

Случай семейной гипокальциурической гиперкальциемии 1-го типа

А. Р. Бенина¹✉

Л. С. Созаева²

М. И. Фадеева³

А. К. Еремкина⁴

Н. А. Стребкова⁵

И. С. Чугунов⁶

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, ifeel1996@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8187-947X>

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, Leila.sozaeva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5650-1440>

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия, fadeeva.mariya@endocrincentr.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2443-7277>

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, a.lipatenkova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, Strebkova.Natalya@endocrincentr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2410-5347>

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова, Москва, Россия, chugunovigor@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>

Резюме

Введение. В статье представлены два клинических случая семейной гипокальциурической гиперкальциемии 1-го типа среди членов одной семьи. Изначально диагноз был установлен матери в возрасте 46 лет, а позднее и ее сыну. У матери гиперкальциемия на фоне умеренного повышения паратгормона впервые была зафиксирована в 43 года, состояние было расценено как первичный гиперпаратиреоз. Пациентке дважды проводили хирургическое лечение по поводу образования парашитовидной железы, которое не было успешным. Также она получала консервативную терапию золедроновой кислотой и цинакальцетом, которая не обладала достаточной эффективностью. Сын пациентки был обследован в возрасте 16 лет в связи с жалобами на боль в пояснице, в ходе обследования выявлены гиперкальциемия на фоне умеренного повышения паратгормона. Учитывая отягощенный наследственный анамнез, проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого в гене *CASR* выявлен гетерозиготный патогенный вариант с.554G>A (p.Arg185Gln), аналогичный вариант обнаружен и у матери пациента. Учитывая клинико-лабораторное обследование, пациентам установлен диагноз семейной гипокальциурической гиперкальциемии 1-го типа.

Заключение. Пациентам с впервые выявленной гиперкальциемией на фоне умеренного повышения паратгормона при условии сохранной фильтрационной функции почек необходимо обязательное исследование соотношения клиренса кальция/креатинина, тщательный сбор семейного анамнеза. Генетическая верификация семейной гипокальциурической гиперкальциемии 1-го типа включает в себя исследование гена *CASR*, а при отсутствии в нем мутаций — дополнительный анализ *GNA11* и *AP2S1*. Мы продемонстрировали два клинических случая матери и сына с семейной гипокальциурической гиперкальциемией 1-го типа и осветили проблему дифференциально-диагностического поиска гиперпаратиреоза и выбора дальнейшей тактики. Учитывая, что заболевание при одной и той же мутации может иметь разное течение, в том числе с развитием неонатального тяжелого гиперпаратиреоза, семьям пациентов требуется генетическое консультирование для планирования беременности и предупреждения тяжелых состояний у новорожденных.

Ключевые слова: семейная гипокальциурическая гиперкальциемия 1-го типа, *CASR*, кальций-чувствительный рецептор, цинакальцет

Для цитирования: Бенина А. Р., Созаева Л. С., Фадеева М. И., Еремкина А. К., Стребкова Н. А., Чугунов И. С. Случай семейной гипокальциурической гиперкальциемии 1-го типа. Лечащий Врач. 2026; 7-8 (29): 110-117. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.8.016>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Cases of familial hypocalciuric hypercalcemia type 1

Anastasiya R. Benina¹✉

Leila S. Sozaeva²

Mariya I. Fadeeva³

Anna K. Eremkina⁴

Natalia A. Strebkova⁵

Igor S. Chugunov⁶

¹ National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov, Moscow, Russia, ifeel1996@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8187-947X>

² National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov, Moscow, Russia, Leila.sozaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5650-1440>

³ National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov, Moscow, Russia, fadeeva.mariya@endocrincentr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2443-7277>

⁴ National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov, Moscow, Russia, a.lipatenkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

⁵ National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov, Moscow, Russia, Strebkova.Natalya@endocrincentr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2410-5347>

⁶ National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov, Moscow, Russia, chugunov.igor@endocrincentr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>

Abstract

Background. The article presents two clinical cases of familial hypocalciuric hypercalcemia type 1 among members of the same family. The diagnosis was initially made to the mother at the age of 46, and later to her son. In the mother, hypercalcemia against the background of a moderate increase in parathyroid hormone was first recorded at the age of 43, the condition was regarded as primary hyperparathyroidism. The patient underwent surgical treatment twice for parathyroid tumors, which were not successful. She also received conservative therapy with zoledronic acid and cinacalcet, which was not sufficiently effective. The patient was examined at the age of 16 years due to complaints of lower back pain; during the examination, hypercalcemia was revealed against the background of a moderate increase in parathyroid hormone. Having read the burdened hereditary history, a molecular genetic study was carried out, according to the results of which a heterozygous pathogenic variant c.554G>A (p.Arg185Gln) was identified in the *CASR* gene; a similar variant was identified in the patient's mother. Based on clinical and laboratory examination, patients were diagnosed with familial hypocalciuric hypercalcemia type 1. **Conclusion.** In patients with newly diagnosed hypercalcemia against the background of a moderate increase in parathyroid hormone, provided that the filtration function of the kidneys is preserved, a mandatory study of the calcium/creatinine clearance ratio and a careful collection of family history are necessary. Genetic verification of familial hypocalciuric hypercalcemia includes a study of the *CASR* gene, and if there are no mutations in it, an additional analysis of *GNA11* and *AP2S1*. We demonstrated two clinical cases of a mother and son with familial hypocalciuric hypercalcemia type 1 and highlighted the problem of differential diagnostic search for hyperparathyroidism and the choice of further tactics. Considering that the disease with the same mutation can have a different course, including the development of neonatal severe hyperparathyroidism, patients' families require genetic counseling to plan pregnancy and prevent severe conditions in newborns.

