

ПАРАТГОРМОН-НЕЗАВИСИМАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ И ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ У ПАЦИЕНТА С НЕФРОЛИТИАЗОМ И НЕФРОКАЛЬЦИНОЗОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФЕКТА ГЕНА *CYP24A1*



© Л.Я. Рожинская*, А.С. Пушкарева, Е.О. Мамедова, В.П. Богданов, В.В. Захарова, В.А. Иоутси, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Гиперкальциемия, связанная с нарушением метаболизма витамина D, — редкое ауточномно-рецессивное заболевание. Причина данной патологии заключается в нарушении инактивации активных метаболитов витамина D в результате мутаций в гене *CYP24A1*, что приводит к увеличению абсорбции кальция и развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии, нефрокальциноза и нефролитиаза. Фенотип заболевания варьирует от тяжелых форм, диагностируемых в раннем младенчестве (тяжелая гиперкальциемия, связанная с обезвоживанием, рвотой, нефрокальцинозом и иногда смертью), до более легких форм, часто диагностируемых в зрелом возрасте и проявляющихся рецидивирующим нефролитиазом и нефрокальцинозом. Дифференциальную диагностику проводят с наиболее частыми причинами гиперкальциемии: первичным гиперпаратиреозом и злокачественными новообразованиями. С целью диагностики используется определение метаболитов витамина D и генетическое исследование. В качестве лечения при мягких формах рекомендуют ограничение молочных продуктов, соблюдение питьевого режима, отказ от приема препаратов витамина D и кальция, использование солнцезащитных кремов. В статье представлен клинический случай паратгормон-независимой гиперкальциемии вследствие мутации гена *CYP24A1* у пациента 20 лет, страдающего с 16 лет нефролитиазом и нефрокальцинозом с подтвержденным нарушением метаболизма витамина D.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкальциемия; гиперкальциурия; нефролитиаз; нефрокальциноз; паратгормон; витамин D; мутация.

PARATHYROID HORMONE-INDEPENDENT HYPERCALCEMIA AND HYPERCALCIURIA OF A PATIENT WITH NEPHROLITHIASIS AND NEPHROCALCINOSIS AND IMPAIRED VITAMIN D METABOLISM DUE TO A DEFECT IN THE *CYP24A1* GENE

© Liudmila Ya. Rozhinskaya*, Anastasiia S. Pushkareva, Elizaveta O. Mamedova, Victor P. Bogdanov, Victoria V. Zakharova, Vitaly A. Ioutsi, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypercalcemia associated with impaired vitamin D metabolism is a rare autosomal recessive disorder. The mechanism of this pathology is the impairment of inactivation of active metabolites of vitamin D because of mutations in the *CYP24A1* gene, which leads to an increase of calcium absorption and the development of hypercalcemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis and nephrolithiasis. The phenotype of the disease ranges from severe forms which are diagnosed in early infancy (severe hypercalcemia associated with dehydration, vomiting, nephrocalcinosis, and sometimes death) to milder forms, that often are diagnosed in adulthood and manifested with recurrent nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Differential diagnosis is carried out with the most common causes of hypercalcemia: primary hyperparathyroidism and malignant neoplasms. To diagnose, the determination of vitamin D metabolites and genetic research are used. As a treatment for mild forms, it is recommended to limit dairy products, to keep a drinking regimen, to refuse taking vitamin D and calcium preparations, and use of sunscreens. The article presents a clinical case of parathyroid hormone-independent hypercalcemia due to mutation of the *CYP24A1* gene of a 20-year-old patient suffering from nephrolithiasis and nephrocalcinosis since the age of 16 with a confirmed violation of vitamin D metabolism.

KEYWORDS: hypercalcemia; hypercalciuria; nephrolithiasis; nephrocalcinosis; parathyroid hormone; vitamin D; mutation

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперкальциемия — нередкое состояние как у взрослых, так и у детей, встречающееся с частотой 1:500 среди амбулаторных пациентов [1]. Различают паратгормон (ПТГ)-зависимую и ПТГ-независимую гиперкальциемию. Наиболее распространенным вариантом гиперкальциемии вследствие гиперпродукции ПТГ является первич-

ный гиперпаратиреоз, который среди амбулаторных пациентов с гиперкальциемией составляет до 90% случаев [2]. Среди ПТГ-независимой гиперкальциемии чаще встречается гуморальная гиперкальциемия, связанная с различными онкологическими заболеваниями и их осложнениями. Среди госпитализированных пациентов более 50% случаев гиперкальциемии обусловлено злокачественными опухолями [3]. Более редкие варианты



ПТГ-независимой гиперкальциемии являются витамин D-зависимыми и включают в себя интоксикацию витамином D, как правило, связанную с его передозировкой, гранулематозные заболевания и эндогенные нарушения метаболизма витамина D [4].

