2017

Magni G, Renal tubular acidosis (RTA) and kidney stones: Diagnosis and management. Arch Esp Urol.



БАЗОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Всем пациентам с мочекаменной болезнью рекомендовать увеличение потребления жидкости - диурез 2-2,5 литра



Потребление соли не более 4-5 грамм в сутки. Ограничение потребления сахара



Активный образ жизни.
Нормализация веса



0.8 г/кг протеина в сутки. Доля животного белка не более 30-40%



Потребление кальция в сутки -
1000-1200 мг



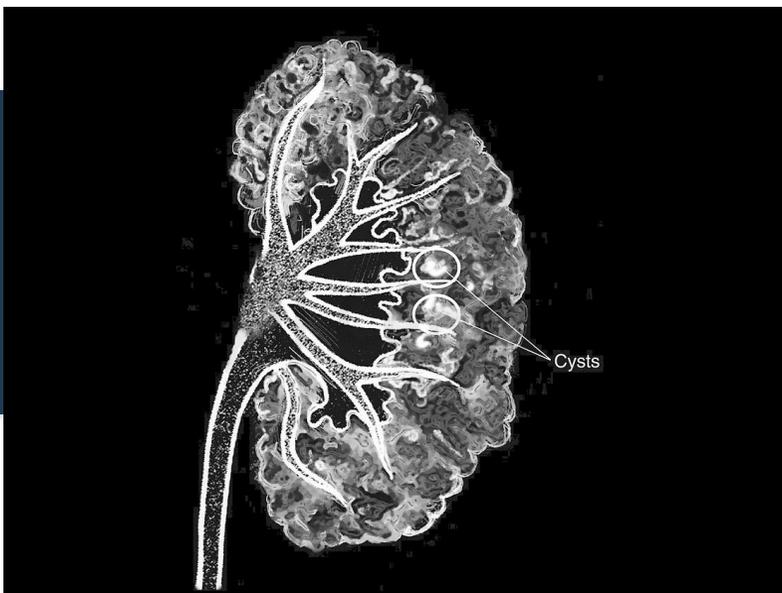
Диета с высоким содержанием овощей и клетчатки

ДИСТАЛЬНЫЙ КАНАЛЬЦЕВЫЙ АЦИДОЗ

- ⊕ Если ЦИТРАТ суточной мочи меньше 1.7 ммоль/сутки назначаем цитратные смеси (предпочтение отдаем смесям не содержащим натрий типа цитрата калия, так как натрий приводит к усилению гиперкальциурии)
- ⊕ Если кальций суточной мочи более 8 ммоль/сутки то назначаем тиазиды

МЕДУЛЯРНАЯ ГУБЧАТАЯ ПОЧКА (MSK) ИЛИ СИНДРОМ ЛЕНАРДУЧИ-КАККИ – РИЧЧИ

- 1 Кистозное расширение собирательных трубочек мозгового вещества
- 2 Мутация GDNF - дефект развития нефрона (АД тип)



Распространенность

1/5000



от **20** до **30** лет
Возраст дебюта клиники

70%

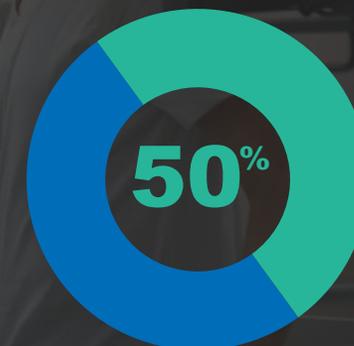


Чаще мужчины, чаще двусторонняя

ХПН

редко (исход пиелонефрита/ МКБ/ нефрокальциноза)

Частота нефрокальциноза



Причина НК

Застой в эктатических собирательных протоках и повышенный рН мочи из-за нарушения локального подкисления в терминальном отделе собирательной трубочке.