Keywords: familial hypocalciuric hypercalcemia type 1, *CASR*, calcium-sensing receptor, cinacalcet

For citation: Benina A. R., Sozaeva L. S., Fadeeva M. I., Eremkina A. K., Strebkova N. A., Chugunov I. S. Cases of familial hypocalciuric hypercalcemia type 1. *Lechaschi Vrach.* 2026; 7-8 (29): 110-117. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.8.016>

Conflict of interests. Not declared.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (СГГ, Familial hypocalciuric hypercalcemia, ФНН; OMIM 145980) — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *CASR* кальций-чувствительного рецептора (calcium-sensing receptor, белок CaSR) или связанных с ним белках [1]. Заболевание характеризуется повышением уровня кальция крови, нормальным или умеренно повышенным уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) и сниженной экскрецией кальция

с мочой [2]. У пациентов также может наблюдаться повышение уровня магния [3]. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, однако у некоторых пациентов с выраженной гиперкальциемией могут наблюдаться неспецифические симптомы, такие как утомляемость, диспепсия, мышечная гипотония, также может развиваться нефролитиаз [4]. Описаны случаи развития панкреатита при СГГ [5-7], а также хондрокальциноза и желчекаменной болезни.

В зависимости от генетического варианта выделяют три типа заболевания:

- СГГ 1-го типа (OMIM 145980) обусловлена гетерозиготными инактивирующими вариантами в гене *CASR* (3q21.1), кодирующем кальций-чувствительный рецептор [8]. Распространенность СГГ 1-го типа варьирует от 1:78 000 до 74,1:100 000 человек [9-11].
- СГГ 2-го типа (OMIM 145981) обусловлена патогенными вариантами в гене *GNA11* (19p13), кодирующем $\alpha 11$ -субъединицу G-белка, которая характеризуется тем, что участвует в передаче сигналинга с кальций-чувствительного рецептора.

● СГГ 3-го типа (OMIM 600740) связана с патогенными вариантами в гене *AP2S1* (19q13.3), кодирующем σ -субъединицу адапторного белкового комплекса 2, который играет ключевую роль в клатрин-зависимом эндоцитозе кальций-чувствительного рецептора [8, 11].

Патогенные варианты в генах *GNAII* и *AP2S1* приводят к нарушению пострецепторной передачи сигнала от CaSR. По данным литературы наиболее часто встречается СГГ 1-го типа, на долю которой приходится около 65% случаев заболевания [8], другие типы встречаются реже: СГГ 2-го типа — в 5-10%, СГГ 3-го типа — в 20% случаев [8]. Истинная распространенность СГГ может быть выше ввиду частого бессимптомного характера заболевания.

Рассматривают также аутоиммунную природу гипокальциурической гиперкальциемии вследствие образования блокирующих анти-CaSR-аутоантител с развитием аутоиммунного лимфоцитарного паратиреоидита, что может наблюдаться у пациентов с уже имеющимися другими аутоиммунными заболеваниями и может объяснять причину СГГ при отсутствии его генетической верификации [11-13]. В ряде случаев причина СГГ остается невыясненной [14].

Степень выраженности гиперкальциемии при СГГ, как правило, легкая или умеренная, однако описаны случаи выраженной гиперкальциемии (что более характерно для СГГ 3-го типа), сопровождающейся классическими симптомами гиперкальциемии, в том числе у младенцев с развитием неонатального тяжелого гиперпаратиреоза (OMIM 239200), обусловленного чаще гомозиготными мутациями в гене *CASR*, но в некоторых случаях возникающего и при наличии одной гетерозиготной мутации. Есть сообщения об обнаружении у пациентов с СГГ аденомы паращитовидной железы [15]. Возраст диагностики заболевания по данным литературы варьирует от 18 до 88 лет [16], описаны случаи ранней диагностики СГГ у младенцев [17, 18].

Кальций-чувствительный рецептор относится к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком, и определяет внеклеточный уровень ионов кальция [19]. Рецептор состоит из трех

структурных доменов (внутриклеточный, трансмембранный, внеклеточный) и экспрессируется преимущественно в паращитовидных железах, почках, кишечнике и костях [20]. Экспрессия CaSR также отмечается в легких, тканях сердечно-сосудистой и нервной систем, островковых клетках поджелудочной железы, в коже и жировой ткани [20]. Уровень внеклеточного кальция поддерживается в узком физиологическом диапазоне: при повышении его концентрации происходит активация рецептора, что приводит к снижению секреции ПТГ, и, наоборот, при снижении содержания кальция рецептор инактивируется и уровень ПТГ повышается.

При СГГ чувствительность рецептора к уровню кальция снижается, для его активации необходима более высокая концентрация кальция. Таким образом, изменение порога чувствительности рецептора приводит к гиперкальциемии и умеренному повышению ПТГ [21]. При СГГ в почках увеличивается реабсорбция кальция, что приводит к снижению его экскреции с мочой, то есть гипокальциурии [21].