Гиперкальциемия, связанная с нарушением метаболизма витамина D, — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением инактивации активных метаболитов витамина D в результате мутаций в гене *CYP24A1* [5]. Ранее использовался термин «идиопатическая инфантильная гиперкальциемия», однако в настоящее время его не применяют, так как у большинства пациентов может быть идентифицирована генетическая причина заболевания [1]. Вышеуказанный термин может быть объяснен тем, что в 1950 г. в Великобритании возникла эпидемия гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальциноза у маленьких детей в связи с назначением 4000 МЕ колекальциферола в сутки для профилактики рахита (после публикации рекомендаций по профилактике рахита у детей). После этих эпизодов рекомендуемые дозы снизили до 500 МЕ в сутки [6].

В 2010 г. Nguyen и соавт. сообщили о 20 детях с гиперкальциемией, гиперкальциурией и низким уровнем ПТГ. Концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у них были верхненормальными или повышенными, а $25(\text{OH})\text{D}_3$ — в норме [7]. В дальнейшем Schlingmann и соавт. сообщили о 6 пациентах из 4 семей и 4 пациентах с интоксикацией витамином D после однократного приема 600 000 МЕ эргокальциферола [5]. Проведенный анализ трех генов (*CYP27B1*, *FGF23* и *KL*) не выявил патологии, а при анализе гена *CYP24A1* обнаружено пять разных мутаций, как гомозиготных, так и гетерозиготных [5]. В 2012 г. Tebben и соавт. сообщили о семье, многие члены которой имели гиперкальциемию, гиперкальциурию, нефролитиаз и повышенный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Секвенирование гена *CYP24A1*, выполненное у пробанда и 7 членов семьи из трех поколений, выявило две канонические мутации сплайсинга. При генетическом анализе членов семьи обнаружен фенотип, связанный с одной или обеими мутациями, что возможно при аутосомно-доминантном типе наследования с частичной пенетрантностью [4]. Фенотип заболевания варьирует от тяжелых форм, диагностируемых в раннем младенчестве (тяжелая гиперкальциемия, связанная с обезвоживанием, рвотой, нефрокальцинозом и иногда смертью), до более легких форм, часто диагностируемых в зрелом возрасте и проявляющихся рецидивирующим нефролитиазом и нефрокальцинозом [4, 6, 8].

В настоящей работе представлен клинический случай рецидивирующего нефролитиаза, нефрокальциноза и умеренной ПТГ-независимой гиперкальциемической гиперкальциурии, выявленной у пациента 20 лет с историей нефролитиаза с 16 лет и с наследственной отягощенностью по мочекаменной болезни.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент А., 20 лет, был госпитализирован в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на периодически возникающие почечные колики, судороги в мышцах ног при беге. Из анамнеза известно, что с 16 лет беспокоят приступы почечной колики. В возрасте 17 лет

был впервые выявлен конкремент левой почки, выполнена перкутанная нефролитотомия слева, нефростомия слева. По данным химического исследования удаленного конкремента: 20% — кальция оксалат дигидрат, 80% — карбонатапатит. С тех пор перенес 3 эпизода почечной колики. В возрасте 19 лет по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлены камни почек и мочевого пузыря без нарушения уродинамики, нефрокальциноз. Выполнено 3 сеанса дистанционной ударно-волновой нефролитотрипсии слева, достигнута полная фрагментация камней.

На УЗИ почек в возрасте 20 лет (февраль 2020 г.) выявлены Эхо-признаки медуллярного нефрокальциноза, конкрементов обеих почек, пиелозктазии справа, кист обеих почек. В течение последних 4 лет при обследовании отмечались гиперкальциемия до 2,75 (2,15–2,55) ммоль/л, гиперкальциурия до 8,5 (2,5–8) ммоль/сут на фоне низко-нормального уровня ПТГ, гиперурикемия, нарушения функции почек не обнаружено. Из анамнеза известно, что отец пациента страдает мочекаменной болезнью, мать — здорова.

Пациент был проконсультирован эндокринологом, заподозрена первичная гипероксалурия I типа на основании гиперкальциемии при низком ПТГ, нефролитиаза с детства, нефрокальциноза, гиперурикемии. Проведен полный анализ гена *AGXT* (MIM604285, транскрипт (RefSeq: NM 000030)). Проанализированы все кодирующие экзоны гена и прилежащие интронные участки — патогенных вариантов не выявлено.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре в отделении: рост 175 см, вес 67 кг, ИМТ 21,9 кг/м², АД 120/85 мм рт. ст., ЧСС 72 уд/мин. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. При лабораторном обследовании выявлены гиперкальциемия, снижение ПТГ, гиперкальциурия, нормофосфатурия (табл. 1, 2, 3). При обследовании костной системы обращало на себя внимание повышение маркеров костного обмена при низком ПТГ (4,41 пг/мл): остеокальцин — 77,48 нг/мл (24–70), С-концевой телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps, CTX) — 1,47 нг/мл (0,1–0,85). Таким образом, у пациента был подтвержден диагноз ПТГ-независимой гиперкальциемии, и далее было проведено обследование с целью дифференциальной диагностики.

