



Папиж С.В.¹✉, Шарова М.В.², Михайлова В.М.³, Скоблов М.Ю.², Шумихина М.В.⁴, Приходина Л.С.^{1,5}

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова, Москва, Россия

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 2-го типа у детей: клиничко-генетическая характеристика

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Папиж С.В., Приходина Л.С. – концепция и дизайн исследования; Папиж С.В. – статистическая обработка данных, написание исходного варианта текста рукописи; Михайлова В.М., Шумихина М.В., Папиж С.В. – сбор и обработка клинических данных; Шарова М.В., Скоблов М.Ю. – проведение генетических исследований, написание исходного варианта текста рукописи; Приходина Л.С. – окончательное редактирование текста рукописи.

Для цитирования: Папиж С.В., Шарова М.В., Михайлова В.М., Скоблов М.Ю., Шумихина М.В., Приходина Л.С. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 2-го типа у детей: клиничко-генетическая характеристика. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):204–218. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.004>

Подана: 01.03.2025

Принята: 09.06.2025

Контакты: papijsveta@mail.ru

Резюме

Введение. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 2-го типа (ИИГ2) – ультраредкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением реабсорбции фосфатов через натрий-фосфорный ко-транспортер IIa (NaPi-IIa) вследствие мутаций в гене SLC34A1 с развитием гипофосфатемии, гиперкальциемии, вторичным снижением уровня паратгормона (ПТГ), гиперкальциурии, медуллярного нефрокальциноза и/или уролитиаза.

Цель. Определить клинические и молекулярно-генетические характеристики ИИГ2 у детей с биаллельными вариантами в гене SLC34A1 с выявлением фенотипических особенностей течения заболевания и потенциальных генотип-фенотипических ассоциаций.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 12 детей (5 девочек и 7 мальчиков) в возрасте 17,5 [ИКР: 11,5; 61,5] месяца с генетически подтвержденной ИИГ2. Всем детям был проведен молекулярно-генетический анализ по технологии секвенирования нового поколения – полное секвенирование генома

(n=3), секвенирование полного экзона (n=5) и клинического экзона (n=4). Для выявления генотип-фенотипических ассоциаций пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия наиболее часто встречающегося в исследуемой когорте варианта p.V91_A97del в гене SLC34A1: 1-я группа – дети с вариантом p.V91_A97del (n=6), 2-я группа – дети без варианта p.V91_A97del (n=6).

Результаты. Наиболее частыми клинико-лабораторными проявлениями ИИГ2 у детей являлись: медуллярный нефрокальциноз 2–3-й степени у 100% детей; гиперкальциемия, сниженный или низко нормальный (менее 25 пг/мл) уровень ПТГ в крови и гиперкальциурия встречались с одинаковой частотой (58,3%) у пациентов с ИИГ2. Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² было выявлено в 33,3% (4/12) случаев на момент включения в исследование и не наблюдалось ни у одного из пациентов в динамике (0/11), $p=0,09$; медиана рСКФ на момент первичного и последнего исследования составила 71,9 [ИКР: 59,5; 76,6] мл/мин/1,73 м² против 74,0 [ИКР: 69,5; 84,0] мл/мин/1,73 м² соответственно, $p=0,23$. В динамике наблюдения через 55,0 [ИКР: 12,0; 66,0] месяца установлена тенденция к снижению частоты выявления гиперкальциемии: 7/12 (58,3%) на момент включения в исследование против 2/11 (18,2%) на момент последнего обследования ($p=0,08$) – и повышение уровня ПТГ крови: 18,4 [ИКР: 7,0; 40,8] пг/мл против 33,8 [ИКР: 18,7; 48,9] пг/мл ($p=0,042$). Молекулярно-генетические исследования установили наиболее распространенный SLC34A1 патогенный вариант: p.V91_A97del (50%). Не выявлено клинико-генетических ассоциаций с вариантом p.V91_A97del в гене SLC34A1.

Заключение. Впервые установлены клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики ИИГ2 у российских детей. Повышение осведомленности о клинических особенностях течения ИИГ2 способствует увеличению клинической настороженности врачей в отношении данной патологии у пациентов с нефрокальцинозом/уролитиазом, гиперкальциемией, снижением уровня ПТГ крови или гиперкальциурией.

Ключевые слова: идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, SLC34A1, дети, нефрокальциноз, паратгормон, гипофосфатемия, гиперкальциурия

Papizh S.¹ ✉, Sharova M.², Mikhailova V.³, Skoblov M.², Shumikhina M.⁴, Prikhodina L.^{1,5}

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ N.F. Filatov Children's City Hospital, Moscow, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Idiopathic Infantile Hypercalcemia Type 2 in Children: Clinical and Genetic Features

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Papizh S., Prikhodina L. – study concept and design; Papizh S. – statistical data processing, text drafting; Mikhailova V., Shumikhina M., Papizh S. – clinical data collection and processing; Sharova M., Skoblov M. – genetic testing, text drafting; Prikhodina L. – final editing.

For citation: Papizh S., Sharova M., Mikhailova V., Skoblov M., Shumikhina M., Prikhodina L. Idiopathic Infantile Hypercalcemia Type 2 in Children: Clinical and Genetic Features. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):204–218. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.2.004>

Submitted: 01.03.2025

Accepted: 09.06.2025

Contacts: papijsveta@mail.ru

Abstract

Introduction. Idiopathic Infantile hypercalcemia, type 2 (IIH2) is an ultra-rare autosomal recessive disorder characterized by hypercalcemia, low parathyroid hormone (PTH) serum level, hypercalciuria, nephrocalcinosis (NC) and/or urolithiasis. IIH2 caused by mutations in the SLC34A1 gene encodes the proximal tubular sodium–phosphate transporter NaPi-IIa.

