

Гиперпаратиреоз в детском и подростковом возрасте

В. В. Смирнов, А. А. Рылькова

Гиперпаратиреоз (ГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточным синтезом и секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) в одной или нескольких паращитовидных железах (ПЩЖ). Физиологическое значение ПТГ состоит в поддержании постоянного уровня кальция в крови. Кальций — это главный регулятор секреции ПТГ с отрицательной обратной связью между концентрацией кальция и высвобождением ПТГ, которая опосредуется через взаимодействие кальция с кальцийчувствительным рецептором (CASR), презентующимся на поверхности паратиреоидных клеток.

Анатомия и физиология паращитовидных желез

Околощитовидные железы закладываются у зародыша как выступы из эпителия III и IV пар жаберных карманов глоточной кишки. К концу эмбрионального периода в результате перемещения зачатки ПЩЖ, сформировавшиеся из IV жаберных карманов, располагаются сзади на границе верхней и средней третей боковых долей щитовидной железы на уровне нижнего края перстневидного хряща (верхняя пара), а возникшие из III пары смещаются вместе с зубной железой к нижнему краю щитовидной железы (нижняя пара). ПЩЖ имеют собственную капсулу или включены в капсулу щитовидной железы.

Нередко встречаются аномалии расположения ПЩЖ. Они могут располагаться выше или ниже места их типичного положения, находиться в ткани щитовидной и вилочковой желез, около аорты, в средостении. Часто встречаются добавочные эктопические ПЩЖ — до двенадцати пар.

Паренхима ПЩЖ состоит из соединительнотканной стромы и железистых клеток. Среди них различают два вида основных эпителиальных клеток — главные и оксифильные. Наиболее многочисленны главные клетки — гормонально активные. У детей они составляют всю массу эпителиальных клеток органа. Второй тип железистых клеток представляют оксифильные (ацидофильные) клетки. Они появляются после 10 лет. Это клетки покоя, функционально неактивные [1].

Нормальный уровень кальция в сыворотке крови поддерживается благодаря трем механизмам: абсорбции — всасыванию кальция в кишечнике, резорбции кости, в результате чего происходит мобилизация кальция и фосфатов из минерализованного матрикса и реабсорбция кальция в почечных канальцах.

ПТГ синтезируется в паращитовидных железах в виде предшественника — препогормона. От него отщепляется сигнальный пептид, содержащий 25 аминокислотных остатков. Образующийся прогормон транспортируется в аппарат Гольджи, где происходит превращение предшественника в зрелый гормон, включающий 84 аминокислотных остатка. Он имеет короткий период полужизни (около четырех минут) и является главной биологически активной формой гормона.

Паратгормон упаковывается и хранится в секреторных гранулах (везикулах). Интактный ПТГ (цельная молекула гормона) состоит из 84 аминокислот (ПТГ_{1–84}). Активен не только сам гормон, но и его аминоконцевой пептид (ПТГ_{1–34}), который образуется при гидролизе ПТГ в гепатоцитах и почках. Основными регуляторами секреции ПТГ являются внеклеточный ионизированный кальций (Ca^{2+}) и 1,25-дигидроксивитамин ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Изменение концентрации внеклеточного кальция, вызывающее различные физиологические эффекты в различных тканях, реализуется через действие кальцийчувствительных рецепторов. Они обеспечивают регуляцию высвобождения кальция из костей через действие ПТГ и изменения экскреции кальция с мочой, а также регулируют важные клеточные функции.

CASR относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком, который играет ключевую роль в регуляции кальциевого гомеостаза. Он был выделен в 1993 г. В дальнейшем в эксперименте было показано, что CASR, наряду с кальцием, способны в зависимости от уровня ионизированного кальция как стимулировать, так и угнетать работу ПЩЖ. Ген, кодирующий CASR, находится на 3q21.1 хромосоме [2]. Высокая концентрация кальция активирует CASR на поверхности паратироцитов, угнетая секрецию ПТГ, а в почках повышается экскреция кальция. При снижении активности CASR секреция ПТГ возрастает, а выделение кальция с мочой снижается. Инактивирующие мутации в этом гене приводят к гиперкальциемии и таким заболеваниям, как семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия, а при мутации в гетерозиготном положении (обоих мутантных аллелей или доминантной негативной мутации) — к неонатальному первичному тяжелому гиперпаратиреозу [3].

Стимулом к секреции ПТГ служит понижение концентрации ионов кальция, причем имеет значение как величина изменения концентрации, так и темп этих изменений. Гормон оказывает прямое влияние на костную ткань и почки, а также опосредованно, через стимуляцию синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриола), способствует всасыванию кальция в кишечнике. Любая тенденция к гипокальциемии в организме приводит к повышению скорости секреции ПТГ,

основной физиологический эффект которого заключается в повышении концентрации кальция.

Это действие осуществляется за счет следующих процессов: повышения скорости растворения минерального компонента костной ткани и увеличения потока кальция во внеклеточную жидкость, усиления реабсорбции кальция в почках. Воздействие паратгормона на костную ткань происходит только в присутствии витамина D₃ (холекальциферола), а влияние ПТГ на почки и кишечник не зависит от витамина D₃ [4].

Важным модулятором обмена кальция и фосфора является фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23). Последний высвобождается из костной ткани вследствие увеличения уровня фосфора сыворотки крови и действует на почки, которые увеличивают выделение фосфатов и уменьшают альфа-гидроксигидроксилирование 25-гидроксивитамина D₃. ФРФ-23 наряду с фосфором сыворотки также снижает секрецию ПТГ, чтобы поддерживать уровни кальция и фосфора на нормальном уровне.

ПТГ действует на различные типы костных клеток: увеличивает активность, количество остеокластов, осуществляющих резорбтивную функцию, повышая секрецию щелочной фосфатазы и коллагеназы; тормозит синтез РНК и коллагена остеобластов, уменьшая их количество. Это приводит к резорбции окружающего клетки кальцифицированного матрикса.

Влияние ПТГ на костный метаболизм двояко: он усиливает и костную резорбцию, и костеобразование. В зависимости от уровня ПТГ, длительности воздействия он по-разному влияет на кортикальный и трабекулярный слой.

Резорбирующий эффект ПТГ качественно аналогичен действию 1,25(OH)₂D₃, простагландина E и остеокластактивирующего фактора. ПТГ также ингибирует реабсорбцию фосфатов, но в отличие от ФРФ-23 одновременно индуцирует транскрипцию фермента 1-α-гидроксилазы. В проксимальных отделах почечных канальцев ПТГ стимулирует синтез 1,25(OH)₂D₃, активируя 1-α-гидроксилазу. Кальцитриол усиливает всасывание Ca²⁺ и фосфатов в почках.