С целью исключения гранулематозных заболеваний как причины гиперкальциемии выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекции — данных за патологию не получено. На рентгеновской остеоденситометрии двух отделов отмечалось снижение минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) до -1,4 SD по Z-критерию, в проксимальном отделе шейки бедренной кости снижения МПК не выявлено (табл. 4). С целью исключения нарушения метаболизма витамина D как причины ПТГ-независимой гиперкальциемии проведено исследование метаболитов витамина D методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС): выявлен низкий уровень $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и высокое соотношение $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, повышение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (табл. 5).

Таблица 1. Данные лабораторного обследования крови пациента А. при первичном обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Параметр	Значение	Референсный интервал
Кальций общий, ммоль/л	2,69	2,15–2,55
Кальций, скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,55	
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,18	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	1,13	0,74–1,52
Альбумин, г/л	47	35–50
Креатинин, мкмоль/л	83,5	63–110
СКФ по EPI, мл/мин/1,73 м²	116	
Мочевая кислота, мкмоль/л	515,29	202–416
Щелочная фосфатаза, ед/л	83	40–150
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	1,47	0,1–0,85
Остеокальцин, нг/мл	77,48	24–70

Таблица 2. Данные лабораторного обследования мочи пациента А. при первичном обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Параметр	Значение	Референсный интервал
Общий анализ мочи		
Прозрачность	Прозрачная	
рН	6	
Относительная плотность, г/мл	1,014	1,018–1,03
Оксалаты в моче	+++	Отрицательно
Уробилиноген, мкмоль/л	0	0–34
Кетоны, ммоль/л	0	0–0,5
Глюкоза, ммоль/л	0	0–2,8
Белок, г/л	0	0–0,2
Нитриты	не обнаружены	
Биохимический анализ утренней порции мочи		
Кальций/креатинин, ммоль/ммоль	0,3784341	0,1–0,8
Кальций, ммоль/л	5,63	1,7–5,3
Креатинин, мкмоль/л	14 877,095	3450–22 900
Анализ суточной мочи		
Фосфор, ммоль/сут	35,92	13–42
Кальций, ммоль/сут	9,72	2,5–8

Таблица 3. Данные гормонального обследования пациента А. при первичном обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Параметр	Значение	Референсный интервал
Паратгормон, пг/мл	4,41	15–65
ТТГ, мМЕ/л	2,482	0,25–3,5
Т4 свободный, пмоль/л	14,65	9–19
ЛГ, ед/л	8,18	2,5–11
ФСГ, ед/л	9,51	1,6–9,7
Пролактин, мЕд/л	373,3	78–380
Тестостерон, нмоль/л	23,2	11–28,2

Таблица 4. Рентгеновская остеоденситометрия пациента А.

Проксимальный отдел бедренной кости		Поясничный отдел позвоночника	
Отдел	Z-критерий (SD)	Отдел	Z-критерий (SD)
Neck	0,4	L _I	-1,7
Wards	0,4	L _{II}	-1,5
Troch	0,8	L _{III}	-1,0
		L _{IV}	-1,6
Total	0,7	L_I-L_{IV}	-1,4

Таблица 5. Результаты исследования 25(OH)D₃ и других метаболитов витамина D пациента А. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием

Параметр	Значение	Референсный интервал
25-гидроксивитамин-D ₂ (25-OH-D ₂), нг/мл	1,1	См. общий 25OHD
25-гидроксивитамин-D ₃ (25-OH-D ₃), нг/мл	52	См. общий 25OHD
Общий 25(OH)D ₃ , нг/мл	53,1	20–60
24-25-дигидроксивитамин-D ₃ (24,25(OH) ₂ D ₃), нг/мл	0,12	0,5–5,6
3-эпи-25-гидроксивитамин-D ₃ (3-epi-25-OH-D ₃), нг/мл	1,8	1–10
Соотношение 25(OH)D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃	467	7–25
1,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	69	Мужчины: 18–64 Женщины: 18–78

Таблица 6. Результаты исследования 25(OH)D₃ и других метаболитов витамина D отца пациента А. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием

Параметр	Значение	Референсный интервал
25-гидроксивитамин-D ₂ (25-OH-D ₂), нг/мл	0,2	См. общий 25-OH-D
25-гидроксивитамин-D ₃ (25-OH-D ₃), нг/мл	32	См. общий 25-OH-D
Общий 25(OH)D ₃ , нг/мл	32,2	20–60
24-25-дигидроксивитамин-D ₃ (24,25(OH) ₂ D ₃), нг/мл	1,5	0,5–5,6
3-эпи-25-гидроксивитамин-D ₃ (3-epi-25-OH-D ₃), нг/мл	2,7	1–10
Соотношение 25-OH-D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	21,3	7–25
1,25(OH) ₂ D, нг/мл	63	Мужчины: 18–64 Женщины: 18–78

Принимая во внимание сочетание гиперкальциемической гиперкальциурии на фоне снижения ПТГ, нефролитиаза с 16 лет, исключение гипероксалурии, заподозрена гиперкальциемия, связанная с недостатком фермента, отвечающего на инактивацию витамина D и образование 24,25(OH)₂D₃. Выполнено молекулярно-генетическое исследование — высокопроизводительное параллельное секвенирование (next generation sequencing, NGS) панели генов-кандидатов, включающей ген CYP24A1 (MiSeq, Illumina, USA). Была выявлена гомозиготная мутация в гене CYP24A1 с.С1186Т(р.Р396W). Мутация многократно описана в литературе как патогенная [5, 9].

Установлен диагноз.

Код по МКБ10: E83.5 Нарушения обмена кальция.

Основное заболевание: Нарушение метаболизма витамина D: дефект гена CYP24A1, гомозиготный вариант с.С1186Т:р.Р396W (rs114368325;HGMD:CM116570). Гиперкальциемия ПТГ-независимая.

Осложнения основного заболевания: Мочекаменная болезнь: конкременты обеих почек. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Нефрокальциноз, Кисты левой почки. Гиперурикемия. Дислипидемия 2а.

Был обследован отец пациента А., все показатели в пределах референса: в анализах крови: кальций —

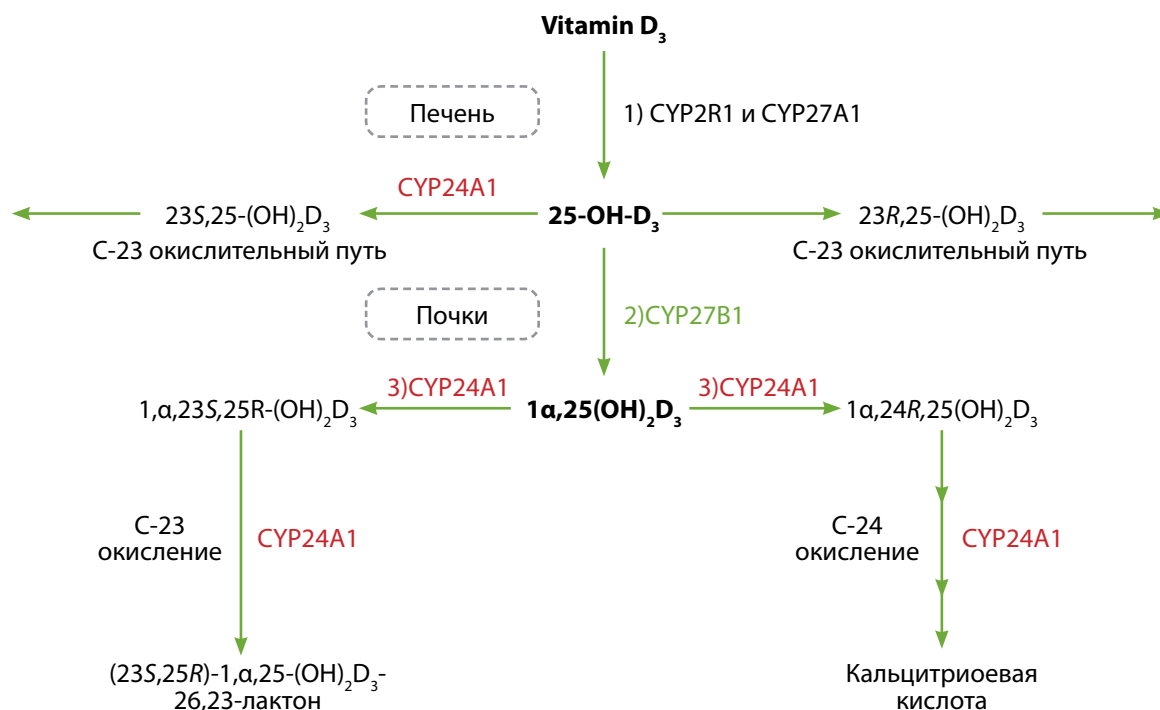


Рисунок 1. Этапы метаболизма витамина D.