Purpose. To evaluate clinical features and molecular characteristics of IIH2 in children with bi-allelic variants in the SLC34A1 gene, and to identify phenotypic features of the disease and potential genotype-phenotypic associations.

Materials and methods. A retrospective longitudinal study of 12 children (7M/5F) with genetically confirmed IIH2 was conducted. The median age of the patients at the first follow up was 17.5 [IQR: 11.5; 61.5] months. All children underwent molecular genetic testing using next-generation sequencing technology: whole genome sequencing (n=3), whole exome sequencing (n=5), and clinical exome sequencing (n=4). To identify genotype-phenotypic associations, the patients were divided into 2 groups depending on the presence or absence of the most common p.V91_A97del variant in the SLC34A1 gene in the studied cohort: Group 1 included children with the p.V91_A97del variant (n=6), Group 2 – included children without the p.V91_A97del variant (n=6).

Results. The most prevalent features of IIH2 were: medullary NC grade 2–3 in 100% of children; hypercalcemia, decreased or low normal (less than 25 pg/ml) PTH serum level, and hypercalciuria in 58.3% of patients with IIH2. A decrease in eGFR <60 ml/min/1.73 m² was detected in 33.3% (4/12) of cases at the time of inclusion in the study, but was not detected in any of the patients at the last follow-up (0/11), p=0.09; the median eGFR at the time of the first and the last evaluation was 71.9 [IQR: 59.45; 76.6] ml/min/1.73 m² vs. 74.0 [IQR: 69.5; 84] ml/min/1.73 m², respectively, p=0.23. In patients examined after

55.0 [IQR: 12.0; 66.0] months, frequency of hypercalcemia was lower: 7/12 (58.3%) at the time of inclusion in the study versus 2/11 (18.2%) at the last examination ($p=0.08$), and serum level of PTH was higher: 18.4 [IQR: 7.0; 40.8] pg/ml vs. 33.8 [IQR: 18.7; 48.9] pg/ml ($p=0.042$). According to the results of molecular genetic testing, the most common SLC34A1 variant was p.V91_A97del (50%). No clinical and genetic associations were found with the p.V91_A97del variant in the SLC34A1 gene.

Conclusion. Clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of IIH2 in Russian children were established. A greater awareness of IIH2 phenotypes will increase clinical suspicion in patients presenting nephrocalcinosis/urolithiasis, hypercalcemia, decreased serum PTH levels or hypercalciuria.

Keywords: infantile hypercalcemia, SLC34A1, children, nephrocalcinosis, parathyroid hormone, hypophosphatemia, hypercalciuria

■ ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия – это редкая генетическая причина нефрокальциноза и/или уролитиаза у детей. Этиология данного состояния долгое время оставалась неясной, пока в 2011 г. Schlingmann K.P. et al. при обследовании когорты детей с гиперкальциемией был картирован ген CYP24A1 (OMIM 126065), ответственный за синтез 25-гидроксивитамина Д-24-гидроксилазы, принимающей непосредственное участие в процессе катаболизма активных форм витамина Д [1]. В 2016 г., в ходе продолжающегося исследования по поиску причин развития гиперкальциемии, Schlingmann K.P. et al. была описана группа пациентов с ИИГ без мутаций в гене CYP24A1, у которых наблюдалась потеря фосфатов с мочой наряду с другими типичными для ИИГ биохимическими признаками [2]. У этой группы пациентов нарушения, наблюдаемые в гомеостазе кальция, были следствием первичного дефекта метаболизма фосфатов, вызванного генетическими вариантами в гене SLC34A1 [2, 3].

В настоящее время, учитывая молекулярную гетерогенность, выделяют 2 формы ИИГ: ИИГ1 (OMIM 143880), вызванную вариантами в гене CYP24A1, и ИИГ2 (OMIM 616963), связанную с дефектами в гене SLC34A1.

Ген SLC34A1 (OMIM 182309) кодирует натрий-фосфорный ко-транспортер типа IIa (NaPi-IIa), относящийся к семейству переносчиков растворенных веществ 34 (SLC34), экспрессируется на апикальной мембране щеточной каймы проксимальных канальцев, играет наиболее важную роль в реабсорбции отфильтрованного фосфата из первичной мочи [4]. На транспорт фосфатов в почках с помощью NaPi-IIa влияют несколько регуляторных механизмов, которые настраивают экспрессию ко-транспортеров на апикальной мембране щеточной каймы в соответствии с физиологическими потребностями, в частности витамин Д, ПТГ, а также фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) и α -клото [5].

Патогенные варианты в гене SLC34A1 приводят к нарушению функции NaPi-IIa и снижению реабсорбции фосфата в проксимальном отделе нефрона в сочетании с подавлением синтеза ФРФ23. Гипофосфатемия вследствие потери фосфатов с мочой и снижение уровня ФРФ23 приводят к стимуляции 1α -гидроксилазы (CYP27B1), ингибированию 25,24-гидроксилазы (CYP24A1), что способствует повышению уровня активных форм витамина Д, в частности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, и, как следствие, к гиперкальциемии и гиперкальциурии, нефрокальцинозу и/или уролитиазу [6] (рис. 1).