ПТГ увеличивает канальцевую реабсорбцию Mg²⁺, повышает экскрецию ионов K⁺, Na⁺ и бикарбонатов. Резко тормозит реабсорбцию фосфатов в проксимальных отделах канальцев, инактивируя натрий-фосфатные котранспортеры. Механизм действия ПТГ в почечных канальцах прямо противоположен механизму действия витамина D, который усиливает реабсорбцию фосфатов. В костях 1,25(OH)₂D₃ связывается с рецепторами на остеобластах, повышая экспрессию активатора ядерного фактора RANKL [5]. Это ускоряет созревание преостеокластов и их превращение в зрелые остеокласты.

С другой стороны, повышение уровня фосфата в сыворотке опосредованно стимулирует синтез и секрецию ПТГ, также как и связь с кальцием стимулирует пролиферацию паратироцита, тем самым снижая концентрацию кальция сыворотки.

К механизмам контроля секреции ПТГ относятся ионы Mg²⁺. Введение в организм больших количеств магния значительно снижает секрецию паратгормона. Активная форма витамина D (1,25(OH)₂D₃) супрессирует транскрипцию ПТГ и пролиферацию паратироцита, этот процесс может усиливаться из-за местного синтеза фермента 1-альфа-25-гидроксивитамин-D-гидроксилазы, находящегося в паратироцитах.

Влияние ПТГ на всасывание кальция в кишечнике опосредовано. Важное значение в фосфорно-кальциевом обмене имеет адекватное потребление кальция и фосфора с пищей. Кальций поступает в организм с пищей и абсорбируется при содействии 1,25(OH)₂D₃, который стимулирует синтез кальцийсвязывающего белка, транспортирующего его через мембрану клеток слизистой оболочки кишечника. Одна молекула белка перемещает 4 атома кальция. Независимо от этого 1,25(OH)₂D₃ увеличивает кишечное всасывание фосфора.

Уменьшение поступления в организм кальция в присутствии ПТГ стимулирует образование в почках 1,25(OH)₂D₃. Низкое содержание фосфата в сыворотке оказывает аналогичное действие, т. е. увеличивает содержание в крови 1,25(OH)₂D₃ независимо от ПТГ. Тот же эффект оказывает и высокое содержание фосфата в сыворотке.

Таким образом, низкое содержание как кальция, так и фосфора в сыворотке усиливает продукцию 1,25(OH)₂D₃, который способствует абсорбции этих веществ в кишечнике.

При нормальном уровне белков сыворотки крови 50% кальция находится в свободном ионизированном состоянии, 40% связано с белками, преимущественно с альбуминами, и 10% комплексируется с фосфатом, цитратом, бикарбонатом и лактатом. Вследствие этого при изменении концентрации белков сыворотки изменяется уровень кальция в сыворотке крови. Это не влияет на содержание ионизированного кальция [6].

Важная роль кальция в обеспечении функционирования организма обуславливает высокую чувствительность к концентрации Ca²⁺ в сыворотке крови, приводя к действию компенсаторные механизмы уже при ее изменении на

1%. Резкие перепады в содержании кальция в крови в первую очередь обусловлены влиянием ПТГ на костную ткань и в меньшей степени на экскрецию кальция почкой. Секреция ПТГ имеет пульсирующий характер. Метаболизм и деградация ПТГ происходят в печени и в почках.

Помимо ПТГ в организме синтезируется паратгормонподобный пептид (ПГГ-ПП), который имеет более сложную структуру. Этот белок может взаимодействовать с рецепторами к паратгормону и вызывать аналогичный эффект. Однако повышение ПГГ-ПП и его роль в гиперкальциемии доказана только при злокачественных заболеваниях, в клетках которых он синтезируется.

Кальцитонин-пептид, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы и принимающий участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, до конца не изучен. Считают, что этот гормон в организме понижает содержание кальция и фосфата (антагонист паратгормона) в плазме крови за счет усиления захвата этих веществ остеобластами, а подавляя активность остеокластов, он тормозит резорбцию костного матрикса. Влияние же кальцитонин-ген-регулирующего пептида на костную резорбцию пока неизвестно.

Патофизиология

Гиперкальциемия — основной признак первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), но причины ее могут быть разные: чрезмерное поступление кальция извне — увеличение абсорбции, избыточная резорбция кости и повышенная реабсорбция в почках. Однако и гипокальциемия может сопровождаться вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ). Возникает обратная зависимость между его концентрацией Ca^{2+} и скоростью секреции ПТГ, т. е. чем ниже концентрация Ca^{2+} , тем больше вырабатывается ПТГ. Выделение ПТГ увеличивается при избытке фосфатов в крови.

Избыточная секреция ПТГ приводит к вымыванию кальция из костей, к повышению активности остеокластов с выделением ими лимонной кислоты. Возникающий вследствие этого местный ацидоз способствует переходу фосфата и кальция из костей в кровь. Это ведет к потере костной массы, опосредованной рецепторным активатором ядерного фактора каппа-бета лиганда (RANKL, также известного как фактор некроза опухоли 11 ФНО-SF11), остеопорозу (в частности, в местах, более богатых кортикальной костью) и хрупкости костей.

В почках ПТГ подавляет реабсорбцию фосфора в почечных канальцах, что вызывает активную экскрецию его с мочой и снижение содержания в крови. Это влечет за собой компенсаторный выход неорганических соединений фосфора из костей в кровь.

Вследствие высокого уровня кальция в крови происходит образование кальциатов во внутренних органах. При этом больше всего страдают почки и стенки сосудов. Развивается инсипидарный синдром (полиурия и полидипсия). Повышение концентрации кальция в крови и в моче способствует нефрокалькулезу и нефрокальцинозу. Избыток Ca^{2+} снижает нервно-мышечную возбудимость и вызывает мышечную гипотонию. Метаболические болезни костей могут протекать как с избытком, так и с недостатком концентрации кальция в крови. Но в результате может развиваться как ВГПТ, так и гипопаратиреоз, протекающие с гипокальциемией. При этом большинство таких заболеваний сопровождаются остеопенией и остеомаляцией [7].

Нозологические формы

Первичный гиперпаратиреоз

В детском возрасте ПГПТ встречается крайне редко. У новорожденных и детей младшего возраста он обусловлен инактивирующими мутациями в гене кальцийчувствительного рецептора, тогда как у детей старшего возраста и подростков ПГПТ развивается вследствие либо аденомы, либо гиперплазии ПЩЖ и может быть либо спорадическим, либо наследственным.