2,42 ммоль/л, альбумин 45 г/л, кальций, скорректированный на альбумин, — 2,32 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,13, фосфор — 0,93 ммоль/л, паратгормон — 39,96 пг/мл, мочевая кислота — 373,25 мкмоль/л, также не выявлено нарушений метаболизма витамина D (табл. 6), ввиду чего генетический анализ не проводили.

При выписке пациенту были рекомендованы ограничение молочных продуктов до 1 порции в день, питьевой режим с достаточным употреблением жидкости, использование солнцезащитных кремов, ограничение инсоляции, отказ от препаратов витамина D и кальция.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоз и злокачественные новообразования. Гиперкальциемия из-за повышенного всасывания кальция в кишечнике встречается реже и может быть вызвана нарушениями при приеме внутрь или метаболизме витамина D, гораздо реже — при приеме внутрь большого количества кальция вместе с абсорбируемой щелочью («молочно-щелочной синдром») [4].

Методом дифференциальной диагностики гиперкальциемии является определение ПТГ в крови: повышенный или высоко-нормальный уровень гормона указывает на первичный гиперпаратиреоз, выявление низких и низко-нормальных значений ПТГ свидетельствует о ПТГ-независимой гиперкальциемии [10]. ПТГ-независимую гиперкальциемию можно подразделить на гиперкальциемию, ассоциированную со злокачественными заболеваниями; гиперкальциемию, ассоциированную с избытком витамина D; другие, редкие причины гиперкальциемии. ПТГ-независимая гиперкальциемия вследствие злокачественных заболеваний может быть подразделена на гуморальную гиперкальциемию злокачественных заболеваний и гиперкальциемию вследствие остеолитического. Гуморальная гиперкальциемия злокачественных новообразований (humoral

hypercalcemia of malignancy) развивается вследствие избыточной продукции паратгормон-подобного пептида (parathyroid hormone-related protein, PTHrP) опухолевыми клетками и является наиболее частой причиной гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях (до 80%) [11]. Эта форма гиперкальциемии наиболее характерна для больных мелкоочечным раком легкого, органов головы и шеи, лимфопролиферативными заболеваниями [12]. До 20% случаев гиперкальциемии обусловлены метастазами в кости, что приводит к локальному остеолитическому. Гиперкальциемия, связанная со злокачественными новообразованиями, также может быть вызвана экстракренальным преобразованием $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ лимфомами, а также эктопической выработкой ПТГ. Каждый из них встречается редко и составляет 1% случаев [10].

Избыточная продукция $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ чаще всего наблюдается при саркоидозе, но может возникать и при других гранулематозных заболеваниях, гранулемах инородных тел, а также при воспалительных заболеваниях и инфекциях. Гиперкальциемия при саркоидозе обусловлена ускоренным 1-гидроксилированием $25(\text{OH})\text{D}_3$ в активированных тканевых макрофагах, которые устойчивы к контролю по механизму обратной связи [13, 14]. Гиперкальциемия, опосредованная нарушениями метаболизма витамина D, развивается вследствие мутаций в гене *CYP24A1* [15,16]. Этот ген кодирует фермент 24-гидроксилазу, который отвечает за инактивацию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ за счет его метаболизма в $1,24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [5, 17]. Витамин D в норме подвергается начальной активации за счет 25-гидроксилирования в печени, катализируемого ферментом CYP2R1, в результате чего образуется $25(\text{OH})\text{D}_3$. Второе гидроксилирование 1-гидроксилазой (CYP27B1) происходит в основном в почках, а также в экстракренальных тканях, и превращает $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — активную форму витамина D [18]. На рис. 1 показаны этапы метаболизма витамина D и ферменты, отвечающие за эти превращения [19].

Ген *CYP24A1* человека кодирует митохондриальный белок из 514 аминокислот, обладающий 23- и 24-гидроксилазной активностью. Этот ген в основном экспрессируется в тканях, отвечающих за метаболизм $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: в почках, кишечнике и коже [17]. В норме 24-гидроксилаза обеспечивает эффективное преобразование 25-гидроксиколекальциферола $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $24,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ в качестве альтернативы синтезу $1,25$ -дигидроксиколекальциферола $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — активного метаболита витамина D (кальцитриола). Содействие метаболизму $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $24,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ способствует уменьшению запасов $25(\text{OH})\text{D}_3$, что приводит к ускоренному клиренсу кальцитриола [15]. Ген *CYP24A1* локализован на хромосоме 20q13.2 и состоит из 12 экзонов [16].