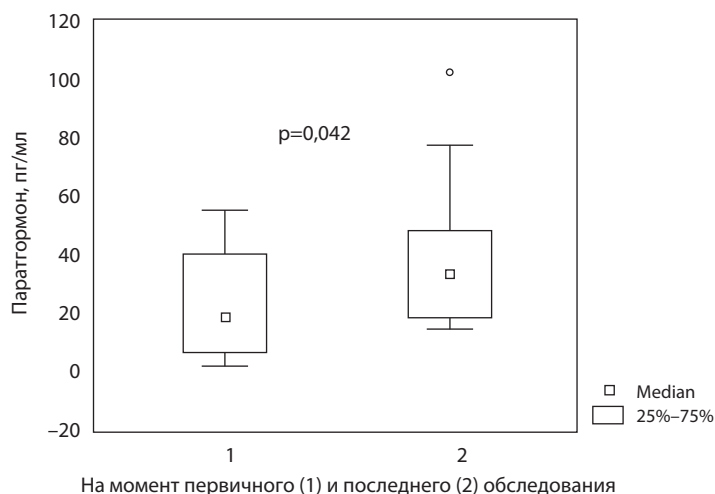


Рис. 1. Уровень паратгормона в крови у детей с идиопатической инфантильной гиперкальциемией, тип 2, на момент первичного и последнего обследования
Fig. 1. Parathyroid hormone serum level in children with idiopathic infantile hypercalcemia type 2 in the first and the last follow-up

Клиническая картина ИИГ2 гетерогенна и зависит от возраста пациентов. Наиболее часто на первом году жизни у пациентов с ИИГ2 наблюдается гиперкальциемия с сопутствующими яркими клиническими проявлениями в виде отставания физического и психомоторного развития, рвоты, дегидратации, полиурии, неврологических расстройств [2, 7]. По мере роста у большинства носителей биаллельных патогенных вариантов в гене SLC34A1 наблюдается быстрая нормализация повышенного уровня кальция и сниженного уровня фосфата в сыворотке крови, при этом медуллярный нефрокальциноз различной степени выраженности присутствует практически у всех пациентов [7, 8].

Истинная распространенность ИИГ2 в настоящее время остается неизвестной [9]. Наиболее многочисленное исследование, опубликованное к настоящему времени, насчитывает 19 пациентов с биаллельными и 29 пациентов с моноаллельными вариантами в гене SLC34A1 [7].

У пациентов с ИИГ2 идентифицированы различные варианты мутаций в гене SLC34A1: миссенс-, нонсенс-, сплайсинг-варианты, делеции, инсерции и др. [7]. Согласно прогнозируемой структурной модели NaPi-IIa, большинство этих патогенных вариантов, по-видимому, находятся в доменах трансмембранных спиралей [10]. Несколько генетических вариантов были протестированы *in vitro* в ооцитах Хепорус или в клетках почек опоссума и продемонстрировали снижение функции мутировавших переносчиков в основном из-за дефектов транспорта [11].

В настоящее время в России отсутствуют опубликованные исследования ИИГ2 у пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинические и молекулярно-генетические характеристики ИИГ2 у детей с биаллельными вариантами в гене SLC34A1 с выявлением фенотипических особенностей течения заболевания и потенциальных генотип-фенотипических ассоциаций.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 12 детей (5 девочек и 7 мальчиков) с генетически подтвержденной ИИГ2, которые наблюдались в отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова в период с 2012 по 2024 г.

Критерием включения в исследование было наличие молекулярно-генетически подтвержденной ИИГ2 с гомозиготными (n=2) или компаунд-гетерозиготными (n=10) вариантами в гене SLC34A1. Пациенты с моноаллельными вариантами в гене SLC34A1 в исследование не включались.

Всем пациентам проводилась оценка физического развития на основании массы и роста детей в соответствии с возрастом с расчетом индекса стандартного отклонения (Standard Deviation Score – SDS).

Лабораторное обследование включало биохимическое исследование крови с определением уровня общего и ионизированного кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) по стандартным методикам; исследование уровня ПТГ в крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа; определение уровней 25(ОН)Д и 1,25(ОН)₂Д в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; разовый и суточный биохимические анализы мочи с определением экскреции кальция, фосфора, креатинина. В разовом (вторая утренняя порция мочи) биохимическом анализе мочи определялись кальций / креатининовый индекс (референсные значения в соответствии с возрастом [12]), канальцевая реабсорбция фосфатов (КРФ), которая рассчитывалась по формуле [13]

$$\text{КРФ (\%)} = (1 - \text{креатинин крови} \times \text{фосфор мочи}) \times 100 / \text{креатинин мочи} \times \text{фосфор крови}.$$

Снижение КРФ оценивалось при снижении расчетного параметра менее 85% [13]. Расчет коэффициента максимальной тубулярной реабсорбции фосфатов по отношению к рСКФ (ТмРФ/рСКФ) осуществляли по формулам в зависимости от значений КРФ [13]:

- при $\text{КРФ} \leq 85\%$ $\text{ТмРФ/рСКФ} = \text{КРФ} \times \text{фосфор крови};$
- при $\text{КРФ} \geq 86\%$ $\text{ТмРФ/рСКФ} = \alpha \times \text{фосфор крови}, \text{ где } \alpha = 0,3 \times \text{КРФ} / (1 - (0,8 \times \text{КРФ})).$

Снижение ТмРФ/рСКФ оценивалось при ТмРФ/рСКФ менее референсных значений по полу и возрасту [13, 14].

В суточном биохимическом анализе мочи оценивалось отношение экскреции кальция к массе тела (норма менее 0,1 ммоль/кг/сут для всех возрастов [15] пациентов).

Гипофосфатемия определялась при снижении уровня фосфора в крови ниже референсных значений для конкретного пола и возраста [16]. Для исключения влияния

половых и возрастных различий на референсные значения активности ЩФ проводился расчет Z-score ЩФ, который выполнялся по следующей формуле [17]:

$$Z\text{-score} = (\sqrt{\text{значения ЩФ}} - \text{среднее значение } \sqrt{\text{значений ЩФ для возрастной группы}}) / SD$$
 (стандартное отклонение) значений $\sqrt{\text{ЩФ}}$ для возрастной группы.

Состояние функций почек у пациентов с ИИГ2 определялось по «прикроватной» формуле Шварца с расчетом скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) [18].