В 80–85% случаев ПГПТ обусловлен солитарной аденомой ПЩЖ, в 10–15% случаев — гиперплазией нескольких или всех ПЩЖ; в 1–5% — карциномой ПЩЖ. Чаще всего ПГПТ связан с множественной эндокринной неоплазией (МЭН). Под этими заболеваниями понимают формирование в двух или более органах эндокринной системы наследственных доброкачественных или злокачественных опухолей и других (диффузных, узловых) гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов с аутосомно-доминантным типом наследования [8].

Диагностика затруднена из-за невозможности собрать полноценный семейный анамнез. При выявлении необходимо проводить обследование среди родственников первого порядка (братьев, сестер, родителей). У пациентов с ПГПТ диагностируют гиперкальциурию, потому что нагрузка на фильтрацию кальция больше, чем способность почки продуктивно реабсорбировать кальций даже под влиянием ПТГ.

Семейный изолированный гиперпаратиреоз

Клинически тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз обычно приводит к выраженному повышению уровней

кальция и ПТГ в сыворотке. Он проявляется очень рано, в первые дни жизни, когда у ребенка в неонатальном периоде развиваются гипотония, вялое сосание, нарушение глотания.

Типично развитие респираторного дистресс-синдрома, ассоциированного с деформациями грудной клетки. Наряду с клиническими симптомами для этого заболевания характерны гиперплазия ПЩЖ, деминерализация скелета, очень высокая концентрация ПТГ, что приводит к повышению кальция до уровня, угрожающего жизни, и вследствие этого высокой летальности. При высокой гиперкальциемии по витальным показаниям проводится хирургическое лечение с тотальной паратиреоидэктомией [9].

В других случаях, когда заболевание не угрожает жизни больного, можно использовать медикаментозную терапию для поддержания уровня кальция, отвечающего здоровой жизни. В большинстве случаев тяжелого неонатального гиперпаратиреоза мутации гена *CASR*, картированного на хромосоме 3q21-q24, обнаруживаются в обоих копиях гена, т. е. ребенок получает мутированную аллель от каждого из родителей, страдающих семейной гипокальциурической гиперкальциемией. Наряду с этим имеются также сообщения о мутациях *de novo*, когда мутация обнаруживалась у одного из родителей или не обнаруживалась вообще [10].

Описан первый случай тяжелого неонатального гиперпаратиреоза в РФ. Особенностью представленного пациента являются очень высокий уровень кальция и паратормона, наличие характерных для гиперпаратиреоза клинических симптомов в отсутствие поражения длинных трубчатых костей. При исследовании гена *CASR* диагноз тяжелого неонатального гиперпаратиреоза был подтвержден у пациента, а у родителей ребенка выявлена семейная гипокальциурическая гиперкальциемия. Удаление всех околощитовидных желез привело к нормализации состояния пациента и лабораторных показателей [11].

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальциевых рецепторов в почках и околощитовидных железах. Причина возникновения заболевания — инактивирующие мутации в гене *CASR*3q13.3-q.21. Измененные рецепторы хуже связывают кальций, поэтому нормальная сывороточная концентрация кальция воспринимается как пониженная.

Для семейной гипокальциурической гиперкальциемии характерны умеренная гиперкальциемия и снижение экскреции кальция с мочой, а также несоответствующий этим изменениям нормальный уровень ПТГ. Доминантный вариант наследования этого заболевания был отнесен к гаплонедостаточности гена *CASR*, при которой белковый рецептор, продуцируемый одним здоровым аллелем, не может поддерживать нормальную функцию, хотя этого может быть достаточно для выживания организма [12].

Однако в последнее время некоторые мутации гена было предложено рассматривать как аутосомно-рецессивные, так как часто гетерозиготы не имеют никаких проявлений (содержание кальция в крови в пределах нормы или умеренно повышено). Клинические симптомы отсутствуют, либо имеются такие неспецифичные проявления, как слабость, вялость, боли в суставах. О болезни можно предположить лишь после исследования биохимического анализа крови, в котором выявляется повышенный уровень кальция при неоднократных исследованиях. Обследование членов семьи может выявить данное заболевание. При легкой форме проводится консервативное лечение. Дети, не имеющие клинических симптомов, требуют динамического наблюдения.

Семейная гиперкальциурическая гиперкальциемия

В литературе описана семья, у 20 членов которой определялась гиперкальциемия в сочетании с умеренно повышенным уровнем ПТГ и гиперкальциурией. У некоторых больных после частичной паратиреоидэктомии содержание сывороточного кальция и выделение его с мочой пришли к норме. Генетические исследования выявили мутации в гене *CASR*, приведшей к замене одной из аминокислот в С-концевом внутриклеточном домене рецептора [13].

Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (синдром Вермера)

Синдром МЭН-1 характеризуется опухолями околощитовидных желез, гипофиза и островков Лангерганса поджелудочной железы. Надпочечники при синдроме Вермера поражаются часто. Это обычно гормонально-неактивные опухоли (инциденталомы), которые являются случайной находкой при визуализации компьютерной томографией.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, а фенотипические признаки характеризуются высокой пенетрантностью. В литературе описано более 20 различных комбинаций эндокринных и метаболических нарушений в рамках данного синдрома. Примерно в 40% случаев МЭН-1 поражаются все три эндокринные железы.

Причиной заболевания являются мутации в гене *менина*, который расположен на длинном плече хромосомы 11 (11q13). Обычно пациенты с МЭН-1 наследуют неактивную реверсию от родителей, но в 10% случаев мутация проявляется *de novo*. Приобретенная соматическая инактивация другой копии МЭН-1 в одном паратироците,

приводящая к отсутствию функционального менина, способствует клональному возникновению опухоли паращитовидной железы и других опухолей у пациента [14].

Первые клинические симптомы у 50% пациентов появляются к 20 годам. Наиболее характерными новообразованиями, свойственными для синдрома Вермера, является гиперплазия или опухоли паращитовидных желез, обуславливающие развитие у пациента первичного гиперпаратиреоза. Чаще поражаются либо три, либо все четыре паращитовидные железы.

Из-за нарушения кальциевого обмена больные испытывают постоянное чувство жажды, развиваются полидипсия, полиурия, мочекаменная болезнь или нефрокальциноз, а впоследствии почечная недостаточность. У половины больных с гиперпаратиреозом отмечаются симптомы со стороны пищеварительной системы — потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, нарушения стула, снижение массы тела, у 10% — возникают пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [15].