Для дифференциальной диагностики между СГГ и первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) проводится расчет соотношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина: в случае СГГ это соотношение составляет менее 0,01, в то время как при ПГПТ — более 0,02 [22]. Примерно у 20% пациентов с СГГ индекс может составлять $> 0,01$, что нередко приводит к ошибочной интерпретации результатов анализов и, как следствие, неправильной диагностике причины гиперкальциемии [2, 8]. В то же время тщательная дифференциальная диагностика СГГ и ПГПТ имеет критическое значение для определения прогноза и предотвращения, как правило, ненужных при СГГ хирургических вмешательств.

В большинстве случаев СГГ имеет мягкое течение и может не требовать назначения специфической терапии. Однако у некоторых пациентов с СГГ с целью купирования гиперкальциемии при симптомной форме заболевания может быть использован кальцимиметик цинакальцет [23], представляющий собой аллостерический модулятор CaSR, способствующий повышению чувствительности

рецептора к уровню кальция и, как следствие, снижению уровня ПТГ [4]. Кальцимиметики могут действовать как фармакологические шапероны для измененных инактивирующих CaSR: они улучшают их функцию, способствуя улучшению их конформации и активности [23].

В описанных сериях пациенты с СГГ хорошо отвечали на лечение, частота побочных эффектов была минимальна и сопоставима с пациентами с ПГПТ. Для коррекции гиперкальциемии могут также использоваться антирезорбтивные антиостеопоротические препараты. Тотальная паратиреоидэктомия может рассматриваться как вариант лечения, если у пациента наблюдаются тяжелые проявления заболевания, например, рецидивирующий панкреатит, вызванный гиперкальциемией [24]. Однако результаты такого лечения могут быть неоднозначными, необходима тщательная оценка каждого конкретного случая.

В нашей статье представлено описание семьи с СГГ 1-го типа. У двоих пациентов (женщины и ее сына) заболевание верифицировано по результатам молекулярно-генетического исследования, остальные члены семьи к моменту написания статьи не обследованы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка А., 46 лет, поступила в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И. И. Дедова» Минздрава России в феврале 2024 года с жалобами на периодические судороги в икроножных мышцах, повышенную потливость, периодическую боль в пояснице, общую слабость, повышение массы тела на 8 кг за 8 месяцев.

Из анамнеза известно, что впервые гиперкальциемия выявлена в 2021 году (в возрасте 43 лет) при обследовании после перенесенной инфекции COVID-19 (точные значения кальция неизвестны). При обследовании через 1 год зафиксировано повышение уровней общего кальция крови до 3,01 ммоль/л и ПТГ до 150,5 пг/мл (рис. 1). Принимая во внимание гиперкальциемию на фоне высокого ПТГ, состояние было расценено как ПГПТ с абсолютными показаниями к хирур-

гическому лечению. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) в проекции околотитовидных желез (ОЩЖ) объемные образования убедительно не визуализировались. По результатам сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) в январе 2023 года отмечались признаки образования правой верхней ОЩЖ. В марте 2023 года по месту жительства проведено удаление образований в проекции правых верхней и нижней ОЩЖ. Уровень ПТГ до операции составлял 178 пг/мл (15-65), через 15 минут после отмечалось снижение ПТГ до 65 пг/мл (15-65). Однако уже на вторые сутки после операции уровень ПТГ вновь повысился до 91 пг/мл (15-65), сохранялась гиперкальциемия до 2,7 ммоль/л по общему кальцию (2,15-2,55) и 1,27 ммоль/л по кальцию ионизированному (0,9-1,2). По результату гистологического заключения ткани ОЩЖ обнаружено не было (послеоперационный материал соответствовал ткани щитовидной железы и тимусу).

В мае 2023 года повторно проводились УЗИ и сцинтиграфия с ОФЭКТ-КТ ОЩЖ, но убедительных топических данных получено не было. При лабораторном контроле помимо повышенного ПТГ до 10,4 пмоль/л (1,45-9,41) и гиперкальциемии до 3,04 ммоль/л (2,15-2,55) впервые был выявлен низконормальный уровень кальция в суточной моче — 2,94 ммоль/сут. По поводу дефицита витамина D (18 нг/мл) назначалась терапия колекальциферолом. Тогда же было проведено обследование на предмет осложнений гиперпаратиреоза. По данным рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника и бедренной кости снижения минеральной плотности костной ткани не выявлено (Z-критерий в L1-L4 -1,6 SD, в бедре -0,9 SD). По заключению УЗИ почек визуализирован микролит слева диаметром 4 мм. По данным эзофагогастродуоденоскопии отмечалась картина поверхностного гастродуоденита.

Несмотря на отсутствие значимой костной патологии для коррекции гиперкальциемии 31.05.2023 года пациентке была проведена внутривенная инфузия золедроновой кислоты (4 мг). После инфузии сохранялись высокие

уровни ПТГ — 116 пг/мл (15-65) и кальция общего крови — 2,88 ммоль/л (2,15-2,55).

В июне 2023 года пациентке дополнительно проведена ПЭТ-КТ с ^{11}C -холином, по результатам которой выявлено жиросодержащее образование в паратрахеальной клетчатке на границе шеи и средостения слева с незначительно повышенной метаболической активностью. Учитывая полученные данные, по месту жительства проведена повторная паратиреоидэктомия. Однако значимой динамики показателей после операции не наблюдалось: уровень ПТГ до операции составлял 126 пг/мл (15-65), кальций общий крови — 2,9 ммоль/л (2,15-2,55), в динамике через 15 минут после вмешательства отмечалось снижение ПТГ до 81 пг/мл (15-65), кальций общий крови — 3,07 ммоль/л (2,15-2,55). По результатам морфологического исследования — ткань тимуса.

