

© Л.С.Приходина, С.В.Папизж, З.Р.Баширова, М.Людвиг, 2018

УДК [616.61-002.17+616.61-008.64+616.613-003.7]-053.2

doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-74-80

Л.С. Приходина^{1,2,}, С.В. Папизж¹, З.Р. Баширова¹, М. Людвиг³*

ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ МАМЫ МАЛЬЧИКОВ С БОЛЕЗНЬЮ ДЕНТА БЕССИМПТОМНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ X-СЦЕПЛЕННОЙ ТУБУЛОПАТИИ?

¹Отдел наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва; ²кафедра педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ³молекулярно-биологическая лаборатория Института клинической химии и фармакологии, г. Бонн, Германия

L.S. Prikhodina^{1,2}, S.V. Papizh¹, Z.R. Bashirova¹, M. Ludwig³

ARE MOTHERS OF BOYS WITH DENT'S DISEASE ASYMPTOMATIC CARRIERS FOR X-LINKED TUBULAR DISORDER?

¹Department of hereditary and acquired kidney diseases of Research & Clinical Institute for Pediatrics n.a. Y.E. Veltishev, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia; ²Department of pediatrics, Russian Academy of Medical Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia; ³Molecular-biology laboratory of Institute of Clinical Chemistry & Clinical Pharmacology, Bonn, Germany

РЕФЕРАТ

Болезнь Дента – X-сцепленная проксимальная тубулопатия, характеризующаяся низкомолекулярной протеинурией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом и прогрессированием в хроническую почечную недостаточность. Заболевание обусловлено мутациями в генах *CLCN5* или *OCRL* и проявляется у лиц мужского пола, в то время как женщины являются бессимптомными носителями. **ЦЕЛЬ:** исследование фенотипа и генотипа матерей мальчиков с болезнью Дента для исключения бессимптомного носительства мутаций генов *CLCN5* и *OCRL*, ответственных за развитие X-сцепленной тубулопатии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено клиническое и молекулярно-генетическое обследование 9 матерей 10 мальчиков с болезнью Дента из 8 неродственных семей. Прямое секвенирование по Сэнгеру генов *CLCN5* и *OCRL* выполнено у всех пациентов и их мам. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Статус носителей болезни Дента 1-го (n=7) и 2-го (n=2) типов был подтвержден у всех обследованных мам пробандов. Превалирующими клиническими проявлениями болезни Дента у мам пациентов являлись снижение реабсорбции фосфатов, гипофосфатемия, медуллярный нефрокальциноз и прогрессирование в хроническую болезнь почек 2 стадии. Реже наблюдались низкомолекулярная протеинурия и гиперкальциурия. Полный фенотип болезни Дента выявлен у 2 женщин – двоюродных сестер, носителей болезни Дента 1-го типа. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У мам мальчиков с болезнью Дента установлена фенотипическая вариабельность клинических проявлений X-сцепленной тубулопатии, что может быть следствием транслокации или инактивации X-хромосомы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости диагностического обследования матерей мальчиков с болезнью Дента с целью определения фенотипа и своевременной профилактики прогрессирования заболевания в хроническую почечную недостаточность.

Ключевые слова: болезнь Дента, X-сцепленная тубулопатия, женщины-носители, низкомолекулярная протеинурия, реабсорбция фосфатов, нефрокальциноз, прогрессирование

ABSTRACT

Dent's disease is an X-linked proximal tubulopathy characterized by low molecular weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, and progression to chronic kidney failure. The disease is caused by mutations in *CLCN5* or *OCRL* genes and affects males, whereas female carriers are generally asymptomatic. **THE AIM:** to study phenotype and genotype of patients' mothers with Dent's disease to exclude asymptomatic carrier of *CLCN5* or *OCRL* gene mutations responsible for X-linked tubulopathy development. **PATIENTS AND METHODS.** We conducted clinical and molecular-genetic study of 9 mothers of 10 boys with Dent's disease from 8 unrelated families. Direct Sanger sequencing of *CLCN5* and *OCRL* genes were carried out with genomic DNA of all patients and their mothers. **RESULTS.** Carrier status of Dent's disease 1 (n=7) and 2 types (n=2) was confirmed in all patients' mothers. The most prevalent features of Dent's disease in probands' mothers were decrease in phosphate reabsorption, hypophosphatemia, medullary nephrocalcinosis and progression to CKD 2 stage. Low molecular weight proteinuria and hypercalciuria were rare revealed in carrier females. Full phenotype of Dent's disease discovered in 2 cousins females carrier for Dent's disease 1 type. **CONCLUSION.** We found that all carrier females had phenotypic variation of Dent disease' symptoms. We speculate that revealed phenotype in carrier females for Dent disease might be a consequence of autosome translocation or nonrandom X chromosome inactivation. These data suggest that clinicians should consider a diagnostic evaluation of mothers of boys with Dent's disease to determine phenotype and early prevention of progression to chronic kidney disease.