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек с определением степени выраженности повышения эхогенности медуллярного слоя (медуллярный нефрокальциноз): 1-я степень – наличие ободка повышенной эхогенности вокруг пирамидок, 2-я степень – диффузное повышение эхогенности пирамидок («белые пирамидки»), 3-я степень – диффузное повышение эхогенности пирамидок с наличием акустической тени [19, 20].

Молекулярно-генетический анализ был проведен по технологии секвенирования нового поколения (NGS) методом парно-концевого чтения – клиническое секвенирование экзона (n=4), полное секвенирование экзона (n=5) и генома (n=3). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови наборами PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Секвенирование экзона образцов ДНК выполнялось с помощью секвенатора Illumina HiSeq2500 (Illumina Inc., San Diego; CA) со средним покрытием целевой области секвенирования не менее 70x, с полнотой секвенирования целевой области с покрытием, гарантирующим точность прочтения нуклеотидов не менее 98%. Полногеномное секвенирование проводилось на генетическом анализаторе DNBSEQ-G400 методом парно-концевого прочтения (2x150 b.p.) со средним покрытием целевой области 30x, с использованием набора MGIEasy FS PCR-Free DNA Library Prep Set (BGI, Beijing, China) для подготовки библиотек.

Биоинформатический анализ был выполнен с применением баз данных, включая PolyPhen-2 [21], SIFT [22], HGMD [23], ClinVar [24], GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), 1000genomes (<http://www.internationalgenome.org>), OMIM (<https://www.omim.org>). Потенциальная патогенность выявленных мутаций оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии (2015) по совокупности сведений литературы, расчетных, функциональных и популяционных данных [25] и руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования [26].

Нумерация кодирующей последовательности гена SLC34A1 представлена по референсу NM_003052.5 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

Для выявления генотип-фенотипических ассоциаций пациенты с ИИГ2 были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия наиболее часто встречающегося в исследуемой когорте варианта p.V91_A97del в гене SLC34A1: 1-я группа – дети с вариантом p.V91_A97del (в гетерозиготном состоянии n=6), 2-я группа – дети без варианта p.V91_A97del (n=6).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов с оценкой медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили). Значимость различий для непараметрических количественных переменных по одному признаку

оценивали по ранговому U-критерию Манна – Уитни. Оценку значимости качественных бинарных признаков в независимых группах проводили с использованием точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями применялся метод ранговой корреляции по Спирмену. Сравнение 2 зависимых групп по 1 признаку проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, США).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Первыми проявлениями заболевания с одинаковой частотой были жалобы на снижение аппетита, недостаточную прибавку в массе, задержку роста или выявление медуллярного нефрокальциноза при УЗИ почек в рамках скринингового обследования (33,3% (4/12)); абактериальную бессимптомную лейкоцитурию в 25% (3/12) наблюдений и гипопаратиремию, выявленную при обследовании по другим причинам у 8,4% (1/12) пациентов. Медиана возраста появления первых симптомов составила 1,5 [ИКР: 1,0; 13,5] месяца; на момент первичного обследования и клинической постановки диагноза – 17,5 [ИКР: 11,5; 61,5] месяца. В динамике было обследовано 91,7% (11/12) детей, длительность наблюдения составила 55,0 [ИКР: 12,0; 66,0] месяца.

Задержка физического развития со снижением SDS роста и массы тела ≤ -2 на момент включения в исследование имела место в 25% (3/12) случаев, в динамике

Таблица 1
Клиническая характеристика детей с ИИГ2
Table 1
Clinical characteristics of children with IIH2

№ пациента	Пол	Возраст, мес*	Ca ²⁺ /Са общ. в крови, ммоль/л	P в крови, ммоль/л	ПТГ в крови, пг/мл	КРФ, %	Са/Сг мочи, ммоль/ммоль/Са мочи, ммоль/кг/сут	НК, степень	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	Ж	21	1,33↑/2,55	1,63	20,2↓	82,6↓	1,14/0,04	2	75,9
2	М	171	1,25/2,46	1,24↓	н/д	67,7↓	0,2/0,01	0	80,9
3	М	13	1,36↑/2,69↑	2,09	29	81,8↓	0,16/0,016	3	45,8
4	М	10	1,36↑/2,64↑	1,7	15,5↓	84,4↓	1,28/0,24↑	3	71,0
5	Ж	2	н/д/2,92↑	1,72	3↓	н/д	2,68↑/н/д	2	60,0
6	М	63	1,25/ н/д	н/д	3↓	н/д	1,15↑/н/д	2	115,0
7	М	60	1,32/2,34	1,61	55	87,22	0,89/0,17↑	2	73,0
8	М	149	1,23/2,58	1,26↓	40,8	91,1	0,24/0,12↑	2	72,8
9	М	15	1,33↑/2,53	1,84	48,2	91,6	0,15/0,006	2	77,3
10	Ж	5	1,47↑/2,83↑	2,19	8,6↓	87,22	3,34↑/0,3↑	3	32,8
11	Ж	16	1,37↑/2,45	1,13↓	7↓	71,96↓	1,52↑/0,12↑	3	58,9
12	Ж	19	1,28/2,21	1,49	18,4↓	82,7↓	1,42/0,05	2	67,5

Примечания: * возраст на момент первичного обследования; НК – нефрокальциноз; н/д – нет данных; КРФ – канальцевая реабсорбция фосфатов.

наблюдения задержки роста не наблюдалось (0/11), $p=0,21$, снижение массы тела выявлено у 9% (1/11) детей, $p=0,59$. Умеренно выраженные костные деформации нижних конечностей наблюдались у 50% (6/12) пациентов. Полиурии/полидипсии не наблюдалось ни у одного из пациентов.