Учитывая сохраняющуюся выраженную ПТГ-зависимую гиперкальциемию, с августа 2023 года был инициирован прием цинакальцета в дозе 30 мг/сутки. На фоне терапии отмечалось снижение выраженности гиперкальциемии, однако спустя 4 месяца в январе 2024 года уровень общего кальция вновь увеличился до 2,92 ммоль/л (2,15-2,55). С февраля 2025 года пациентка самостоятельно отменила цинакальцет, на фоне чего уровень общего кальция составил 2,8 ммоль/л.

В сентябре 2023 года в ходе телемедицинской консультации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени

академика И. И. Дедова» Минздрава России на основании клинико-лабораторных анамнестических данных заподозрена СГГ, рекомендовано дообследование пациентки и кровных родственников.

В феврале 2024 года пациентка была госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Минздрава России. По данным лабораторных анализов сохранялась гиперкальциемия — кальций, скорректированный по альбумину, — 2,7 ммоль/л (2,15-2,55), ионизированный кальций — 1,3 ммоль/л (1,03-1,29) на фоне умеренного повышения ПТГ до 89,2 пг/мл (15-65), нормофосфатемии — 0,93 ммоль/л (0,74-1,52), гипокальциурии — до 2,24 ммоль/сутки (2,5-8), соотношение клиренса кальция/креатинина составило 0,005. Фильтрационная функция почек была сохранной: скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕР1 равнялась 108 мл/мин/1,73 м². Динамика ПТГ и общего кальция крови во время лечения пациентки А. представлена на рис. 1.

Стоит отметить, что анализы оценивались спустя 8 месяцев после инфузии золедроновой кислоты и на терапии цинакальцетом в дозе 30 мг/сутки. Пациентке проведен скрининг осложнений гиперпаратиреоза: данных за снижение минеральной плотности костной ткани по результатам рентгенденситометрии поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей не получено, при УЗИ

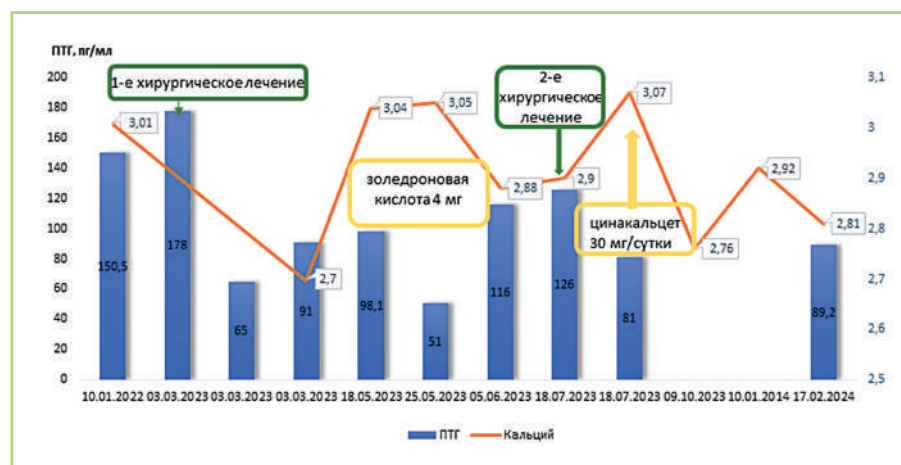
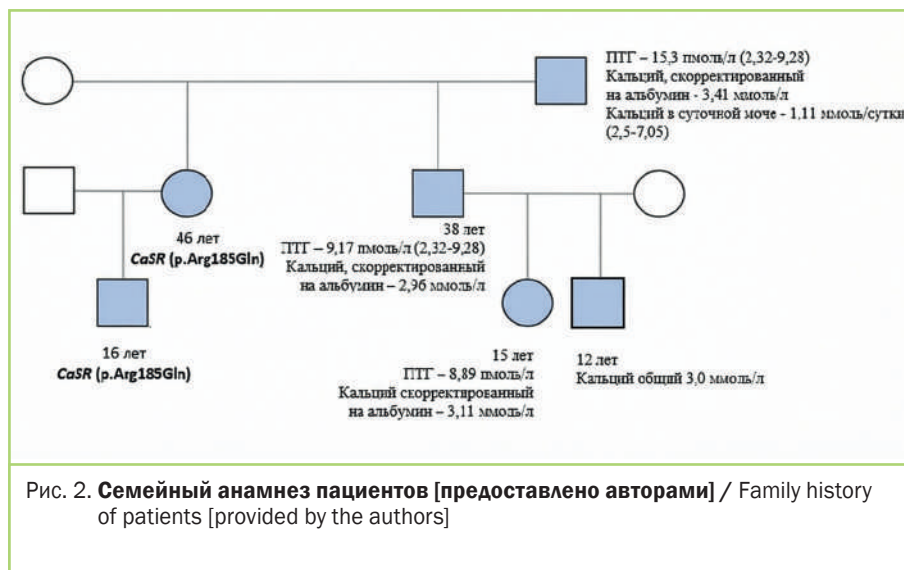


Рис. 1. Динамика ПТГ и общего кальция крови во время лечения пациентки А. [предоставлено авторами] / PTH and total calcium concentrations during treatment of Patient A. [provided by the authors]