Keywords: Dent's disease, X-linked tubular disorder, carrier females, low molecular weight proteinuria, phosphate reabsorption, nephrocalcinosis, progression

*Приходина Л.С. Тел.: 8(495) 483-36-53, Email: prikhodina@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Дента – X-сцепленная проксимальная тубулопатия, характеризующаяся низкомолекулярной протеинурией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом и прогрессированием в хроническую почечную недостаточность (ХПН).

Впервые клиническое описание заболевания представлено С.Е. Dent и М. Friedman в 1964 году [1]. Распространенность болезни Дента в настоящее время остается неизвестной, что, вероятно, связано с редкой диагностикой данного заболевания. Болезнь Дента представляет собой редкое заболевание, около 250 семей описано в литературе в настоящее время.

В 60% случаев заболевание обусловлено мутациями в гене *CLCN5* (OMIM #300009), локализованном на хромосоме Xp11, ответственного за развитие болезни Дента 1-го типа [2, 3]. У 15% пациентов идентифицированы мутации в гене *OCRL* (OMIM #300555), локализованном на хромосоме Xq26.1, приводящие к болезни Дента 2-го типа [4]. У 25% пациентов с клиническими признаками болезни Дента не выявлены мутации в генах *CLCN5* или *OCRL*, что, вероятно, связано с пока неизвестными генами-кандидатами заболевания [5].

Клинические проявления болезни Дента 1-го типа в детском возрасте у большинства мальчиков немногочисленны. Нередко первым признаком заболевания является случайно обнаруженная протеинурия 0,5 – 1 г/л, которая при обследовании является, преимущественно, низкомолекулярной и наблюдается у 100% пациентов [6]. Нефротическая протеинурия описана у 20–44% мальчиков с болезнью Дента 1-го типа [7, 8]. Гиперкальциурия наблюдается у 70–95% лиц мужского пола, нефрокальциноз отмечается в 75% случаев [6, 7]. Более чем у трети пациентов с болезнью Дента выявляются гипофосфатемия со снижением тубулярной реабсорбции фосфатов, уролитиаз, аминоацидурия, рахитические деформации костей [9, 10].

Болезнь Дента 2-го типа нередко рассматривается как мягкий вариант синдрома Лоу и характеризуется сходным фенотипом с болезнью Дента 1-го типа, но в ряде случаев с невыраженными экстраренальными проявлениями в виде мышечной гипотонии, снижении IQ. У пациентов с болезнью Дента 2-го типа часто выявляются повышенный уровень в крови ферментов мышечной ткани лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы [11].

У большинства пациентов мужского пола с болезнью Дента отмечается медленно прогрессирующее снижение функций почек с формированием

терминальной ХПН у 30–80% мужчин в возрасте 30–50 лет [11]. Снижение функций почек до ХБП 2 стадии в детском возрасте отмечено у 45% мальчиков с болезнью Дента 1-го типа [7].

В основе патогенеза болезни Дента лежит генетическое детерминированное нарушение транспорта в клетках проксимальных канальцев, сопровождаемое потерей мегалина и кубилина в апикальной щеточной каемке, дефектом апикального эндоцитоза, что клинически проявляется в виде низкомолекулярной протеинурии и развитием синдрома Фанкони [12]. Дисбаланс между различными звеньями патогенеза заболевания может приводить к широкой вариабельности клинических проявлений болезни Дента даже среди членов одной семьи при отсутствии установленных генотип-фенотипических ассоциаций [9, 10].