Гиперкальциемия различной степени выраженности, гиперкальциурия, снижение уровня ПТГ на момент первичного обследования были выявлены с одинаковой частотой у 58,3% (7/12) детей (табл. 1), в динамике наблюдения гиперкальциемия сохранялась у 18,2% (2/11) пациентов ($p=0,08$), гиперкальциурия и снижение уровня ПТГ в крови имели место у 27,3% (3/11) ($p=0,18$ и $p=0,21$ соответственно). Медиана уровня ПТГ в крови в динамике наблюдения была статистически значимо выше, чем на момент включения в исследование: 33,8 [ИКР: 18,7; 48,9] нг/мл против 18,4 [ИКР: 7,0; 40,8] нг/мл, $p=0,042$ (рис. 1). Снижение уровня фосфора было выявлено в 25% (3/12) случаев на момент первичного обследования и сохранялось в динамике наблюдения у 9,1% (1/11) детей, $p=0,59$. Частота снижения ТмРФ/рСКФ на момент включения в исследования составила 20% (2/10), на момент последнего обследования снижение ТмРФ/рСКФ имело место в 30% (3/10) ($p=1,0$) случаев. Повышение активности ЩФ было выявлено у 27,3% (3/11) и 9,1% (1/11) детей на момент первичного и последнего обследования соответственно, $p=0,58$, Z-score ЩФ статистически значимо снизился в динамике наблюдения: $-0,05$ [ИКР: $-1,29$; $1,37$] против $-1,5$ [ИКР: $-3,05$; $-1,26$], $p=0,021$. Уровни $25(\text{ОН})_2\text{Д}$ и $1,25(\text{ОН})_2\text{Д}$ исследовались у 10 из 12 детей (83,3%), повышения данных метаболитов витамина Д не было зафиксировано ни у одного из пациентов. Медуллярный нефрокальциноз 2–3-й степени выявлялся при УЗИ почек у 91,7% (11/12) детей с ИИГ2. Уролитиаз имел место у 16,7% (2/12) пациентов с ИИГ2.

Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² было выявлено в 33,3% (4/12) случаев на момент включения в исследование и не наблюдалось ни у одного из пациентов в динамике наблюдения (0/11), $p=0,09$; медиана рСКФ на момент первичного и последнего исследования составила 71,9 [ИКР: 59,5; 76,6] мл/мин/1,73 м² против 74,0 [ИКР:

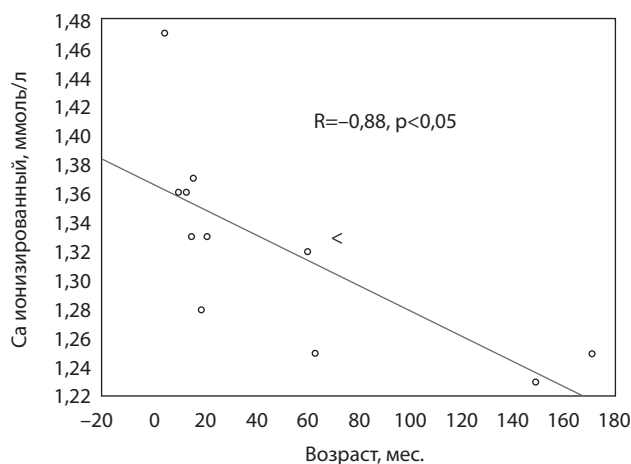


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем кальцием крови и возрастом детей с идиопатической инфантильной гиперкальциемией, тип 2

Fig. 2. Correlation between serum calcium level and age of children with idiopathic infantile hypercalcemia, type 2

69,5; 84,0] мл/мин/1,73 м² соответственно, $p=0,23$. В группе детей с ИИГ2 установлена сильная обратная корреляционная связь между уровнем кальция крови и возрастом пациентов на период первичного обследования (Ca^{2+} $R=-0,88$, $p<0,05$; Ca общий $R=-0,68$, $p<0,05$) (рис. 2).

В исследуемой когорте пациентов по результатам молекулярно-генетического обследования были выявлены различные уникальные варианты в гене SLC34A1: миссенс-варианты ($n=5$), делеции-инсерции со сдвигом рамки считывания ($n=1$), делеции-инсерции без сдвига рамки считывания ($n=4$), нонсенс-варианты ($n=1$) и синонимичный вариант ($n=1$), варианты сплайсинга ($n=2$). Наиболее частым SLC34A1 вариантом был c.271_291del (p.91_97del), который встречался у 50% ($n=6$) пациентов в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами. Идентифицированы ранее не описанные варианты с неизвестным клиническим значением: c.1438_1440delTTC (p.Phe480del), c.(?_1175-45)_(1291+26_?)del, c.1016T>C (p.Ile339Thr) (табл. 2).

Таблица 2
Результаты молекулярно-генетического исследования у детей с ИИГ2 ($n=12$)
Table 2
Findings of molecular genetic testing in children with IIH2 ($n=12$)

№ пациента	Вариант (кДНК)	Вариант (белок)	Экзон/интрон	Генотип	Патогенность
1	c.899G>A	p.Ser300Asn	8	Гомозигота	VUS
2	c.820_825delinsCC	p.Phe274ProfsTer11	7	Компаунд-гетерозигота	Вероятно-патогенный
	c.271_291del	p.V91_A97del	4		Патогенный
3	c.464T>C	p.Leu155Pro	5	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.1438_1440delTTC	p.Phe480del	13		VUS
4	c.1614G>A	p.Trp538Ter	13	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.271_291del	p.V91_A97del	4		Патогенный
5	c.1449G>A	p.Ser483Ser	13	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.272_292del	p.V91_A97del	4		Патогенный
6	c.1449G>A	p.Ser483Ser	13	Компаунд-гетерозигота	Вероятно-патогенный
	c.(?_1175-45)_(1291+26_?)del	p.(?)	11		VUS
7	c.388+2T>C	p.(?)	4	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.1449G>A	p.Ser483Ser	13		Патогенный
8	c.398C>T	p.Ala133Val	4	Гомозигота	Патогенный
9	c.458G>T	p.Gly153Val	5	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.272_292del	p.V91_A97del	4		Патогенный
10	c.1006-1G>A	p.(?)	9	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.1016T>C	p.Ile339Thr	10		VUS
11	c.1449G>A	p.Ser483Ser	13	Компаунд-гетерозигота	Вероятно-патогенный
	c.271_291del	p.V91_A97del	4		Патогенный
12	c.460_480dup	p.Ile154_Val160dup	5	Компаунд-гетерозигота	Вероятно-патогенный
	c.272_292del	p.V91_A97del	4		Патогенный

Примечание: VUS – вариант с неизвестным клиническим значением.