Множественная эндокринная неоплазия типа 2А (синдром Сиппла)

Синдром МЭН-2А обусловлен точечной мутацией в RET-протоонкогене, локализованном в парацентромерном участке длинного плеча 10-й хромосомы. Передается по аутосомно-доминантному типу. RET — это тирозинкиназный рецептор, контролирующий рост и дифференцировку развивающихся тканей, особенно тех, что формировались из нервного гребня. Это обуславливает характерную триаду: гиперпаратиреоз, медуллярная карцинома щитовидной железы и феохромоцитома. RET-мутация в кодоне 634 связана с развитием ПГПТ. Опухоли паращитовидных желез возникают у 10–25% пациентов с МЭН-2А; примерно у половины из них не наблюдалась гиперкальциемия. Гиперплазия паращитовидных желез при МЭН-2А встречается в 20% случаев и характеризуется мягким течением [16].

Множественная эндокринная неоплазия 4-го типа

Синдром МЭН-4 характеризуется наличием паратиромы, опухолями аденогипофиза, репродуктивных органов, почек и надпочечников. Однако у 10–30% пациентов с фенотипическим проявлением, характерным для синдрома МЭН-1, мутации в аналогичном гене отсутствуют. У некоторых больных обнаруживаются мутации гена CDK1B, который кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы (p27). В фазу G1 (покоя) p27 (KIP1) обнаруживается в ядре, где он контролирует продвижение клеточного цикла от фазы G1 к S. В пролиферирующих клетках p27 (KIP1) локализуется в цитоплазме, выполняет проонкогенную функцию. Совокупность фенотипически проявленных МЭН-1-ассоциированных опухолей и CDKN1B-мутации обозначены как новый синдром, названный МЭН-4 [17].

Синдром наследственного гиперпаратиреоза с опухолью челюсти

Синдром наследственного гиперпаратиреоза с опухолью челюсти — это редкое аутосомное заболевание, фенотипически проявляющееся в развитии опухолей паращитовидных желез с высокой предрасположенностью к карциномам паращитовидных желез (15%), оссификацией, фибромой верхней и нижней челюстей и поражением почек и матки. Причиной является мутация в гене CDC73. Этот опухолевый ген-супрессор кодирует белок парафибромин, экспрессирующийся в почках, сердце, надпочечниках и скелетной мускулатуре. Парафибромин является частью полимераз-ассоциированного фактора 1 (ПАФ-1), который регулирует транскрипцию и модификацию хроматина [18].

Вторичный гиперпаратиреоз

В детском возрасте чаще встречается вторичный гиперпаратиреоз — компенсаторная гиперплазия ПЩЖ. Уровень ПТГ повышается в ответ на длительную гипокальциемию или гипофосфатемию. Чаще встречается у больных с дефицитом витамина D и хронической болезнью почек (ХБП). В последних случаях усиливается резорбция костной ткани, что в дальнейшем может приводить к гиперкальциемии. Основными причинами ВГПТ являются:

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Синдром мальабсорбции (нарушение всасывания кальция в тонком кишечнике) может быть вызван различными состояниями, такими как генетически обусловленные энзимопатии, болезнью Крона, энтеритом, панкреатитом, оперативными вмешательствами (резекция тонкого кишечника), дисбактериозом, повышенной моторной функцией кишечника.

Рахит

Рахит — заболевание раннего детского возраста, сопровождающееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, приводящее к отставанию в росте и нарушению формирования трубчатых костей. Главными этиологическими факторами рахита являются недостаточное поступление с пищей кальция или образование в коже группы витаминов D.

К этому могут приводить нерациональное питание, мальабсорбция, недостаточная инсоляция вследствие

запыленности, высокой влажности воздуха городов, затрудняющих прохождение ультрафиолетовых лучей, а также недостаточное пребывание детей на свежем воздухе.

В ответ на гипокальциемию повышается функция ПЩЖ. Снижение кальция в крови приводит к нарушению мышечного сокращения и минерализации костей и зубов. Выраженная гипотония мышц (до полной потери приобретенных навыков: ребенок перестает ползать, ходить, садиться, держать голову). Для клинической картины подострого рахита характерны костные изменения: «куриная грудь» или «грудь сапожника», Гарисонова борозда, О- или Х-образное искривление нижних конечностей, симптом «четок», «браслеток».

У больных выявляется низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, снижение кальция в крови, при тяжелом течении повышение ПТГ. При рентгенологическом исследовании костей выявляют дефекты минерализации, расширение зон роста, утолщение метафизов. Лечение проводят препаратами холе- и эргокальциферола по 2000–4000 ЕД и препаратами кальция.

Витамин D-зависимый рахит типа IA

Витамин D-зависимый рахит типа IA (псевдовитамин-D-дефицитный рахит) — это редкое врожденное наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. Родители больных детей являются носителями патологического гена (CYP27B1), локализованного на хромосоме 12q14.1 (OMIM: 609506). Следствием является дефицит 1- α -гидроксилазы в почечных канальцах, которая необходима для превращения $25(\text{OH})\text{D}_3$ в активный $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. У таких больных содержание последнего в крови значительно снижено. Из-за гипокальциемии повышен уровень ПТГ, с мочой теряются фосфаты. Всасывание кальция в кишечнике и его экскреция с мочой снижены.

Клинические симптомы тяжелого рахита выявляются в первые два года жизни. Характерны костные проявления рахита: отставание в росте, искривление нижних конечностей, патологические переломы, «квадратная форма головы», выступающие лобные и теменные бугры, деформация грудной клетки, дефекты зубной эмали.

Уровни кальция и фосфатов в сыворотке снижены, щелочная фосфатаза высокая. В крови определяется нормальный уровень витамина $25(\text{OH})\text{D}_3$, содержание $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ снижено, паратгормон высокий [19, 20].

Лечение проводят активными препаратами витамина D_3 — кальцитриол, альфакальцидол в дозах 0,5–3 мкг/сут, которые быстро восстанавливают нормальные уровни кальция и фосфора и рост костей. Заместительную терапию проводят под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Витамин D-зависимый рахит 1B типа (изолированный 25-гидрокси витамин D-дефицитный рахит)

Точных данных о частоте заболевания нет. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутация происходит в гене CYP2R1, который картирован на хромосоме 11p15.2 (OMIM: 608713). Врожденный дефицит фермента 25-гидроксилазы в печеночных клетках ведет к нарушению гидроксилирования холекальциферола — нарушается синтез промежуточной формы $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ (кальцидиола) и соответственно активной формы витамина D_3 (кальцитриола).