Болезнь Дента 1-го и 2-го типов клинически проявляется у лиц мужского пола, а женщины являются облигатными бессимптомными носителями заболевания в соответствии с X-сцепленным типом наследования патологии [9, 13].

В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что у женщин – гетерозиготных носителей болезни Дента не выявлено нефрокальциноза и/или уролитиаза, нарушения реабсорбции фосфатов, снижения функционального состояния почек [13].

В немногочисленных исследованиях у девочек – носителей мутаций в генах *CLCN5* или *OCRL* установлен мягкий фенотип болезни Дента в виде низкомолекулярной протеинурии у 60–90%, гиперкальциурии – у 30%, редким выявлением нефрокальциноза и прогрессированием в ХПН [14, 15]. Появление клинических симптомов болезни Дента у лиц женского пола с мутациями в генах *CLCN5* или *OCRL* может быть обусловлено инактивацией X-хромосомы [13].

До настоящего времени остается неизученным вопрос наличия и выраженности клинических проявлений болезни Дента у женщин – носителей мутаций генов *CLCN5* и *OCRL* и целесообразности их обследования для своевременного проведения терапевтических мероприятий.

Целью настоящего исследования являлось исследование фенотипа и генотипа матерей мальчиков с болезнью Дента для исключения/подтверждения бессимптомного носительства мутаций генов *CLCN5* и *OCRL*, ответственных за развитие X-сцепленной тубулопатии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое и молекулярно-

генетическое обследование 9 мам 10 мальчиков с болезнью Дента, наблюдавшихся в отделе наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Медиана возраста мам пробандов на момент обследования составляла 35 (ИКР: 32–39) лет. Болезнь Дента у мальчиков клинически диагностирована на основании выявленной низкомолекулярной протеинурии в комбинации с гиперкальциурией, гипофосфатемией и нефрокальцинозом [16].

Низкомолекулярная протеинурия определялась при повышении экскреции β 2-микроглобулина с мочой >300 нг/мл. Гиперкальциурия устанавливалась при повышении референсных значений экскреции кальция с мочой более 6,25 ммоль/сут в соответствии с возрастом и полом [17].

Гиперфосфатурия оценивалась при превышении 95-го перцентиля референсных значений экскреции фосфора в моче в соответствии с возрастом и полом [18]. Гипофосфатемия определялась при снижении уровня фосфора в крови менее 1,3 ммоль/л. Тубулярная реабсорбция фосфатов (ТРФ) рассчитывалась по формуле [19]:

$$\text{ТРФ (\%)} = \frac{(1 - \text{креатинин крови} \times \text{фосфор мочи}) \times 100}{\text{креатинин мочи} \times \text{фосфор крови}}$$

Снижение ТРФ оценивалось при снижении расчетного параметра менее 85%. Расчет коэффициента максимальной ТРФ по отношению к рСКФ (ТмРФ/рСКФ) осуществляли по формулам [19]:

- при ТРФ $\leq 86\%$ ТмРФ/рСКФ = ТРФ $\times$ фосфор крови;
- при ТРФ $\geq 86\%$ ТмРФ/рСКФ = $\alpha \times$ фосфор крови, где $\alpha = \frac{0,3 \times \text{ТРФ}}{1 - (0,8 \times \text{ТРФ})}$;

Снижение ТмР/рСКФ оценивалось при ТмРФ/рСКФ $<0,90$ ммоль/л в соответствии с референсными значениями по полу и возрасту [19, 20].

Выраженность медуллярного нефрокальциноза определяли при УЗИ в зависимости от степени повышения эхогенности медуллярных пирамид почек: 1 степень – фокальное повышение эхогенности пирамид, в том числе ободки вокруг пирамид; 2 степень – распространенное повышение эхогенности пирамид без акустической тени; 3 степень – выраженное гомогенное распространенное повышение эхогенности пирамид с акустической тенью [21]. Полиурия определялась как суточный объем выделенной мочи более 3 л/1,73 м²/сут.

Функциональное состояние почек у матерей пробандов оценивалось с определением расчет-

ной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI [22], у мальчиков с болезнью Дента – по формуле Шварца [23]. Последующая оценка функций почек по стадиям хронической болезни почек (ХБП) у женщин-носителей и их сыновей определялась в соответствии с классификацией *K/DOQI* [24].