Таблица 3
Клиническая характеристика детей с ИИГ2 в зависимости от наличия варианта p.V91_A97del в гене SLC34A1
Table 3
Clinical characteristics of children with IIH2 depending on the presence of variant p.V91_A97del in the gene SLC34A1

Показатель	Пациенты с вариантом p.V91_A97del в гене SLC34A1 (n=6)	Пациенты без варианта p.V91_A97del в гене SLC34A1 (n=6)	p
Возраст, мес.	15,5 (10,0; 19,0)	40,5 (13,0; 63,0)	0,48
Пол, м : д	3 : 3	4 : 2	1,0
Ca ²⁺ в крови, ммоль/л	1,33 (1,28; 1,36)	1,32 (1,25; 1,36)	0,79
Ca общий в крови, ммоль/л	2,49 (2,45; 2,64)	2,58 (2,55; 2,69)	0,53
↓Р крови, п (%)	2/6 (33,3%)	1/5 (20%)	1,0
ПТГ в крови, пг/мл	15,5 (7,0; 18,4)	24,6 (8,6; 40,8)	0,42
рСКФ*, мл/мин/1,73 м ²	69,3 (60,2; 77,3)	72,9 (45,8; 75,9)	1,0
рСКФ**, мл/мин/1,73 м ²	78,7 (73,9; 85,4)	71,8 (69,5; 74,1)	0,17
↓КРФ, п (%)	4/5 (80%)	2/5 (40%)	0,52
НК 2–3-й степени, п (%)	5/6 (83,3%)	6/6 (100%)	1,0

Примечания: в таблице представлены значения медиан приведенных показателей и интерквартильный размах (ИКР) (25-й и 75-й перцентили); * рСКФ на момент первичного обследования; ** рСКФ на момент последнего обследования; ПТГ – паратгормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; КРФ – канальцевая реабсорбция фосфатов; НК – нефрокальциноз.

Поиск генотип-фенотипических ассоциаций проводился между пациентами с вариантом с.271_291del (p.91_97del) (n=6, все в компаунд-гетерозиготном состоянии) и без данного варианта (n=6). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Уровень кальция, ПТГ крови, частота выявления гипофосфатемии в сочетании со снижением ТмРФ/рСКФ, гиперкальциурии, уровень рСКФ и частота выявления медуллярного нефрокальциноза 2–3-й степени были сопоставимы в исследуемых группах (табл. 3).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование впервые демонстрирует результаты клинико-лабораторной и генетической характеристики, а также результаты динамического наблюдения за российской когортой детей с ИИГ2.

Первые клинические проявления ИИГ2 не специфичны и появляются в первые месяцы жизни пациентов, что подтверждается результатами настоящего исследования – снижение аппетита, недостаточная прибавка массы тела, задержка роста имели место у трети детей с ИИГ2 в возрасте 1,5 [ИКР: 1,0; 13,5] месяца, а также результатами исследований Schlingmann K.P. с соавт. [2] и Brunkhorst M. с соавт. [7], где у носителей биаллельных вариантов SLC34A1 на первом году жизни ведущими клиническими проявлениями были полиурия, задержка роста, рвота и запоры, которые, вероятно, были связаны с гиперкальциемией.

Превалирующими клинико-лабораторными проявлениями ИИГ2 у обследованной нами группы пациентов являлись двусторонний медуллярный нефрокальциноз 2–3-й степени, гиперкальциемия, гиперкальциурия, низкий уровень ПТГ в крови. Полученные результаты исследования соотносятся с результатами исследований

Schlingmann K.P. с соавт. [2] и Brunkhorst M. с соавт. [7], в которых у всех пациентов (100%) с ИИГ2 выявлялся медуллярный нефрокальциноз, при этом гиперкальциемия имела место у 87,5% пациентов в исследовании Schlingmann K.P. с соавт. [2] и только у трети пациентов в исследовании Brunkhorst M. с соавт. [7], что, возможно, имеет возрастную взаимосвязь.

Результаты представленного нами исследования подтверждают наличие взаимосвязи между степенью выраженности и частотой выявления гиперкальциемии и возрастом детей с ИИГ2: получена статистически значимая сильная обратная корреляционная связь между уровнем кальция крови и возрастом пациентов, а также тенденция к снижению частоты выявления гиперкальциемии в динамике наблюдения. Аналогичные результаты наличия обратной зависимости между возрастом пациентов и степенью выраженности гиперкальциемии были получены Schlingmann K.P. с соавт. [2] при обследовании детей с ИИГ2 и Gurevich E. с соавт. [27] при обследовании гетерогенной группы детей с гиперкальциемией.

Результаты данного исследования демонстрируют, что низкий уровень ПТГ в крови в раннем возрасте является частым проявлением ИИГ2 в российской когорте детей. В динамике наблюдения у большинства пациентов уровень ПТГ в крови соответствовал референсным значениям, а медиана уровня ПТГ в крови была статистически значимо выше, чем при первичном обследовании. Ранее проведенные исследования Schlingmann K.P. с соавт. [2] и Brunkhorst M. с соавт. [7] также демонстрируют высокую частоту выявления сниженного уровня ПТГ в крови в раннем детском возрасте с уменьшением данного показателя в динамике наблюдения за пациентами с ИИГ2.