При данной форме рахита клиника и лабораторные данные аналогичны тем, которые наблюдаются при витамин-D-зависимом рахите 1A типа. Диагностика основывается на выявлении низкого уровня в крови $25(\text{OH})\text{D}_3$ (20). Таким больным назначаются активные препараты витамина D_3 .

Рахит витамин D-зависимый типа II

Эта форма витамин-D-резистентного рахита наследуется по аутосомно-рецессивному типу, но описаны спорадические формы. В мире описано более 100 случаев с генетически подтвержденным диагнозом.

Патология связана с мутацией гена VDR, который картирован на хромосоме 12q13.11 (OMIM: 601769). Причина заболевания — дефект рецепторов $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ к гормону $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в клетках-мишенях. Нарушение взаимодействия $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ с рецептором может быть обусловлено полным отсутствием рецепторов или дефектами его.

В результате мутаций гена VDR чувствительность тканей-мишеней к действию витамина D снижается или полностью отсутствует, что в свою очередь приводит к невозможности абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, а также реабсорбции кальция в почках. Выработка витамина D в организме не нарушена. Содержание кальцитриола в крови высокое.

Болезнь часто встречается в семьях, где распространены близкородственные браки. Клиника заболевания разворачивается на первом году жизни и складывается из типичных симптомов рахита. Дети отстают в росте. Наблюдаются тяжелый кариес и гипоплазия зубов. Алопеция у этих больных встречается в случаях дефекта в ДНК-связанном домене VDR [21].

Лабораторная диагностика базируется на наличии высокого уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, повышения содержания ПТГ, гипокальциемии, гипофосфатемии. В лечении применяют высокие дозы активных аналогов витамина D_3 (альфакальцидол или кальцитриол 30–80 мкг/сут) и препараты кальция 1–3 г/сут.

Гипофосфатемический рахит

При X-сцепленном доминантном гипофосфатемическом рахите мутации в гене фосфат-регулирующей гомологичной эндопептидазы в локусе Хр22.1 приводят к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз ФРФ-23. Избыток ФРФ-23 обуславливает нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, что формирует характерный биохимический фенотип, проявляющийся фосфатурией, гипофосфатемией, низким или нормальным, но неадекватно сниженным относительно гипофосфатемии уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [22].

Встречается с частотой 1:20 000 новорожденных. Болеют мальчики. У женщин, которые имеют мутантный ген, выявляют умеренное снижение фосфора в крови. Молекулярно-генетические исследования показали, что ген PHEX кодирует фосфатрегулирующий белок. Основные функции данного белка заключаются в регулировании реабсорбции фосфатов и метаболизма витамина D.

Генетический дефект приводит к нарушению реабсорбции фосфатов в канальцах почек и его всасыванию в тонкой кишке. Недостаток фосфора является причиной нарушения минерализации костей скелета и зубов, снижения обеспечения мышц АТФ, что в совокупности способствует развитию рахита. При данном заболевании может снижаться активность 1- α -гидроксилазы в почках, поэтому нарушается образование кальцитриола из неактивной формы витамина D [23].

Заболевание манифестирует в возрасте 9–13 месяцев. Клиническая картина проявляется отставанием в росте, разнообразными симптомами рахита (наиболее ранний симптом — прогрессирующее, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D, искривление нижних конечностей).

Характерными биохимическими признаками заболевания являются гипофосфатемия, гиперфосфатурия, повышение активности щелочной фосфатазы, нормальный уровень кальция, умеренно повышенный паратгормон в сыворотке крови, низкий уровень кальцитриола [24].

Синдром Фанкони

Синдром Фанкони (де Тони–Дебре) — заболевание, вызванное нарушением транспорта аминокислот, глюкозы, калия, натрия, воды, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек. Этот синдром в большинстве случаев носит спорадический характер.

В редких случаях заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу. Семейные варианты синдрома Фанкони вызываются мутацией в 15-й хромосоме — 15q15.3. Частота встречаемости 1:200 000 новорожденных [25].

Синдром Фанкони у детей может быть компонентом других генетических заболеваний, таких как цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия (тип 1), гликогеноз (тип I), болезнь Вильсона–Коновалова, митохондриальные цитопатии, болезнь Дента, синдром Лоу; может быть вызван приемом лекарственных препаратов (гентамицин, тетрациклин, антиретровирусные средства). Наиболее часто выявляется дефект лизосомального переносчика цистина в результате мутации в гене CTNS (хромосома 17p13) (OMIM: 219800).

Митохондриальная тубулопатия вызывает нарушение реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбонатов в канальцах почек. Потеря аминокислот и бикарбоната способствует развитию метаболического ацидоза, на фоне которого усиливается резорбция костной ткани и снижается реабсорбция калия и кальция в канальцах почек, что приводит к развитию гипокалиемии и гиперкальциурии. Потеря фосфора ведет к развитию рахитоподобных изменений скелета, а у детей старшего возраста к остеомаляции [26].

Первые признаки заболевания появляются во втором полугодии жизни. Больные значительно отстают в физическом развитии, вялые, мышечный тонус резко снижен, выражена жажда и полиурия. Гипокальциемия формирует рахитический тип телосложения, проявляющийся костными деформациями ног (вальгусные или варусные), позвоночного столба, грудной клетки. Рентгенологически выявляют остеопороз костей. В результате снижения реабсорбции бикарбонатов в канальцах почек наблюдается гиперхлоремический ацидоз на фоне избытка паратгормона. Диагностика основана на выявлении метаболического ацидоза, генерализованной аминоацидурии, протеинурии, глюкозурии.

Хроническая болезнь почек (ХБП)

При ХБП снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) сопровождается нарушением экскреции фосфора.

Гиперфосфатемия способствует уменьшению концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови. Одновременно тормозит образование активной формы витамина D3 (кальцитриола), необходимого для всасывания кальция в кишечнике. Развивается гипокальциемия, которая стимулирует синтез ПТГ.

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена при ХБП появляется уже при СКФ 70 мл в мин. На начальных стадиях обычно развивается остеомалация. При умеренных формах ХБП повышение уровня ПТГ наблюдается приблизительно у 10% пациентов, при тяжелых формах — у 90% пациентов, нуждающихся в гемодиализе.