Молекулярно-генетическое исследование проводилось с использованием геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов крови всех матерей пробандов и их сыновей методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), амплификации и последующего автоматического секвенирования всех кодирующих и экзон-интронных регионов генов *CLCN5* и *OCRL* с использованием ранее описанных праймеров и условий ПЦР [3, 25].

Характеристики идентифицированных мутаций в генах *CLCN5* и *OCRL* представлены в соответствии с данными генетических баз: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<https://www.omim.org>), NCBI 1000 Genomes Browser (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes>) и Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).

Статистический анализ полученных данных проводили по общепринятым методикам вариационной статистики с использованием программы SPSS for Windows 17.0 (IBM Inc., США). Выбор критериев проверки гипотез проводился в зависимости от типа распределения. В случае отличия распределения от нормального применяли методы непараметрической статистики, для нормально распределенных данных в ходе их описания использовали среднее и среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$). Результаты исследования представлены как медиана и интерквартильный размах (ИКР) (25-й; 75-й перцентили). Статистическую значимость различий двух средних определяли при помощи критерия Манна–Уитни, для оценки силы связи между изучаемыми переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста включенных в исследование мам мальчиков с болезнью Дента составляла 35 (ИКР: 32–39) лет.

Статус носителей болезни Дента 1-го ($n=7$) и 2-го ($n=2$) типов был подтвержден у всех обследованных мам пациентов. Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили идентифицировать патогенные гетерозиготные мутации в гене

CLCN5: с.1909C>T (p.Arg637*) (n=2), с.731C>T (p.Ser244Leu) (n=2), с.211C>T (p.Arg707Ter) (n=1), с.842C>T (p.Ser281Leu) (n=1), с.206-2A>G (n=1) и в гене *OCRL* (n=2): с.316A>T (p.Lys106*) и с.1497C>T (p.Arg493Trp) (табл. 1). В 5 (55,6%) случаях выявленные мутации ранее не описаны, включая в гене *CLCN5* (n=3) и в гене *OCRL* (n=1).

Незначительная протеинурия, преимущественно низкомолекулярная в виде повышенной экскреции β 2-микроглобулина, и гиперкальциурия выявлены у 2 (22,2%) мам мальчиков с болезнью Дента (табл. 2). Мочевое синдрома не отмечалось у 7 (77,8%) женщин – носителей данной патологии. Сниженная ТРФ определена у 6 (66,7%) обследованных мам пробандов с болезнью Дента, со сниженным коэффициентом ТмРФ/рСКФ у 5 (55,6%) женщин – носителей заболевания. Гипофосфатемия обнаружена у 7 (77,8%) обследованных женщин. Медуллярный нефрокальциноз 1 степени выявлен при УЗИ почек у 6 (66,7%) мам пробандов с болезнью Дента. Гиперфосфатурия и полиурия не выявлены ни у одной из обследованных женщин – облигатных носителей мутаций в генах *CLCN5* и *OCRL*.

Снижение функций почек до ХБП 2 стадии установлено у 6 (66,7%) женщин – носителей бо-

лезни Дента. Медиана рСКФ у матерей – гетерозиготных носителей заболевания была статистически значимо выше по сравнению с их сыновьями с болезнью Дента, обследованными в возрасте 12 (8,1; 15,1) лет: 86,0 (82,0; 94,0) пр. 74,0 (66,5; 82,0) мл/мин/1,73 м² (p=0,022) (рисунок). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между рСКФ при последнем обследовании у матерей – носителей *CLCN5* и *OCRL* мутаций и у мальчиков с болезнью Дента: r=0,676 (p=0,025).

Ни у одной из обследованных женщин – носителей болезни Дента не выявлено бессимптомное носительство мутаций в генах *CLCN5* и *OCRL*. Полный фенотип в виде низкомолекулярной протеинурии, гиперкальциурии, нарушения реабсорбции фосфатов с гипофосфатемией, медуллярным нефрокальцинозом и прогрессированием в ХБП 2 стадии выявлен у 2 (22,2%) женщин – двоюродных сестер – носителей болезни Дента 1-го типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования установлена широкая вариабельность клинических проявлений болезни Дента у всех обследованных матерей мальчиков с данной X-сцепленной тубулопатией.