Мутации в гене *CYP24A1* приводят к нарушению функции фермента 24-гидроксилазы и накоплению активных метаболитов витамина D с последующим увеличением абсорбции кальция и развитием гиперкальциемии [17]. Накопление кальция внутри клеток почечного эпителия, канальцев и в интерстициальной ткани почек приводит к формированию нефрокальциноза и мочекаменной болезни [20, 21]. В последующем возможно развитие протеинурии, артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности. Персистирующая гиперкальциурия часто приводит к рецидивирующим инфекциям мочевой системы [22].

Для пациентов с гиперкальциемией, вызванной нарушением метаболизма витамина D, характерно изменение на денситометрии в виде снижения МПК. В статье Pietro Manuel Ferraro описал клинический случай 22-летнего пациента с гиперкальциемией, вызванной мутацией *CYP24A1*, у которого было выявлено снижение МПК максимально в шейке бедренной кости до -3 по Z-критерию. Авторы указывают, что полученные данные согласуются с предыдущими наблюдениями и причину можно объяснить прямым воздействием высоких уровней $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на остеокласты костной ткани [23].

Пациенты с мутациями в *CYP24A1* подвержены риску усугубления гиперкальциемии под воздействием тиазидных диуретиков, а также добавок кальция и витамина D. Риск существует и при применении других медицинских препаратов, снижающих выведение кальция с почками или вызывающих гиперкальциемию из-за ускоренной резорбции костной ткани, что требует персонализированного подхода к лечению заболеваний данных пациентов [4].

Терапия пациентов с мутациями *CYP24A1* направлена на контроль гиперкальциемии. В тяжелых случаях лечение начинается с обильной инфузионной терапии с последующим введением петлевых диуретиков, таких как фуросемид [1]. Тиазидные диуретики противопоказаны, так как они увеличивают реабсорбцию кальция в дистальных отделах нефрона и способствуют усугублению гиперкальциемии [24]. Другие варианты включают применение кальцитонина и бисфосфонатов [1]. Терапия бисфосфонатами эффективна при гиперкальциемии злокачественных новообразований. Применение бисфосфонатов при лечении гиперкальциемии, вызванной иными причинами, на предмет безопасности и эффективности изучено в меньшей степени. Действие препаратов заключается в уменьшении резорбции кости за счет стимулирования апоптоза остеокластов. В настоящее время

бисфосфонатами, одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США для лечения гиперкальциемии злокачественных новообразований, являются памидронат и золедронат, также для лечения онкогенной гиперкальциемии может применяться деносумаб [24].

Кальцитонин используется в качестве одного из методов лечения гиперкальциемического криза. Его эффект обусловлен уменьшением резорбции костной ткани остеокластами и стимулированием кальциуреза. Он обладает самым быстрым началом действия из всех доступных лекарственных средств и используется в комбинации с внутривенными бисфосфонатами у пациентов при тяжелой гиперкальциемии [25, 26], но ввиду короткой продолжительности действия и наличия феномена «ускользания от гипокальциемического эффекта» применяется в настоящее время редко. Применение кортикостероидов для снижения всасывания кальция в кишечнике не рекомендуется при гиперкальциемии, связанной с мутациями в *CYP24A1* [27], поскольку терапевтический эффект препаратов требует наличия функционирующего фермента *CYP24A1* [28].

Другой терапевтический подход направлен на модуляцию метаболизма $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Кетоконазол снижает синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ путем ингибирования фермента *CYP24B1* и был эффективен у пациентов, имеющих мутации в *CYP24A1* [29, 30]. Учитывая токсичность кетоконазола при длительном применении, в качестве альтернативы был предложен флуконазол [31]. Рифампицин, учитывая его способность индуцировать фермент *CYP3A4*, катализирует неспецифическое гидроксилирование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ до неактивного метаболита $1,23,25(\text{OH})_3\text{D}_3$, и его применение в целом дает хорошие результаты [32]. Независимо от фармакологических подходов, кажется разумным избегать приема экзогенных добавок витамина D, применять низкокальциевую диету и избегать чрезмерного воздействия солнечного света, даже если преимущества этих подходов остаются неясными [33].

В представленном нами случае у пациента в возрасте 16 лет с клиническими проявлениями в виде почечной колики выявлен нефролитиаз, затем признаки нефрокальциноза и гиперкальциурии, и только через 2 года впервые была выявлена умеренная гиперкальциемия при низком уровне ПТГ. Снижения скорости клубочковой фильтрации не обнаружено. Затем была предпринята попытка диагностики одной из причин ПТГ-независимой гиперкальциемии — первичной гипероксалурии, редкого заболевания, сопровождающегося нефролитиазом и нефрокальцинозом. Уровень оксалата в моче и генетический анализ дали отрицательный результат. При обследовании в ЭНЦ подтверждены нефролитиаз и нефрокальциноз на фоне низкого ПТГ, небольшой гиперкальциемии и гиперкальциурии. Существенного снижения МПК не обнаружено (начальная остеопения в позвонках -1,4 SD по Z-критерию), но наблюдалось повышение маркеров костного метаболизма (остеокальцин 77,48 нг/мл и С-концевой телопептид коллагена 1 типа 1,47 нг/мл), что требует динамического наблюдения. Медикаментозное лечение не назначено, даны рекомендации по питанию, гидратации, не принимать препараты и добавки, содержащие витамин D, избегать инсоляции. Также необходимо отметить, что у отца нашего пациента в течение многих лет имеется мочекаменная