Часто ВГПТ обнаруживается при обычном лабораторном тестировании. При нарастании ХБП на первый план выступает фиброзно-кистозный остеоит, вызванный избыточной секрецией ПТГ. Остеосклероз развивается чаще на поздних стадиях хронической почечной недостаточности. Плотность кости увеличивается, очаги усиленного образования матрикса начинают минерализоваться. У таких больных возможно развитие внекостной кальцификации [27].

Обычными местами кальцификации являются кровеносные сосуды среднего калибра, подкожная клетчатка, суставные и околосуставные ткани, глаза, миокард и легкие. При уменьшении СКФ до 20 мл/мин, ПТГ больше не в состоянии повышать экскрецию фосфора. Развивается персистирующая гиперфосфатемия. Формируется гиперплазия всех ПЩЖ.

Клиническая картина

Клиническая картина первичного гиперпаратиреоза варьируется от бессимптомных форм (чаще наблюдается в странах, где биохимический скрининг является рутинным) до тяжелых поражений костной ткани, хронической болезни почек, гиперкальциемического криза. В зависимости от степени выраженности клинических симптомов выделяют:

Нормокальциемическую форму — вариант гиперпаратиреоза, характеризующийся стабильно нормальными уровнями общего (верхняя граница < 2,6 ммоль/л) и ионизированного кальция (верхняя граница < 1,4 ммоль/л) в сыворотке в совокупности с повышенным показателем ПТГ, часто является случайной находкой при обследовании пациентов с низкой минеральной плотностью костей (МПК). Для установления диагноза показано двукратное определение общего и ионизированного кальция, ПТГ в интервале 3–6 мес.

Мягкую форму, которой сопутствуют неспецифические жалобы. Заподозрить этот вариант можно при обнаружении умеренного повышения концентрации кальция ($Ca > 3,0$ ммоль/л) и ПТГ в крови, также при умеренной выраженности костных нарушений (остеопения, отсутствие низкотравматических переломов). Обычно является случайной находкой при проведении тестирования МПК.

Недавние исследования с использованием периферической количественной компьютерной томографии (КТ) с высоким разрешением (HRpQCT) продемонстрировали, что затрагиваются как кортикальные, так и трабекулярные костные отделы. Вовлечение трабекулярного отдела провоцирует увеличение переломов в поясничном отделе позвоночника, что доказывает необходимость включения визуализации позвонков либо по рентгенографии, либо по КТ в список обследований при ПГПТ [28].

Следовательно, диагноз выставляется при наличии следующих критериев: отсутствие висцеральных проявлений и указаний на патологические переломы в анамнезе, снижение МПК не более чем на 2,5 стандартных отклонения от нормативных значений молодых людей (по Т-критерию) в любой измеренной области скелета (поясничные позвонки, проксимальные отделы бедренной кости, средняя треть лучевой кости).

Манифестная форма характеризуется яркой клинической картиной костных и/или висцеральных нарушений, риском развития гиперкальциемического криза. В зависимости от наличия поражений различных систем и органов выделяют формы:

- костную (остеопороз, гиперпаратиреозидная остеодистрофия или болезнь Реклингхаузена, деформации костей, переломы, нарушения походки);
- висцеральную с преимущественным поражением почек (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек);
- сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца);
- желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, рвота, запоры, похудание, рецидивирующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, панкреокальциноз, панкреокальциноз);
- смешанную — сочетание костной и висцеральных форм.

В клинике вторичного гиперпаратиреоза доминируют проявления основного заболевания. Симптомы, связанные с гиперкальциемией, сходны с таковыми при первичной форме: осалгии и артралгии, слабость в проксимальных отделах конечностей, патологические переломы и деформации скелета. Внекостные кальцинаты различной

локализации обуславливают пеструю клиническую картину: кальцификация роговицы и конъюнктивы с рецидивирующим конъюнктивитом, на конечностях наблюдаются периартикулярные кальцинаты, а при кальцификации артерий могут возникать ишемические изменения — кальцифилаксия [1].

У пациентов с дефицитом витамина D3 выявляют остеопению, остеомалацию с повышенным риском перелома. В последние годы пациенты стали чаще проявлять жалобы на боли в костях.

Гиперкальциемический криз

Гиперкальциемический криз развивается в результате быстрого и внезапного повышения уровня кальция в крови, вызывающего состояние острой интоксикации. Высокий риск развития при уровне кальция $> 3,5$ ммоль/л (ионизированного $> 1,8$ ммоль/л). Спровоцировать это тяжелое осложнение могут передозировка витамина D, инфекционные заболевания, длительная иммобилизация, длительное применение тиазидных диуретиков.

Криз сопровождается нарастающей слабостью, апатией, сильной жаждой, сниженным аппетитом, тошнотой, неукротимой рвотой, спастическими абдоминальными болями, рассеянностью, артралгиями и миалгиями, спутанностью сознания, судорогами. Диагноз гиперкальциемического криза базируется на данных клинической картины, а также экстренного определения в условиях стационара уровней кальция и фосфора в сыворотке крови и ЭКГ [28].

Дифференциальная диагностика с заболеваниями, протекающими с гиперкальциемией

Передозировка витамина D

Этот препарат назначают для профилактики и лечения рахита, гипо- и гиперпаратиреоза. При ошибочном или бесконтрольном приеме препаратов витамина D развиваются симптомы гипервитаминоза. Осложнения могут протекать в острой и хронической форме. У детей грудного возраста появляются симптомы интоксикации: вялость, нарушается сон, частые срыгивания, рвота, жажда, запор или жидкий стул, одышка, обезвоживание. При хронической передозировке витамином D гиперкальциемия приводит к образованию фосфорно-кальциевых комплексов в мягких тканях и в сосудах. Такая метастатическая кальцификация способствует развитию некрозов и склерозированию с образованием стеноза аорты и легочной артерии, формирования хронической болезни почек.

Синдром Вильямса

Синдром Вильямса (синдром «лица эльфа») — редкое генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу. Причиной синдрома является делеция 7-й хромосомы в области ее длинного плеча, на котором располагается от 25 до 29 различных генов.

Гиперкальциемия связана с отсутствием гена кальцитонина CGRP. Однако у некоторых больных с синдромом Вильямса он обнаруживается, хотя уровень кальция в крови высокий. Вероятно, в этих случаях причина гиперкальциемии обусловлена другими причинами. Характерен внешний вид больного — «лицо эльфа»: маленькое лицо с опущенными вниз щеками, плоская переносица с округлым носом, большой рот с полными губами, небольшой заостренный подбородок, длинными и редкими зубами, выступающий затылок, эпикантус, косоглазие и голубые склеры [29].