Таблица 1

Молекулярно-генетические характеристики мам мальчиков с болезнью Дента (n=9)

№ п/п	Носитель болезни Дента, типы	Ген	Экзон	Положение в ДНК	Аминокислотная замена	NCBI 1000 Genomes Browser	Тип мутации
1	1-й	<i>CLCN5</i>	10	с.1909C>T	p.Arg637*	rs151340626	Нонсенс
2 [§]	1-й	<i>CLCN5</i>	8	с.842C>T	p.Ser281Leu	новая	Миссенс
3	1-й	<i>CLCN5</i>	10	с.1909C>T	p.Arg637*	rs151340626	Нонсенс
4*	1-й	<i>CLCN5</i>	7	с.731C>T	p.Ser244Leu	rs151340626	Миссенс
5*	1-й	<i>CLCN5</i>	7	с.731C>T	p.Ser244Leu	rs151340626	Миссенс
6	1-й	<i>CLCN5</i>	4	с.206-2A>G	-	новая	Сайта сплайсинга
7	2-й	<i>OCRL</i>	5	с.316A>T	p.Lys106*	новая	Нонсенс
8	1-й	<i>CLCN5</i>	13	с.211C>T	p.Arg707Ter	новая	Миссенс
9	2-й	<i>OCRL</i>	15	с.1497C>T	p.Arg493Trp	новая	Миссенс

Примечание. Здесь и в табл. 2: § мама 2-х сыновей с болезнью Дента; * двоюродные сестры.

Таблица 2

Клинические характеристики мам мальчиков с болезнью Дента (n=9)

№ п/п	Возраст, годы	β 2-микроглобулин мочи, нг/мл	Кальций мочи, ммоль/сут	Фосфор крови, ммоль/л	Креатинин крови, ммоль/л	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	ТРФ, %	ТмРФ/рСКФ, ммоль/л	Нефрокальциноз, степень
1	42	<300	0,76	1,08	87	71	48,8	0,53	1
2 [§]	36	<300	7,4	1,06	81	80	84,1	0,89	1
3	51	<300	2,31	1,19	67	91	94,4	1,01	1
4*	35	3970	8,12	1,3	77	86	81,9	1,07	1
5*	28	60800	5,04	1,12	82	84	72	0,81	1
6	29	<300	2,4	1,38	42	133	93,2	1,09	-
7	36	<300	0,37	1,12	77	86	81,2	0,86	-
8	35	<300	3,8	0,9	75	89	78,8	0,83	-
9	35	<300	4,1	1,41	70	97	89,5	1,2	1

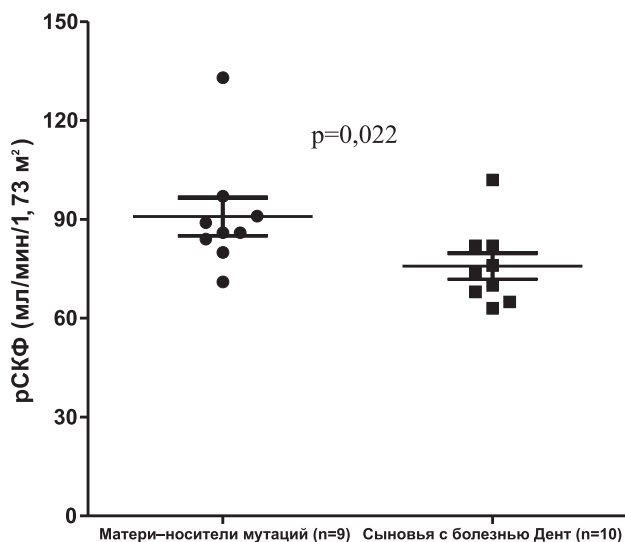


Рисунок. pСКФ у матерей – облигатных носителей мутаций в генах *CLCN5* и *OCRL* и их сыновей с болезнью Дента.

