

# СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО СЕМЕЙНОГО ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Е.А.ПИГАРОВА,<sup>1</sup> З.Н.АБДУЛЬВАПОВА<sup>1</sup>, А.А.ПЕТРУШКИНА<sup>2</sup>, Л.Я.РОЖИНСКАЯ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова  
Е.А. Пигарова<sup>1</sup> - к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий

З.Н. Абдульвапова<sup>1</sup> – аспирант

А.А. Петрушкина<sup>2</sup> – студентка 6 курса

Л.Я. Рожинская<sup>1</sup> – д.м.н., профессор главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий

**Ряд заболеваний, связанных с развитием синдрома гипокальцемии, при различных патофизиологических причинах может протекать со сходными биохимическими нарушениями. В некоторых случаях единственным биохимическим параметром, позволяющим дифференцировать нозологические формы, является определение уровней метаболитов витамина D в крови, поэтому крайне важно своевременное проведение этих измерений.**

**Также следует учитывать генетические аспекты метаболизма витамина D, особенно в случаях семейного характера проявлений, а также вклад социальных факторов в развитие дефицита витамина D.**

**Мы описываем двух пациентов, брата и сестру, у которых симптомы персистирующего дефицита витамина D ввели в диагностический поиск в сторону редких наследственных синдромов.**



## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

У сестры в возрасте 14 лет при обследовании в связи с появлением жалоб на боли в коленных суставах выявлено повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) до 996 пг/мл (15-65), значительное повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) до 4623 Ед/л (10-150), а также маркеров костной резорбции (С-концевой телопептид - 2,27 нг/мл, при норме 0,01-0,7) и костеобразования (остеокальцин - 63,2 нг/мл, N=14-46), при этом наблюдались низконормальные уровни общего Са и Р сыворотки крови и низкая фракция ионизированного Са (Са<sub>общ</sub> - 2,06-2,2 ммоль/л, Са<sub>ион</sub> - 0,69-0,97 ммоль/л, Р - 0,69-0,89 ммоль/л); в анализе суточной мочи отмечена гипокальциурия и гипофосфатурия (Са - 0,7-0,9 мг/кг/сут, Р - 6,8-9,7 мг/кг/сут). Учитывая данные рентгенографии (варусная деформация коленных суставов), а также признаки селективной почечной резистентности к ПТГ (гипофосфатурия и низконормальная кальцемия при повышенном ПТГ) состояние было расценено как псевдогипопаратиреоз (рис. 1). Пациентка была консультирована медицинским генетиком, который по клиническим и лабораторным показателям подтвердил этот диагноз, однако генетическое исследование проведено не было. Диагноз этого редкого генетического заболевания предполагает пожизненный прием высоких доз альфакальцидола или кальцитриола.

Годом позже был обследован брат, с детства предъявляющий жалобы на артралгии, оссалгии, головные боли, головокружение. У него обнаружено повышение ПТГ до 440 пг/мл, ЩФ до 968-1259 Ед/л, изменения биохимических показателей обмена Са и Р сыворотки крови и мочи также были аналогичны таковым у сестры (Са<sub>общ</sub> - 2,09-2,33 ммоль/л, Са<sub>ион</sub> - 0,81-0,9 ммоль/л, Р - 1,29-1,47 ммоль/л, суточная экскреция кальция с мочой составляла - 0,38-0,71 мг/кг/сут, фосфора - 7,7-9,8 мг/кг/сут); кроме того, была выявлена остеопения по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника (Z-критерий L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> = 1,6).

В это же время на фоне приема альфакальцидола и препарата оссеингидроксипапатитного соединения (остеогенон) у сестры было отмечено улучшение в виде уменьшения болей в коленных суставах, расширения двигатель-

ной активности, снижения ПТГ (170 пг/мл), снижения ЩФ до 1400 Ед/л, нормальных уровней Са<sub>общ</sub> (2,25 ммоль/л) и Р (0,9 ммоль/л) сыворотки крови.