У больных выявляются разнообразные пороки сердца. Пороки сосудистой системы обуславливают артериальную гипертензию. Больные отстают в психическом и умственном развитии. В биохимическом анализе крови выявляется гиперкальциемия, симптомы которой проявляются в первые 4 года жизни.

ПТГ-подобные пептиды

Некоторые нейроэндокринные опухоли, саркомы могут секретировать паратгормонподобный пептид, который обладает сродством к рецепторам ПТГ и вызывает сходные реакции. ПТГ-подобные пептиды связываются с рецепторами ПТГ в костях и почках, вызывая усиленную резорбцию костей, угнетение остеогенеза, повышенную канальцевую реабсорбцию кальция, фосфатурию.

Эти опухоли выделяют факторы, активирующие остеокласты, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , ФНО- α и ФНО- β , ФНО- α и ФНО- β . Все эти цитокины, в особенности ИЛ-1 β и ФНО- β , активируют остеокласты и тем самым усиливают резорбцию кости. Все это приводит к гиперкальциемии. Содержание ПТГ снижено. ПТГ-подобные пептиды с высоким титром выявляют примерно у 80% больных с паранеопластической гиперкальциемией [30].

Исследование ПТГ-подобных пептидов следует проводить в случаях выявления гиперкальциемии у опухолевых больных. В широкой практике они не исследуются.

Злокачественная гиперкальциемия

Является следствием остеолитического эффекта метастазов в костную ткань. При этом выделяются в большом

количестве цитокины и факторы воспаления, которые и обладают остеокластактивирующей способностью и повышают костную резорбцию и выход кальция в кровь. Такое состояние очень характерно для рака молочной железы и множественной миеломы.

Гранулематозные заболевания могут сопровождаться гиперкальциемией (саркоидоз и другие лимфоидные опухоли). В лимфоидных клетках вырабатываются биологически активные вещества, среди них 1- α -гидрогеназа, которая у здоровых людей синтезируется только в почках. Происходит повышение выработки кальцитриола в гранулемах и, как следствие, развитие гиперкальциемии и супрессия уровня ПТГ [31].

Синдром Бернетта

Молочно-щелочной синдром, характеризующийся триадой — гиперкальциемией, метаболическим алкалозом и почечной недостаточностью [32]. В настоящее время встречается редко.

Заболевание развивается в результате длительного приема с пищей легко реабсорбируемых щелочей (молока, карбоната кальция и магния). Клиническая картина синдрома Бернетта сочетает диспепсические симптомы — отвращение к молочной пище, тошнота, рвота, приводящая к дегидратации и гипохлоремии, общая слабость, нарушение сознания, зуд кожи.

Гиперкальциемия вызывает поражение глаз (отложения кальция в конъюнктиве, а в тяжелых случаях и в роговице, краевой кератит).

В биохимическом анализе крови наблюдается гиперкальциемия без гиперкальциурии и гипофосфатемии, алкалоз. Иногда возникает почечная недостаточность с азотемией. В далеко зашедших случаях обнаруживают постоянную пиурию. Реакция мочи щелочная. Особые осложнения: метастазирующие кальцификаты, нефрокальциноз, почечнокаменная болезнь.

Иногда ВГПТ сопутствует эндокринным нарушениям, таким как гипертиреоз и надпочечниковая недостаточность, или возникает на фоне приема лекарственных средств (тиазидные диуретики, витамин А). В этих случаях гиперкальциемии обычно не более 2,75 ммоль/л, отмечается сниженный уровень кальцитриола, ПТГ и гиперкальциурия.

Диагностика

Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного обследования! При ГПТ уровень $\text{Ca}^{2+} > 1,4$ ммоль/л, а общего Са $> 2,7$ ммоль/л. Содержание в крови свободных ионов Ca^{2+} наиболее точно отражает функциональное состояние ПЩЖ. Нормальная концентрация в сыворотке крови ионизированного Са — 1,1–1,3 ммоль/л, а общего Са — 2,1–2,6 ммоль/л.

Обязательным для постановки ГПТ является исследование уровней фосфора (норма 0,7–1,4 ммоль/л), магния и $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, экскреции кальция с мочой с учетом креатинина в моче и плазме, а также определение маркеров резорбции кости: сывороточный С-телопептидный или мочевого N-телопептид и маркеры формирования кости: сывороточная костная специфическая щелочная фосфатаза, проколлаген или уровень остеокальцина.

Внутриклеточную гиперкальциемию следует выявлять на ЭКГ. Критерием ее являются удлинение интервала PQ до развития блокад различной степени, укорочение QRS-комплекса, укорочение интервала QT.

Инструментальные методы диагностики гиперпаратиреоза и его осложнений включают УЗИ, КТ, МРТ паратиреоаденом, УЗИ и рентгенографию почек для выявления нефролитиаза и нефрокальциноза, рентгенографию и денситометрию костей. По клиническим показаниям следует проводить генетическое тестирование [33].

Лечение

Лечение заболевания, связанного с гиперкальциемией, направлено на патогенетические механизмы, вызывающие ее поддержание, — избыточное всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте, чрезмерное высвобождение из костей и недостаточное выделение почками.

В остром периоде, когда содержание связанного кальция $> 3,5$ ммоль/л (гиперкальциемический криз или тяжелая гиперкальциемия), следует начинать с регидратации физиологическим раствором. После устранения гиповолемии назначают петлевые диуретики (фуросемид 1–2 мг/кг). Форсированный диурез считается эффективным средством лечения гиперкальциемии. Для подавления костной резорбции назначаются бисфосфонаты (цинакальцет, деносумаб). Эти препараты обладают отсроченным гипокальциемическим эффектом (несколько дней). Глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон) снижают эффективное всасывание Са в кишечнике, особенно при гипервитаминозе D. Гемодиализ с использованием бескальциевого диализата показан

при гиперкальциемическом кризе, осложненном олигоанурией [6].

В случаях с умеренным повышением уровня кальция допускается консервативное ведение с применением интенсивной регидратации и ограничением потребления кальция и при необходимости с добавлением петлевых диуретиков для форсированного диуреза.

При хронической почечной недостаточности и высоком уровне фосфора с целью профилактики остеопатии рекомендуется назначение активных метаболитов витамина D в сочетании с препаратами кальция (при склонности к снижению).

Рахитоподобные заболевания, связанные с нарушением метаболизма витамина D, следует лечить очень высокими дозами альфакальцидола или кальцитриола (30–60 мкг/сут) в сочетании с препаратами кальция.