Преобладающими клиническими проявлениями болезни Дента, выявленными более чем у 50% мам пациентов, являлись нарушения реабсорбции фосфатов с гипофосфатемией, медуллярный нефрокальциноз и прогрессирование в ХБП 2 стадии. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования S.C. Reinhart и соавт. (1995), в котором уролитиаз и снижение pСКФ установлены у 66,7 и 30,8% соответственно женщин – носителей заболевания [13]. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что у женщин – гетерозиготных носителей болезни Дента не выявлено нефрокальциноза и/или уролитиаза, нарушения реабсорбции фосфатов, снижения функционального состояния почек [14].

Нами установлено, что низкомолекулярная протеинурия отмечалась у 22,2% женщин-носителей болезни Дента. По данным ранее проведенных исследований, низкомолекулярная протеинурия выявлялась у 80–100% женщин – носителей болезни Дента [13]. При этом, как и в данном исследовании, протеинурия незначительной степени выраженности обнаружена только у 15,4% мам мальчиков с болезнью Дента [13].

В результате проведенного нами исследования установлено, что гиперкальциурия отмечалась у 22,2% женщин – носителей болезни Дента. Сходные результаты получены в исследовании S.C. Reinhart и соавт. (1995), в котором гиперкальциурия выявлена у 33,3% обследованных женщин-носителей мутаций болезни Дента [13]. По данным исследования O. Wrong (1994), у 50% женщин – носителей болезни Дента определялась гиперкальциурия [26]. Установленные раз-

личия в частоте гиперкальциурии среди женщин-носителей могут быть связаны с различным типом мутаций в генах заболевания.

Впервые в литературе нами выявлен полный фенотип болезни Дента 1-го типа у 22,2% обследованных женщин-носителей.

Установленная фенотипическая вариабельность клинических проявлений болезни Дента у всех мам мальчиков с данной X-сцепленной тубулопатией может быть следствием как аутоматической транслокации – обмена генетической информацией между X-хромосомой и аутоматомой без потери материала, так и неслучайной инактивации X-хромосомы, при которой соотношение инактивации хромосомы отцовского или материнского X изменяется в сторону одного из родителей [27].

В результате неслучайной инактивации X-хромосомы в ранней эмбриональной жизни, у гетерозиготных женщин наблюдается мозаицизм по X-сцепленной экспрессии гена как от материнской, так и отцовской X-хромосомы [27]. Поскольку выбор одной или другой X-хромосомы в начале процесса инактивации обычно является неслучайным [27], значительное отклонение или перекося от ожидаемой средней картины инактивации X-хромосомы (т.е. 50:50) в определенной популяции женщин-носителей предполагает, что X-связанная мутация изменяет жизнеспособность или пролиферацию клеток *in vivo* [28].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости раннего диагностического обследования матерей мальчиков с болезнью Дента с целью определения наличия и выраженности клинических проявлений патологии и своевременной профилактики прогрессирования ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные проведенного исследования свидетельствуют о наличии клинических проявлений болезни Дента у всех женщин – носителей мутаций в генах *CLCN5* или *OCRL*, несмотря на X-сцепленный тип наследования патологии.