определялся микролит правой почки без отрицательной динамики размеров. Отягощенный наследственный анамнез: у отца пациентки А., ее сына, родного брата и его дочери, приходившейся племянницей нашей пациентке А., выявлено сочетание умеренного повышения ПТГ, гиперкальциемии более 3 ммоль/л и гипокальциурии (рис. 2), у второго ребенка брата пациентки А. также выявлена гиперкальциемия (общий кальций — 3 ммоль/л), что позволило клинически поставить диагноз СГГ, для верификации которого пациентка была направлена на генетическое исследование. В связи со значимой гиперкальциемией терапия цинакальцетом в дозе 30 мг/сутки была продолжена. С февраля 2025 года терапия была отменена в связи с положительным эффектом, на этом фоне сохраняется нормокальциемия.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациент А., 16 лет, поступил в детское отделение опухолей эндокринной системы ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в феврале 2024 года с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника и повышенную потливость. Поводом для госпитализации в специализированный стационар стал отягощенный наследственный анамнез по материнской линии (клинический случай № 1) и данные обследования по месту жительства. При сборе анамнеза жизни выяснилось, что гиперкальциемия (до 3,1 ммоль/л по уровню общего кальция)

определялась в течение последних трех лет, однако дальнейшее обследование и лечение не проводились.

В стационаре уровень альбумин-скорректированного кальция составил 3,08 ммоль/л (2,15-2,55). Также определялось умеренное повышение ПТГ до 81,79 пг/мл (15-65), гипофосфатемия — 0,73 ммоль/л (0,95-1,62), гипокальциурия — 0,91 ммоль/сут (2,5-8), при этом соотношение клиренса кальция/креатинина было 0,003. По результатам УЗИ структурных изменений в ОЩЖ не выявлено. Пациенту проведена рентгеновская денситометрия «Totalbody» (анализ композиционного состава всего тела) и поясничного отдела позвоночника: минеральная плотность костной ткани соответствовала возрастной норме. По данным УЗИ почек выявлены диффузные изменения и микролитиаз почек с двух сторон. Для верификации СГГ проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого в гене *CASR* выявлен гетерозиготный патогенный вариант с.554G>A (p.Arg185Gln). Учитывая удовлетворительное состояние пациента, было принято решение воздержаться от назначения цинакальцета. Рекомендован динамический контроль с оценкой соматического статуса и лабораторно-инструментальных параметров.

Матери пациента (клинический случай № 1) проведен поиск известного варианта, подтвердивший мутацию с.554G>A (p.Arg185Gln) в гене *CASR*. Родственникам пациентов, у которых

диагностирована гиперкальциемия, было предложено пройти генетический анализ, но они отказались от проведения исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые СГГ была описана в 1972 году в работе Р. Thomas и соавт. [25]. Первоначально заболевание диагностировано у 7-летнего мальчика с жалобами на головную боль, по результатам исследования была выявлена легкая гиперкальциемия. В дальнейшем еще у одиннадцати членов семьи из четырех поколений выявлена легкая гиперкальциемия на фоне нормального уровня ПТГ.

Клинические проявления СГГ могут быть неспецифичными (утомляемость, диспепсия, мышечная гипотония), в связи с чем диагноз может быть установлен уже в зрелом возрасте. Так, например, в когортном исследовании С. Mouly и соавт., включавшем 77 пациентов с СГГ 1-го типа, медиана возраста постановки диагноза составила 53 года [26], у 10% пациентов диагноз был установлен благодаря семейному скринингу, что оказалось весьма важным и для нашего пациента-подростка, который был обследован по случаю подозрения на диагноз СГГ у матери.

По данным инструментального исследования, у некоторых пациентов с СГГ могут наблюдаться изменения в ОЩЖ [26]. Однако необходимо отметить, что наличие визуализируемых образований в проекции ОЩЖ у пациентов с СГГ не является поводом для планирования хирургического вмешательства, которое при СГГ не приведет к излечению, как это было продемонстрировано на примере пациентки 1.

В отечественной литературе имеется описание клинического случая пациентки с СГГ 1-го типа с вариантом с.554G>A в экзоне 4 гена *CASR* (однонуклеотидная замена нуклеотидов G>A в хромосоме 3 в позиции 121980436), как и у наших пациентов, у которой при обследовании отмечались выраженная гиперкальциемия с положительной динамикой в виде снижения альбумин-скорректированного кальция на фоне терапии цинакальцетом [4]. Возможно, данная мутация сопровождается более значимым повышением уровня кальция крови при СГГ 1-го типа и требует рас-

смотрения вопроса о его медикаментозной коррекции.

В открытой международной базе данных патогенных вариантов в гене *CASR* патогенный вариант, обнаруженный у наших пациентов, встречается в 24 публикациях (в том числе в указанной выше российской публикации). Этот вариант в гетерозиготном положении встречается как у пациентов с СГГ (12 публикаций), так и с неонатальным тяжелым гиперпаратиреозом (12 публикаций). В статьях, где была указана терапия, в 9 из 10 случаев лечение цинакальцетом было успешным. В одном случае, несмотря на значимый гипокальциемический эффект цинакальцета, через 8 лет было принято решение о хирургическом лечении. Имеется положительный опыт применения цинакальцета и в случаях неонатального тяжелого гиперпаратиреоза у детей первого года жизни с данным вариантом в гетерозиготном положении [27]. Из этого можно сделать два вывода:

1) в половине случаев эта мутация даже в гетерозиготном положении может приводить к тяжелому течению заболевания с манифестацией на первом году жизни;

2) пациенты с данной мутацией имеют чувствительность к терапии кальцимиметиками даже при тяжелой гиперкальциемии. Это дополнительно подтверждается удовлетворительным эффектом у пациентки 1 и наводит на мысль о возможности применения данной терапии и у пациента 2.