Радикальная одномоментная паратиреоидэктомия в совокупности с интраоперационным мониторингом паратиреоидного гормона показана при аденоме ПЩЖ, неонатальном гиперпаратиреозе или наследственных синдромах с множественной неоплазией. Согласно последним клиническим рекомендациям это самый успешный метод лечения гиперпаратиреоза (95–98%). Для профилактики гипопаратиреоза выполняется тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией одной из околощитовидных желез в четырехглавую мышцу бедра [33].

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
2. Kantham L., Quinn S. J., Egbuna O. I. et al. The calciumsensing receptor (CaSR) defends against hypercalcemia independently of its regulation of parathyroid hormone secretion // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 297 (4), p. 915–923.
3. Мирная С. С., Пигарова Е. А., Беляева А. В. и др. Роль кальцийчувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза // *Остеопороз и остеопатии.* 2010. № 3. С. 32–36.
4. Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Дана. Пер. с англ. В. И. Кондора. М.: Медицина, 1987. 672 с.
5. Witteveen J. E., van Lierop A. H., Papapoulos S. E., Hamdy N. A. Increased circulating levels of FGF23: an adaptive response in primary hyperparathyroidism? // *Endocrinol.* 2012; 166: 55–60.
6. Дедов И. И., Петеркова В. А., Ширяева Т. Ю. и др. Справочник педиатра-эндокринолога. М.: Литтерра, 2014. 528 с.
7. Silverberg S. J., Bilezikian J. P. In: *The Parathyroids Basic and Clinical Concepts.* Bilezikian J. P. et al., editors. Academic Press; 2015. P. 317–327.
8. Мамедова Е. О., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста // *Проблемы эндокринологии.* 2018. Т. 64. № 3. С. 163–169.
9. Pearce S., Steinmann B. Casting new light on the clinical spectrum of neonatal severe hyperparathyroidism // *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50: 691–693.
10. Bai M., Pearce S. H., Kifor O. et al. In vivo and in vitro characterization of neonatal hyperparathyroidism resulting from a de novo, heterozygous mutation in the Ca²⁺-sensing receptor gene: normal maternal calcium homeostasis as a cause of secondary hyperparathyroidism in familial benign hypocalciuric hypercalcemia // *J Clin Invest.* 1997; 99: 1: 88–96.
11. Витебская А. В., Петрайкина Е. Е., Разумовский А. Ю., Павлов А. А., Тюльпаков А. Н. Случай тяжелого неонатального гиперпаратиреоза, обусловленный дефектом кальциевого рецептора // *Проблемы эндокринологии.* 2010, 4, с. 27–33.
12. Pollak M. R., Chou Y. H., Marx S. J. et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism: effect of mutant gene dosage on phenotype // *J Clin Invest.* 1994; 93: 3: 1108–1112.
13. Carling T., Szabo E., Bai M. et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 5: 2042–2047.
14. White M. L., Doherty G. M. Multiple endocrine neoplasia // *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2008; 17: 439–459.
15. Bilezikian J. P., Cusano N. E., Khan A. A., Liu J.-M., Marcocci C., Bandeira F. Primary hyperthyroidism // *Nat Rev Dis Primers.* 2017, Apr 10. PMID: 5385896, NIHMSID: NIHMS854455, PMID: 27194212.
16. Cohen M. S., Moley J. F. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma // *J Intern Med.* 2003, Jun; 253 (6): 616–626.
17. Gibril F., Schumann M., Pace A., Jensen R. T. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature // *Medicine (Baltimore).* 2004; 83 (1): 43–83.
18. Howell V. M. et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours // *J Med Genet.* 2003; 40: 657–663.
19. Özcabi B., Tahmisioglu Bucak F., Jaferova S., Oruç Ç., Adrovic A., Ceylaner S., Ercan O., Evliyaoglu O. A Case of Vitamin D-Dependent Rickets Type 1A with a Novel Mutation in the Uzbek Population // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016, Dec 1; 8 (4): 484–489.
20. Feldman D., Malloy P. J. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets // *Bone Key*

- Reports. 2014; 3: 510.
21. Malloy P. J., Tasic V., Taha D., Tütüncüler F., Ying G. S., Yin L. K., Wang J., Feldman D. Vitamin D receptormutations in patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets // *Mol Genet Metab*. 2014, Jan; 111 (1): 33–40.
 22. Carpenter T. O., Imel E. A., Holm I. A. et al. A clinician's guide to X-linked Hypophosphatemia // *J Bone Miner Res*. 2011; 26 (7): 1381–1388.
 23. Gattineni J., Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism // *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 4: 591–601.
 24. Мальцев С. В., Архипова Н. Н. Генетически детерминированные нарушения обмена фосфатов у детей и пути их коррекции // *Казанский медицинский журнал*. 2004; 85 (5): 374–376.
 25. Cherqui S., Courtoy P. J. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives // *Nat Rev Nephrol*. 2017, Feb; 13 (2): 115–131. DOI: 10.1038/nrneph.2016.182. Epub 2016 Dec 19.
 26. Emma F., Nesterova G., Langman C. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014; 29 Suppl. 4: 87–94.
 27. Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010, 400 с.
 28. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации. 2016.
 29. Joseph C., Landru M. M., Bdeoui F., Gogly B., Dridi S. M. Periodontal conditions in Williams Beuren syndrome: a series of 8 cases // *Eur Arch Paediatr Dent*. 2008, Sep; 9 (3): 142–147.
 30. Escande B., Lindner V., Massfelder T., Helwig J. J., Simeoni U. Developmental aspects of parathyroid hormone-related protein biology // *Semin Perinatol*. 2001, Apr; 25 (2): 76–84.
 31. Hua J., Ide S., Ohara S., Uchida T., Inoue M., Ohashi K., Hagihara M. Hypercalcemia and osteolytic bone lesions as the major symptoms in a chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma.
 32. Timilsina B., Tachamo N., Parajuli P. R., Gabriely I. Acute milk-alkali syndrome // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018, Oct 31; (1). pii: 18–0075. DOI: 10.1530/EDM-18–0075.
 33. Эндокринология: Национальное руководство / Под. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с.: ил.

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
А. А. Рылькова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

Гиперпаратиреоз в детском и подростковом возрасте/ В. В. Смирнов, А. А. Рылькова
Для цитирования: *Лечащий врач* № 12/2018; Номера страниц в выпуске: 30-37
Теги: гиперкальциемия, гиперфосфатемия, мутации, генетическая диагностика