болезнь, но при обследовании в ЭНЦ патологии метаболизма витамина D, уровня кальция, фосфора, маркеров костного обмена выявлено не было, пока генетический анализ не проводился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен случай длительной умеренной гиперкальциемии и гиперкальциурии у молодого пациента, вызванной мутацией в гене *CYP24A1*, что привело к развитию нефролитиаза и рецидивирующей почечной колики.

Ключевую роль играло определение метаболитов витамина D у пациента, в ходе которого был выявлен низкий уровень $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и высокое соотношение $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, что подтвердило патогенез заболевания. Диагностической особенностью нашего случая является то, что впервые в России диагноз гиперкальциемии вследствие мутации в *CYP24A1* заподозрен на основании определения метаболитов витамина D, а потом подтвержден генетически.

Гиперкальциемия, вызванная нарушением инактивации витамина D, является редким, однако потен-

циально опасным заболеванием и требует проведения дифференциальной диагностики при состояниях, сопровождающихся повышением уровня кальция в крови.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи согласно международным критериям авторства 1, 2, 3, 4.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент дал письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cappellani D, Brancatella A, Kaufmann M, et al. Hereditary Hypercalcemia Caused by a Homozygous Pathogenic Variant in the *CYP24A1* Gene: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4982621>
- Marcocci C, Cetani F. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2389-2397. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1106636>
- Fiskes RA, Heath DA, Bold AM. Hypercalcaemia — A Hospital Survey. *QJM An Int J Med*. 1980;49:405-418. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067631>
- Jacobs TP, Kaufman M, Jones G, et al. A Lifetime of Hypercalcemia and Hypercalciuria, Finally Explained. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(3):708-712. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3802>
- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(5):410-421. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103864>
- Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. *Lancet*. 1953;265:255-256.
- Nguyen M, Boutignon H, Mallet E, et al. Infantile Hypercalcemia and Hypercalciuria: New Insights into a Vitamin D-Dependent Mechanism and Response to Ketoconazole Treatment. *J Pediatr*. 2010;157(2):296-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.025>
- O'Keefe DT, Tebben PJ, Kumar R, et al. Clinical and biochemical phenotypes of adults with monoallelic and biallelic *CYP24A1* mutations: evidence of gene dose effect. *Osteoporos Int*. 2016;27(10):3121-3125. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3615-6>
- Pronicka E, Ciara E, Halat P, et al. Biallelic mutations in *CYP24A1* or *SLC34A1* as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet*. 2017;58(3):349-353. doi: <https://doi.org/10.1007/s13353-017-0397-2>
- Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem*. 2012;45(12):954-963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.04.025>
- Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(4):373-379. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp042806>
- Семенова А.И. Гиперкальциемия и синдром распада опухоли // *Практическая онкология*. — 2006. — Т. 7. — №2. — С. 101-107. [Semenova A.I., Hypercalcemia and Tumor Disintegration Syndrome. *Practical Oncology*. 2006;7(2):101-107. (In Russ.)]
- Jacobs TP, Bilezikian JP. Rare Causes of Hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6316-6322. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0675>
- Kallas M, Green F, Hewison M, et al. Rare Causes of Calcitriol-Mediated Hypercalcemia: A Case Report and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3111-3117. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2673>
- Carpenter TO. *CYP24A1* loss of function: Clinical phenotype of monoallelic and biallelic mutations. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:337-340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.006>
- Hahn CN, Baker E, Laslo P, et al. Localization of the human vitamin D 24-hydroxylase gene (*CYP24*) to chromosome 20q13.2—>q13.3. *Cytogenetics and Cell Genetics*. 1993;62(4):192-193. doi: <https://doi.org/10.1159/00013347>
- Jiráčková J, Hyšpler R, Alkanderi S, et al. Novel *CYP24A1* Mutation in a Young Male Patient with Nephrolithiasis: Case Report. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(4):870-877. doi: <https://doi.org/10.1159/000500922>
- DeLuca HF. Vitamin D: the vitamin and the hormone. *Federation Proceedings*. 1974;33(11):2221-2219.
- Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, et al. 1,25-(OH) 2 D-24 Hydroxylase (*CYP24A1*) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):649-657. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05360512>
- Dinour D, Beckerman P, Ganon L, et al. Loss-of-Function Mutations of *CYP24A1*, the Vitamin D 24-Hydroxylase Gene, Cause Long-standing Hypercalciuric Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis. *J Urol*. 2013;190(2):552-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.3188>
- Sayers J, Hynes A, Rice S, et al. Searching for *CYP24A1* mutations in cohorts of patients with calcium nephrolithiasis. *OA Nephrol*. 2013;1(1). doi: <https://doi.org/10.13172/2053-0293-1-1-525>
- Тихонович Ю.В., Колодкина А.А., Куликова К.С., и др. Идиопатическая гиперкальциемия детей грудного возраста. Описание клинических случаев, обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №1. — С. 51-57. [Tikhonovich YuV, Kolodkina AA, Kulikova KS, et al. Idiopathic infantile hypercalcemia. Description of clinical cases and review. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(1):51-57. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763151>
- Ferraro PM, Minucci A, Primiano A, et al. A novel *CYP24A1* genotype associated to a clinical picture of hypercalcemia, nephrolithiasis and low bone mass. *Urolithiasis*. 2017;45(3):291-294. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0923-4>

24. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *The American Journal of medicine*. 2015;128(3):239-234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.030>
25. Ralston SH, Alzaid AA, Gardner MD, et al. Treatment of cancer associated hypercalcaemia with combined aminohydroxypropylidene diphosphonate and calcitonin. *British medical Journal*. 1986;292(6535):1549-1550. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.292.6535.1549>
26. Thiebaud D, Jacquet AF, Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate. *Archives of Internal Medicine*. 1990;150(10):2125-2128. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1990.00390210095021>
27. Colussi G, Ganon L, Penco S, et al. Chronic hypercalcaemia from inactivating mutations of vitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1): implications for mineral metabolism changes in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):636-643. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft460>
28. St-Arnaud R. CYP24A1-deficient mice as a tool to uncover a biological activity for vitamin D metabolites hydroxylated at position 24. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):254-256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.002>
29. Tebben PJ, Milliner DS, Horst RL, et al. Hypercalcemia, Hypercalciuria, and Elevated Calcitriol Concentrations with Autosomal Dominant Transmission Due to CYP24A1 Mutations: Effects of Ketoconazole Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):E423-E427. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1935>
30. Nguyen M, Boutignon H, Mallet E, et al. Infantile Hypercalcemia and Hypercalciuria: New Insights into a Vitamin D-Dependent Mechanism and Response to Ketoconazole Treatment. *J Pediatr*. 2010;157(2):296-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.025>
31. Sayers J, Hynes AM, Srivastava S, et al. Successful treatment of hypercalcaemia associated with a CYP24A1 mutation with fluconazole: Fig. 1. *Clin Kidney J*. 2015;8(4):453-455. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv028>
32. Hawkes CP, Li D, Hakonarson H, Meyers KE, et al. CYP3A4 Induction by Rifampin: An Alternative Pathway for Vitamin D Inactivation in Patients With CYP24A1 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1440-1446. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-4048>
33. Jones G, Kottler ML, Schlingmann KP. Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1095-1117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2017.07.011>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Пушкарёва Анастасия Станиславовна, ординатор [Anastasiia S. Pushkareva, resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>; e-mail: npushkareva96@mail.ru

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>;
eLibrary SPIN 3904-6017; e-mail Lilybet@mail.ru

Богданов Виктор Павлович [Victor P. Bogdanov]; ORCID: 0000-0001-6377-9056; eLibrary SPIN: 9956-8495;
e-mail: siberman@yandex.ru

Захарова Виктория Витальевна [Victoria V. Zakharova]; ORCID 0000-0001-5949-5317; eLibrary SPIN 1491-2770;
e-mail: neskvikk@mail.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaly A. Ioutsi, PhD]; Researcher ID: C-3158-2014;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; eLibrary SPIN: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko MD, PhD, Professor];
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.04.2021. Одобрена к публикации: 25.05.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рожинская Л.Я., Пушкарёва А.С., Мамедова Е.О., Богданов В.П., Захарова В.В., Иоутси В.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Паратгормон-независимая гиперкальциемия и гиперкальциурия у пациента с нефролитиазом и нефрокальцинозом, обусловленные нарушением метаболизма витамина D вследствие дефекта гена *CYP24A1* // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 26-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12920>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhinskaya LYa, Pushkareva AS, Mamedova EO, Bogdanov VP, Zakharova VV, Ioutsi VA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Parathyroid hormone-independent hypercalcemia and hypercalciuria of a patient with nephrolithiasis and nephrocalcinosis and impaired vitamin D metabolism due to a defect in the *CYP24A1* gene. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(1):26-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12920>