Преобладающими клиническими проявлениями болезни Дента у мам пациентов являлись нарушения реабсорбции фосфатов с гипофосфатемией, медуллярный нефрокальциноз и наличие ХБП С2 ст.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости диагностического обследования матерей мальчиков с болезнью Дента с целью определения фенотипа и своевременной профилактики прогрессирования ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dent CE, Friedman M. Hypercalciuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Childh* 1964;39:240–249
2. Hoopes RR, Raja KM, Koich A et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int* 2004;65:1615–1620
3. Lloyd SE, Gunther W, Pearce SH et al. Characterisation of renal chloride channel, CLCN5, mutations in hypercalciuric nephrolithiasis (kidney stones) disorders. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1233–1239
4. Hoopes RR, Shrimpton AE, Knohl SJ et al. Dent disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum Genet* 2005;76:260–267
5. Anglani F, D'Angelo A, Bertizzolo LM et al. Nephrolithiasis, kidney failure and bone disorders in Dent disease patients with and without CLCN5 mutations. *Springerplus* 2015;4:492
6. Devuyt O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;14:5:28
7. Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Załuska-Leśniewska I et al. Dent disease in Poland: what we have learned so far? *Int Urol Nephrol* 2017;49(11):2005–2017
8. Berkel Yv, Ludwig M, Wijk JAE, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1851–1859
9. Clavierie-Martin F, Ramos-Trujillo E, García-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol* 2011;26(5):693–704
10. Ludwig M, Uttsch B, Balluch B et al. Hypercalciuria in patients with CLCN5 mutations. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1241–1250
11. Bökenkamp A, Böckenbauer D, Cheong HI et al. Dent-2 disease: a mild variant of Lowe syndrome. *J Pediatr* 2009; 155(1): 94–99
12. Smith AJ. Characterization of Dent's disease mutations of CLC-5 reveals a correlation between functional and cell biological consequences and protein structure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296: 390–397
13. Reinhardt SC, Norden AG, Lapsley M. et al. Characterization of carrier females and affected males with X-linked recessive nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1451–1461
14. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: Clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998; 53:3–17
15. Norden AG, Scheinman SJ, Deschodt-Lanckman MM et al. Tubular proteinuria defined by a study of Dent's (CLCN5 mutation) and other tubular diseases. *Kidney Int* 2000;57(1):240–249
16. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(10):1923–1942
17. Foley KF, Boccuzzi L. Urine Calcium: Laboratory Measurement and Clinical Utility. *Lab Medicine* 2010;41:683–686
18. Prie D, Ravary V, Boccon-Gibod L, Friedlander G. Frequency of renal phosphate leak among patients with calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;60:272–276
19. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem* 1998; 35:201–206
20. Manghat P. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem* 2014;51:631–656
21. Ronnefarth G, Misselwitz J, members of the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1016–1021
22. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):622–627
23. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *J Am Soc Nephrol* 2009; 4(11): 1832–643
24. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1–266

Dis 2002;39:1–266

25. Sekine T, Nozu K, Iyengar R. et al. OCRL1 Mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 975–980

26. Wrong OM, Norden AG, Feest TG. Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *Q J Med* 1994;87:473–493

27. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X chromosome. *Am J Hum Genet* 1962;14:135–148

28. Lyon MF. Chromosomal and subchromosomal inactivation. *Ann Rev Genet* 1968;2:31–52

Сведения об авторах:

Проф. Приходина Лариса Серафимовна, д-р мед. наук
Россия, 125412, Москва ул. Талдомская, д. 2. «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, доктор медицинских наук; ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии. Тел.: 8(495) 483-36-53, Email: prikhodina@rambler.ru

Prof. Larisa S. Prikhodina, MD, PhD., DMedSci
Affiliations: Russia, 125412 Moscow, Taldomskaya St., 2. Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Division of Inherited & Acquired Kidney Diseases. Phone: +7(495)483-3653, E-mail: prikhodina@rambler.ru

Папиз Светлана Валентиновна, канд. мед. наук
Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: 8(495) 483-21-83, E-mail: papijsveta@mail.ru

Svetlana V. Papizh, MD, PhD.
Affiliations: Russia, 125412 Moscow, Taldomskaya St., 2. Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Division of Inherited & Acquired Kidney Diseases. Phone: +7(495)483-2183, E-mail: papijsveta@mail.ru

Баширова Зия Рамилевна
Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: 8(495) 483-21-83, E-mail: z-bash@mail.ru

Zilya Bashirova, MD
Affiliations: Russia, 125412 Moscow, Taldomskaya St., 2. Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Division of Inherited & Acquired Kidney Diseases. Phone: +7(495)483-2183, E-mail: z-bash@mail.ru

Проф. Людвиг Михаэль, д-р мед. наук
Германия, 53127, г. Бонн, ул. Sigmund-Freud-Srabe, 25. Ин-
ститут Клинической Химии и Клинической Фармакологии,
молекулярно-биологическая лаборатория, отдел геномики.
Тел.: +49-228-6885-418, E-mail: mludwig@uni-bonn.de
Prof. Ludwig Michael, MD, PhD.
Affiliations: Germany 53127 Bonn Sigmund-Freud-Srabe,
25. Institute of Clinical Chemistry & Clinical Pharmacology,
Molecular Biology Laboratory, Department of Genomics. Phone:
+49-228-6885-418, E-mail: mludwig@uni-bonn.de

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 15.01.2018

Принята в печать: 01.02.2018

Article received: 15.01.2018

Accepted for publication: 01.02.2018