Интересно, что при наследовании патогенного варианта в гене *CASR* от отца или появлении варианта *de novo* клинические проявления СГГ в неонатальном периоде могут соответствовать неонатальному тяжелому гиперпаратиреозу, в то время как при наследовании варианта от матери заболевание имеет легкое или бессимптомное течение [28].

В работе М. Aubert-Mussa и соавт. описан случай пациента с неонатальным тяжелым гиперпаратиреозом, обусловленным вариантом с.554G>A (p.Arg185Gln) в гене *CASR* [29]. Впервые клинические проявления были выявлены еще во внутриутробном периоде и включали укорочение ребер и краниосинозотоз. У матери пациента не было гиперкальциемии, а у отца по результа-

там молекулярно-генетического исследования выявлен идентичный вариант в гене *CASR*. У нашего пациента 2 длительное время не наблюдалось никаких жалоб, и гиперкальциемия была выявлена случайно, что, вероятно, связано с наследованием патогенного варианта от матери. Однако пациентка 1, вероятно, унаследовала патогенный вариант от отца, у которого есть гиперкальциемия, но генетически это не верифицировано. При этом нет никаких данных о том, что у пациентки 1 в неонатальном периоде было тяжелое состояние и выявлялась гиперкальциемия.

Расчет соотношения клиренса кальция/креатинина является одним из ключевых методов дифференциальной диагностики между СГГ и ПГПТ. Его оценка — важный диагностический этап, поскольку помогает избежать, как правило, ненужной паратиреоидэктомии при СГГ.

Результаты работы J. McAllister и соавт. подтверждают ценность данного метода исследования [30]. В работе S. E. Christensen при анализе данных пациентов с СГГ и ПГПТ значение кальций-креатининового индекса $< 0,0115$ чаще соответствовало диагнозу СГГ [31]. Однако, учитывая результаты анализа, где значение индекса $< 0,02$ охватывает 98% (53/54) пациентов с СГГ и включает 35% (34/97) пациентов с ПГПТ, решающим диагностическим методом в подобных случаях будет молекулярно-генетическое исследование [31]. У пациентки 1 первоначальная диагностика включала лишь лабораторное исследование крови, по результатам которого выявлена гиперкальциемия на фоне значимого повышения ПТГ, что привело к ошибочной диагностике ПГПТ. Вероятно, поэтапное исследование кальций-креатининового индекса с последующим анализом гена *CASR* позволило бы пациентке 1 избежать хирургических вмешательств, не купирующих гиперкальциемию, и использовать лишь консервативные методы терапии.

В то же время генетическое тестирование имеет свои ограничения, так как примерно в 25% случаев СГГ герминальных мутаций в генах *CASR*/*GNA11/AP2S1* определяться не будет. Кроме того, доступность генетического анализа на территории РФ остается лимитированной. В отечественных

и зарубежных рекомендациях по ПГПТ подчеркивается важность динамического мониторинга. Стойкость лабораторных изменений в виде умеренного повышения ПТГ, гиперкальциемии и гипокальциурии в сочетании с кальций-креатининовым индексом $< 0,01$ при сохранной фильтрационной функции почек будет крайне подозрительна в отношении СГГ. Дополнительным инструментом ввиду высокой пенетрантности заболевания остается отягощенный семейный анамнез, который несмотря на результаты генетического тестирования позволит вовремя установить данный диагноз. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Бенина А. Р., Созаева Л. С., Фадеева М. И., Еремкина А. К.
Написание текста — Бенина А. Р., Созаева Л. С., Фадеева М. И., Еремкина А. К.
Сбор и обработка материала — Бенина А. Р., Созаева Л. С., Фадеева М. И., Стребкова Н. А., Еремкина А. К.

Анализ материала — Бенина А. Р., Созаева Л. С., Фадеева М. И., Стребкова Н. А., Еремкина А. К.

Редактирование — Созаева Л. С., Фадеева М. И., Еремкина А. К., Стребкова Н. А., Чугунов И. С.

Утверждение окончательного варианта статьи — Созаева Л. С., Фадеева М. И., Еремкина А. К., Стребкова Н. А., Чугунов И. С.

Contribution of authors:

Concept of the article — Benina A. R., Sozaeva L. S., Fadeeva M. I., Eremkina A. K.
Text development — Benina A. R., Sozaeva L. S., Fadeeva M. I., Eremkina A. K.
Collection and processing of material — Benina A. R., Sozaeva L. S., Fadeeva M. I., Strebkova N. A., Eremkina A. K.

Material analysis — Benina A. R., Sozaeva L. S., Fadeeva M. I., Strebkova N. A., Eremkina A. K.

Editing — Sozaeva L. S., Fadeeva M. I., Eremkina A. K., Strebkova N. A., Chugunov I. S.

Approval of the final version of the article — Sozaeva L. S., Fadeeva M. I., Eremkina A. K., Strebkova N. A., Chugunov I. S.

Литература/References

1. Мамедова Е. О., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (2): 23–29. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo9877>.
Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. Ya. Hereditary forms of primary hyperparathyroidism. Osteoporosis i osteopatii.