Гиперкальциурия у детей с ИИГ2, по результатам проведенного нами исследования, была зарегистрирована в 58,3% случаев, что сопоставимо с частотой выявления гиперкальциурии в исследованиях Schlingmann K.P. с соавт. [2] и Brunkhorst M. с соавт. [7], которая имела место у 75 и 46,7% пациентов в каждом из исследований соответственно. В динамике наблюдения отмечена тенденция к снижению частоты выявления гиперкальциурии как по результатам настоящего исследования (58,3 против 27,3%, $p=0,18$), так и по результатам Brunkhorst M. с соавт. [7], где частота выявления гиперкальциурии при последнем обследовании составляла 30 против 46,7% на момент первичного обследования.

У пациентов с ИИГ2 нарушение гомеостаза кальция явно преобладает над первичным дефектом метаболизма фосфатов, обусловленного нарушением функции NaPi-IIa. По результатам настоящего исследования, так же как и по данным других исследований [2, 7], гипофосфатемия в сочетании со снижением ТмРФ/рСКФ без признаков рахита имеет место у 20–25% пациентов с ИИГ2 при первичном обследовании со снижением частоты выявления в динамике наблюдения.

Повышение активности ЩФ по результатам проведенного исследования было выявлено чуть менее чем у трети детей на момент первичного обследования без взаимосвязи с уровнем фосфора крови и наличием явлений рахита. В динамике наблюдения без назначения какой-либо терапии z-score ЩФ статистически значимо снизился, что в полной мере соотносится с результатами Brunkhorst M. с соавт. [7], которые продемонстрировали аналогичное снижение z-score ЩФ.

Основным ограничением данного исследования явилось отсутствие возможности определения ФРФ23, который, по результатам экспериментальных исследований

на животных, напрямую зависит от уровня фосфора в крови [6]. Эта взаимосвязь наблюдалась и в исследованиях на людях, хотя и с неоднозначными результатами [28]. У пациентов с мутациями в SLC34A1 гипофосфатемия, вследствие снижения реабсорбции фосфатов, снижает выработку ФРФ23, что имеет диагностическое значение при состояниях, связанных с нарушением кальций-фосфорного обмена. В исследовании Schlingmann K.P. с соавт. [2] уровень ФРФ23 определялся у половины обследованных пациентов на момент нормализации показателей кальция и фосфора крови и был в пределах референсных значений, что не позволяет делать какие-либо выводы об уровне данного показателя и его патогенетической роли на момент активных клинико-лабораторных проявлений заболевания.

По результатам настоящего исследования уrolитиаз имел место у 16,7% детей с ИИГ2, что сопоставимо с частотой выявления уrolитиаза у пациентов с биаллельными вариантами в гене SLC34A1 в исследовании Brunkhorst M. с соавт. (10% (2/20)) [7]. При этом у носителей гетерозиготных вариантов в гене SLC34A1 уrolитиаз выявлялся значительно чаще и достигал 30% на момент последнего обследования [7], что соотносится с гипотезой о том, что гетерозиготное носительство вариантов SLC34A1, по-видимому, представляет собой предрасположенность к развитию уrolитиаза, а реализация предрасположенности требует дополнительных генетических и эпигенетических факторов. В нескольких исследованиях по полногеномному поиску ассоциаций (GWAS) SLC34A1 был предложен в качестве одного из генов-кандидатов, связанных с уrolитиазом [29, 30]. В настоящее время отсутствует четкое понимание причин более высокой частоты выявления уrolитиаза у носителей моноаллельных вариантов в гене SLC34A1 по сравнению с носителями биаллельных вариантов.

По накопленным к настоящему моменту данным, ИИГ2 не относится к заболеваниям с прогрессирующим снижением фильтрационной функции почек, что подтверждается результатами исследования Brunkhorst M. с соавт. [7], а также результатами настоящего исследования, продемонстрировавшего повышение рСКФ в динамике наблюдения. Однако учитывая немногочисленность исследований, а также непродолжительный период наблюдения за пациентами с ИИГ2, выводы о темпах прогрессирования заболевания еще только предстоит сделать.

Анализ результатов молекулярно-генетических исследований показал, что в исследуемой нами когорте российских детей с ИИГ2 наиболее часто выявляемым вариантом в гене SLC34A1 явился c.271_291del (p.91_97del), который ранее был описан как патогенный, приводящий к делеции 7 аминокислот без сдвига рамки считывания. Данный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD с частотой 1,7% в общей популяции и 2,7% в финской популяции. В исследовании Schlingmann K.P. с соавт. [2] сообщалось о 3 из 16 пациентов с вариантом p.91_97del в гене SLC34A1 в компаунд-гетерозиготном состоянии с полным симптомокомплексом ИИГ2, а результаты функционального анализа свидетельствовали о нарушении функции NaPi-IIa.

До настоящего времени отсутствуют литературные данные о наличии генотип-фенотипических ассоциаций у пациентов с ИИГ2. В ходе представленного исследования проводилось сопоставление фенотипов пациентов с ИИГ2 с SLC34A1 генотипом p.91_97del в гетерозиготном состоянии и без него. Отсутствие различий в уровне кальция и ПТГ в крови, частоте выявления гипофосфатемии в сочетании со снижением ТмРФ/рСКФ, гиперкальциурии, медуллярного нефрокальциноза, а также уровня

рСКФ свидетельствует о том, что наличие варианта p.91_97del в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими патогенными/вероятно-патогенными вариантами не смягчает фенотип ИИГ2, как это было описано у пациентов с вариантом p.91_97del в гомозиготном состоянии [2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные являются результатами первого в России исследования по изучению клинико-генетических характеристик, а также поиску генотип-фенотипических ассоциаций у детей с ИИГ2.