МЕДУЛЯРНАЯ ГУБЧАТАЯ ПОЧКА



СИМПТОМЫ:



боли с или без камня
в просвете мочевых
путей



гематурия



инфекция мочевых
путей



В/В УРОГРАФИЯ

по данным в/в урографии
можно наблюдать знак
«КИСТОЧКИ»

КТ УРОГРАФИЯ

по данным КТ можно видеть
скопление контраста в
эктатичных терминальных
отделах собирательных
трубочек



МЕДУЛЯРНАЯ ГУБЧАТАЯ ПОЧКА

Пациенты с MSK часто имеют следующие факторы риска:
повышенная экскреция кальция, оксалата или мочевой кислоты и низкая экскреция
цитрата

1

При наличии камней в просвете
мочевых путей – показано
выполнение операции.

2

При отсутствии камней и
наличия боли лазерная
папиллотомия может помочь!



Анализ крови на ионизированный
кальций, паратгормон, фосфор,
витамин Д25ОН, креатинин



Анализ суточной мочи общий объем мочи /
рН мочи / креатинин / натрий / калий / кальций /
магний / фосфат / мочевая кислота / сульфат /
оксалат / цитрат (желательно двухкратный)



Ureteroscopic laser papillotomy to treat papillary calcifications associated with chronic flank pain. AUA 2006. Taub DA, Suh RS, Faerber GJ, Wolf JS Jr. *Journal of Urology*. 2006

Krambeck AE Multi-institutional assessment of ureteroscopic laser papillotomy for chronic flank pain associated with papillary calcifications. *Journal of Urology*. 2011

МЕТАФИЛАКТИКА

Факторы риска мочи	Лечение	EAU
Гиперкальциурия	Тиазиды + цитрат калия	A
Гипероксаларурия	Ограничение оксалата	A
Энтеральная гипероксаларурия	Цитрат калия Суплементарный кальций Диета с низким содержанием жира и оксалата	C B B
Гипоцитратурия	Цитрат калия Бикарбонат натрия	A
Гиперурикозурия	Аллопуринол Фебукзостат	A
Высокий уровень мочевины и сульфата	Ограничение потребления белка	A
Нет патологии	Высокое потребление жидкости	B

МЕДУЛЯРНАЯ ГУБЧАТАЯ ПОЧКА (MSK)



Терапия цитратом калия (средняя доза 30 мЭкв/сут) в течение 6,5 лет привела к снижению частоты камнеобразования с 0,58 до 0,10 камней на пациента в год.

Ежегодный мониторинг уровня креатинина и СКФ плюс минеральная плотность костной ткани



The impact of potassium citrate therapy in the natural course of Medullary Sponge Kidney with associated nephrolithiasis. AUCicerello E, Ciaccia M, Cova G, Mangano M SOArch Ital Urol Androl. 2019;91(2) Epub 2019 Jul 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 1 Нефрокальциноз невозможно обратить вспять, но возможно приостановить прогрессирование!
- 2 Нефрокальциноз определяет пациента в высокую группу риска и потому требует углублённого обследования
- 3 Уролога нефрокальциноз в большей степени беспокоит с позиции камнеобразования и нарушения уродинамики. При выборе операции предпочтение следует отдавать гибкой хирургии
- 4 Прогноз нефрокальциноза зависит от основной причины и как правило три самых частых причины это ДКА/ПГПТ и MSK и они редко приводят к терминальной почечной недостаточности
- 5 Цитрат и Тиазид основная комбинация. При назначении цитрата выбирайте смеси без натрия и обращайте внимание на pH мочи. При значениях pH мочи выше 7.0 повышается риск преципитации кальция фосфата.



Взаимодействие уролога, нефролога, диетолога и психолога - ключ к успеху лечения пациента с нефрокальцинозом!





Заместитель директора по урологии
КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ

ГАДЖИЕВ НАРИМАН КАЗИХАНОВИЧ

 Сайт клиники
www.gosmed.ru

 Сайт отделения
www.uroportal.ru

 Telegram
Urologeman

 Instagram
Urologeman