- 2018; 21 (2): 23-29. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo9877>.
2. Свиридонова М. А. Синдром гипопаратиреозической гиперкальциемии. Редкость ли? Два клинических случая в амбулаторной практике. Проблемы эндокринологии. 2022; 5 (68): 24-31. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13125>.
Sviridonova M. A. Syndrome of hypocalciuric hypercalcemia. Is it rare? Two clinical cases in an outpatient clinic. Problemy endokrinologii. 2022; 5 (68): 24-31. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13125>.
3. Hannan F. M., et al. Comparison of human chromosome 19q13 and syntenic region on mouse chromosome 7 reveals absence, in man, of 11.6 Mb containing four mouse calcium-sensing receptor-related sequences: relevance to familial benign hypocalciuric hypercalcaemia type 3. Eur. J. Hum. Genet. 2010; no. August 2009; pp. 442-447. DOI: 10.1038/ejhg.2009.161.
4. Крупинова Ю. А., Алмасханова А. А., Еремкина А. К., Бирик Е. Е., Васильев Е. В., Мокрышева Н. Г. Серия клинических случаев семейной гипопаратиреозической гиперкальциемии. Проблемы эндокринологии. 2020; 5 (66): 61-69. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12537>.
Krupinova Yu. A., Almaskhanova A. A., Eremkina A. K., Bibik E. E., Vasilev E. V., Mokrysheva N. G. A Series of Clinical Cases of Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Syndrome. Problemy endokrinologii. 2020; 5 (66): 61-69. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12537>.
5. Pearce S. H. S., Wooding C., Davies M. Calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalciuric hypercalcaemia with recurrent pancreatitis. Clin Endocrinol (Oxf). 1996; 45 (6): 675-680. DOI: 0.1046/j.1365-2265.1996.750891.x.
6. Gunganah K., Grossman A., Druce M. Recurrent pancreatitis in a patient with familial hypocalciuric hypercalcaemia treated successfully with cinacalcet. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2014; 2014140050: 12-14, 2024. DOI: 10.1530/EDM-14-0050.
7. Baraf L., Shefer N., Carmon L., Szalat A., Sukenik-halevy R., Fraenkel M. Expanding the phenotype of familial hypocalciuric hypercalcemia type 3: Case report and review of the literature. J. Clin. Transl. Endocrinol. Case Reports. 2022; (26): 100137. DOI: 10.1016/j.jecr.2022.100137.
8. Stokes V. J., Nielsen M. F., Hannan F. M., Thakker R. V. Hypercalcemic Disorders in Children. J Bone Min. Res. 2017; 11 (32): 2157-2170. DOI: 10.1002/jbmr.3296.
9. Hinnie J., Bell E., McKillop E., Gallacher S. The Prevalence of Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. Calcif Tissue Int. 2001; (68): 216-218. DOI: 10.1007/s002230001201.
10. Горбачева А. М., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза. Проблемы эндокринологии. 2020; 1 (66): 23-34, DOI: 10.14341/probl10357.
Gorbacheva A. M., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G. Hereditary syndromal and nonsyndromal forms of primary hyperparathyroidism. Problemy endokrinologii. 2020; 1 (66): 23-34. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl10357.
11. Pallais J. C., et al. Autoimmune hypocalciuric hypercalcemia unresponsive to glucocorticoid therapy in a patient with blocking autoantibodies against the calcium-sensing receptor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 3 (96): 672-680. DOI: 10.1210/jc.2010-1739.
12. Song L., et al. Glucocorticoid-responsive lymphocytic parathyroiditis and hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor: a case report and literature review. Eur. J. Endocrinol. 2017; 1 (177): K1-K6. DOI: 10.1530/EJE-17-0172.
13. Miñambres I., Corcoy R., Weetman A. P., Kemp E. H. Autoimmune Hypercalcemia Due to Autoantibodies Against the Calcium-sensing Receptor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020; 7 (105). DOI: 10.1210/clinem/dgaa219.
14. Zahedi M., Arani R. H., Rafati M., Amouzegar A., Hadaegh F. Persistent hypercalcemia with similar familial Hypocalciuric hypercalcemia features: a case report and literature review. BMC Endocr. Disord. 2021; 220 (21): 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00881-9>.
15. Med J., et al. Concomitant familial hypocalciuric hypercalcemia and single parathyroid adenoma : a case report. J. Med. Case Rep. 2021, pp. 1-6. DOI: 10.1186/s13256-021-03051-6.
16. Ojardias E., Leman M., Lafaie L., Oriol P., Calmels P., Celarier T. Singular case report of familial hypocalciuric hypercalcemia: a rare diagnosis of hypercalcemia in the older people. Aging Male. 2025; 1 (28): 2436877. DOI: 10.1080/13685538.2024.2436877.
17. Papadopoulou A., Gole E., Melachroinou K., Meristoudis C., Siahaniidou T., Papadimitriou A. Identification and Functional Characterization of a Calcium- Sensing Receptor Mutation in an Infant with Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016; 3 (8) 341-346. DOI: 10.4274/jcrpe.2800.
18. Fujisawa Y., et al. Identification of AP2S1 Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant With Hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab. 2015; no. December 2013 (98): 2022-2027. DOI: 10.1210/jc.2013-2571.
19. Hannan F. M., Kallay E., Chang W., Brandt M. L., Thakker R. V. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. Nat. Rev. Endocrinol. 2019, no. January (15): 33-51. DOI: 10.1038/s41574-018-0115-0.
20. Tian L., Andrews C., Yang J. J. Molecular regulation of calcium – sensing receptor (CaSR) – mediated signaling. Chronic Dis Transl Med. 2024; vol. 29; 10 (3): 167-194. DOI: 10.1002/cdt3.123.
21. Lee J. Y., Shoback D. M. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia and Related Disorders AC SC. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2018, DOI: 10.1016/j.beem.2018.05.004.
22. Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы Эндокринологии. 2021; 4 (67): 94-124. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12801>.
Mokrysheva N. G., Eremkina A. K., Mirnaya S. S., et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. Problemy endokrinologii. 2021; 4 (67): 94-124. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12801>.
23. Mayr B., Schnabel D., Dörr H.-G., Schöfl C. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: current treatment concepts. Eur. J. Endocrinol. 2016; 5 (174): R189-208. DOI: 10.1530/EJE-15-1028.
24. Nava Suarez C. C., Anastasopoulou C., Kathuria P. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia". [Updated 2024 Jul 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459190/>. Treasure Island (FL), 2025.
25. Foley T. P. J., Harrison H. C., Arnaud C. D., Harrison H. E. Familial benign hypercalcemia. J. Pediatr. 1972; 6 (81): 1060-1067. DOI: 10.1016/s0022-3476(72)80232-4.
26. Mouly C., et al. Clinical characteristics of familial hypocalciuric hypercalcaemia type 1: a multicentre study of 77 adult patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2020; March: pp. 1-13, DOI: 10.1111/cen.14211.
27. Charoenngam N., Wattanachayakul P., Mannstadt M. CASRdb: A Publicly Accessible Comprehensive Database for Disease-