Степень выраженности и частота выявления основных клинико-лабораторных проявлений ИИГ2 снижаются с возрастом пациентов, что необходимо учитывать в дифференциально-диагностическом поиске у детей с нефрокальцинозом/уролитиазом и нарушением кальций/фосфорного обмена. Пациенты с ИИГ2 не демонстрируют прогрессирующего снижения фильтрационной функции почек в краткосрочной перспективе, долгосрочные прогнозы требуют длительных катамнестических наблюдений. Российская когорта пациентов с ИИГ2 имеет «горячую точку» в гене SLC34A1 (с.271_291del (p.91_97del)). Наличие SLC34A1 варианта p.91_97del в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими патогенными/вероятно-патогенными вариантами не оказывает влияния на фенотип ИИГ2.

Повышение осведомленности о возрастных особенностях течения ИИГ2, а также понимание, что нарушение гомеостаза кальция может преобладать над первичным дефектом метаболизма фосфатов, будут способствовать увеличению клинической настороженности специалистов в отношении данной патологии у пациентов с гиперкальциемией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом/уролитиазом. Молекулярно-генетическое исследование вариантов в гене SLC34A1 направлено на раннюю верификацию заболевания с целью определения тактики ведения пациентов. Требуются дальнейшие когортные исследования пациентов с ИИГ2, которые позволят изучить долгосрочный прогноз и эффективность терапии препаратами фосфора.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*. 2011;365:410–21. doi: 10.1056/NEJMoa1103864
2. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:604–14. doi: 10.1681/ASN.2014101025
3. Kido, S., Kaneko, I., Tatsumi, S., et al. Vitamin D and Type II Sodium-Dependent Phosphate Cotransporters. Phosphate and Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:86–97. doi: 10.1159/000346786
4. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:341–59. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.040705.141729
5. Navarro-García JA, Fernandez-Velasco M, Delgado C, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e12902. doi:10.1111/eci.12902
6. Perwad F, Azam N, Zhang MY, et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology*. 2005;146:5358–64. doi: 10.1210/en.2005-0777
7. Brunkhorst M, Brunkhorst L, Martens H, et al. Presentation and outcome in carriers of pathogenic variants in SLC34A1 and SLC34A3 encoding sodium-phosphate transporter NPT 2a and 2c. *Kidney Int*. 2025 Jan;107(1):116–129. doi: 10.1016/j.kint.2024.08.035
8. Gordon RJ, Li D, Doyle D, et al. Digenic Heterozygous Mutations in SLC34A3 and SLC34A1 Cause Dominant Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2392–2400. doi: 10.1210/clinem/dgaa217
9. Amar A, Majmundar AJ, Ullah I, et al. Gene panel sequencing identifies a likely monogenic cause in 7% of 235 Pakistani families with nephrolithiasis. *Hum Genet*. 2019;138:211–219. doi: 10.1007/s00439-019-01978-x
10. Fenollar-Ferrer C, Patti M, Knopfel T, Werner A, Forster IC, Forrest LR. Structural fold and binding sites of the human Na(+)-phosphate cotransporter NaPi-II. *Biophys J*. 2014;106:1268–79. doi: 10.1016/j.bpj.2014.01.043

11. De Paolis, Elisa, Scaglione, Giovanni Luca, De Bonis, Maria, Minucci, Angelo and Capoluongo, Ettore. CYP24A1 and SLC34A1 genetic defects associated with idiopathic infantile hypercalcemia: from genotype to phenotype. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2019;57(11):1650–1667. doi:10.1515/cclm-2018-1208
12. Matos V, van Melle G, Boulat O, et al. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr*. 1997;131(2):252–7. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70162-8
13. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(Pt2):201–6. doi: 10.1177/000456329803500203
14. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt6):631–56. doi:10.1177/0004563214521399
15. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, et al. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol*. 1992;6(2):149–57. doi: 10.1007/BF00866297
16. Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer. *Clin Chem*. 1988;34:1622–5.
17. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):7–11. doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.02
18. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009;4(11):1832–643. doi: 10.2215/CJN.01640309
19. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):403–413. doi: 10.1007/s00467-008-1073-x
20. Dick PT, Shuckett BM, Tang B, et al. Observer reliability in grading nephrocalcinosis on ultrasound examinations in children. *Pediatr Radiol*. 1999;29(1):68–72. doi: 10.1007/s002470050539
21. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods*. 2010;7(4):248–249. doi: 10.1038/nmeth0410-248
22. Ng P.C., Henikoff S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res*. 2001;11(5):863–874. doi: 10.1101/gr.176601
23. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M., et al. Human Gene Mutation Database (HGMD®): 2003 update. *Hum. Mutat*. 2003;21(6):577–581. doi: 10.1002/humu.10212
24. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(1):862–868. doi: 10.1093/nar/gkv1222
25. Aziz N, Bale S, Bick D, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med*. 2015;17(5):405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30
26. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenkov M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. *Medical Genetics*. 2019;18(2):3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. (in Russian)
27. Gurevich E, Levi S, Borovitz Y, et al. Childhood Hypercalciuric Hypercalcemia With Elevated Vitamin D and Suppressed Parathyroid Hormone: Long-Term Follow Up. *Front Pediatr*. 2021;9:752312. doi: 10.3389/fped.2021.752312
28. Antoniucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3144–9. doi: 10.1210/jc.2006-0021
29. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol*. 2014;40:499–506. doi: 10.1159/000369833
30. Urabe Y, Tanikawa C, Takahashi A, et al. A genome-wide association study of nephrolithiasis in the Japanese population identifies novel susceptible loci at 5q35.3, 7p14.3, and 13q14.1. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002541. doi: 10.1371/journal.pgen.1002541