- Associated Calcium-Sensing Receptor Variants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2025; 2 (110): 297-302. DOI: 10.1210/clinem/dgae769.
28. Höppner J., Sinningen K., Raimann A., Obermayer-Pietsch B., Grasemann C. Disorders of the Calcium Sensing Signaling Pathway : From Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH) to Life Threatening Conditions in Infancy. *J Clin Med.* 2022; 11 (9): 2595. DOI: 10.3390/jcm11092595.
29. Aubert-Mucca M., et al. Prenatal features and neonatal management of severe hyperparathyroidism caused by the heterozygous inactivating calcium-sensing receptor variant, Arg185Gln: A case report and review of the literature. *Bone Reports*, 2021 (15): 101097. DOI: 10.1016/j.bonr.2021.101097.
30. Mcallister J., Arshad M. F., Rab E., Balasubramanian S. P. Excluding familial hypocalciuric hypercalcaemia before surgery for primary hyperparathyroidism – a practical evaluation of urinary calcium using a retrospective cohort design. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022; 104 (9): 710-716. DOI: 10.1308/rcsann.2021.0333.
31. Christensen S. E., Nissen P. H., Vestergaard P., Heickendorff L., Brixen K., Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008; (69): 713-720. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03259.x.
- Сведения об авторах:**
Бенина Анастасия Романовна, аспирант, детский эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; ifeel1996@mail.ru
Созаева Лейла Салиховна, к.м.н., детский эндокринолог, старший научный сотрудник детского отделения опухолей эндокринной системы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; Leila.sozaeva@gmail.com
- Фадеева Мария Игоревна**, эндокринолог, руководитель отдела по вопросам анализа и стратегического развития здравоохранения, реорганизации первичного звена Координационного совета, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; fadeeva.mariya@endocrincentr.ru
Еремкина Анна Константиновна, к.м.н., доцент, эндокринолог, заведующая отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; a.lipatenkova@gmail.com
Стребкова Наталья Анатольевна, к.м.н., детский эндокринолог, ведущий научный сотрудник детского отделения опухолей эндокринной системы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; Strebkova.Natalya@endocrincentr.ru
Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии, детский эндокринолог, заведующий детским отделением опухолей эндокринной системы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; chugunov.igor@endocrincentr.ru
- Information about the authors:**
Anastasiya R. Benina, PhD student, paediatric endocrinologist, Federal State Budgetary Institution National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; ifeel1996@mail.ru
- Leila S. Sozaeva**, Cand. of Sci. (Med.), paediatric endocrinologist, Senior researcher of the Paediatric Endocrine Tumour Department, Federal State Budgetary Institution National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; Leila.sozaeva@gmail.com
Mariya I. Fadeeva, endocrinologist, Head of the Analytics and Strategic Development Department, Primary Care Reorganization of the Coordinating Council, Federal State Budgetary Institution National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; fadeeva.mariya@endocrincentr.ru
Anna K. Eremkina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathology of Parathyroid Glands and Mineral Metabolism Disorders, Federal State Budgetary Institution National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; a.lipatenkova@gmail.com
Natalia A. Strebkova, Cand. of Sci. (Med.), paediatric endocrinologist, Lead Researcher of the Paediatric Endocrine Tumour Department, Federal State Budgetary Institution National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; Strebkova.Natalya@endocrincentr.ru
Igor S. Chugunov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Head of the Paediatric Endocrine Tumour Department Federal State Budgetary Institution National Medical Endocrinology Research Centre named after Academician I. I. Dedov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117292, Russia; chugunov.igor@endocrincentr.ru

Поступила/Received 11.01.2026
 Поступила после рецензирования/Revised 16.02.2026
 Принята в печать/Accepted 18.02.2026