В связи с положительным эффектом от заместительной терапии 1α-гидроксилрованными метаболитами витамина D у сестры и семейным характером биохимических изменений диагноз был изменен на псевдо-витамины D-дефицитный рахит (дефицит 1α-гидроксилазы), доза альфакальцидола и остеогенона была увеличена. При обследовании сестры через 2 года наблюдалась положительная динамика (снижение ПТГ до 58 пг/мл, ЩФ до 402 Ед/л; Са<sub>общ</sub> 2,39 ммоль/л, Са<sub>ион</sub> 1,00 ммоль/л, Р 1,14 ммоль/л).

Впоследствии по социально-экономическим причинам пациентами был самостоятельно прекращен прием альфакальцидола. Через 2 года прекращения приема препарата в возрасте 22 и 23 лет (сестра и брат соответственно) пациенты были обследованы в ЭНЦ. Уровни ПТГ, ЩФ, Са<sub>общ</sub> и Са<sub>ион</sub> у обоих пациентов сохранились в пределах референсных значений, однако также сохранялась на прежнем уровне активность маркеров костного метаболизма (остеокальцин - 69,9 нг/мл у сестры и 55,0 нг/мл у брата, С-концевой телопептид - 1,2 нг/мл и 0,81 нг/мл соответственно); у сестры выявлена начальная остеопения в проксимальном отделе бедренной кости (Z-критерий = -1,2), а также гиперфосфатурия (212 ммоль/сут, N=13-42).

Выявлены крайне низкие концентрации 25(OH)D - 5,5 нг/мл у сестры и 6,8 нг/мл у брата, что соответствовало тяжелому дефициту витамина D (согласно Клиническим рекомендациям РАЭ по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D [1] адекватными считаются уровни более 30 нг/мл; уровни менее 10 нг/мл относятся к диапазону выраженного дефицита). С целью коррекции уровня витамина D пациентам была назначена насыщающая доза колекальциферола с переходом на поддерживающую дозу (50 000 Ед еженедельно в течение 8 недель, далее по 6000 Ед еженедельно).

## ОБСУЖДЕНИЕ

При псевдогипопаратиреозе (селективной форме резистентности к ПТГ) специфическая резистентность проксимальных канальцев нефронов к



**Рисунок 1. Варусная деформация коленных суставов у сестры и физиологическая норма у брата**

kpigarova@gmail.com

## Динамика биохимических и гормональных исследований пациентов

СЕСТРА	N	14л (2004 г)	15л	17л	19л	22г (2012г)
ПТГ	15-65 пг/мл	889-996	170	58	144	55,1
ЩФ	10-150 ед/л	3595-4623	1700-1400	402	134	144
Са общ	2,10-2,55 ммоль/л	2,2-2,06	2,49-2,25	2,39-2,23		2,49
Са ион	1,03-1,29 ммоль/л	0,69-0,97	0,95-0,98	0,97-1,00	1,05-1,3	1,14
P	0,74-1,52 ммоль/л	0,69-0,89	0,9-1,68	1,14-1,11		1,19
Са мочи	2,5-8 ммоль/сут (до 300 мг/сутки)	0,7-0,9 мг/кг/сут				3,98 ммоль/сут
P мочи	13-42 ммоль/сут	6,8-9,7 мг/кг/сут				212 ммоль/сут
25(OH)D	15-80 нмоль/л					5,5
-Остеокальцин -Бета-кросс лапс	14-46 нг/мл 0,01-0,7 нг/мл	63,2 2,27				69,9 1,2
Денситометрия		Варусная деформация коленных суставов; деструктивных изменений позвоночника нет (Rg)				В проксимальном отделе бедренной кости – начальная остеопения (Total Z-score -1,2)
Диагноз		Псевдогипопаратиреоз (селективная почечная форма резистентности к ПТГ)	Псевдовитамин-Д-рахит (дефицит 1-альфа-гидроксилазы)			Дефицит витамина Д. Витамин-Д-зависимый рахит с вторичным гиперпаратиреозом в анамнезе.
Лечение		остеогенон 1табл x 3р/д, альфа Д3 Тева 0,25 мкг 2 р/д	остеогенон до 8 табл/сут, альфа Д3 Тева до 2 мкг/сут	остеогенон до 4табл/сут, альфа Д3 Тева 0,5 мкг/сут	X	Вигантол (Аквадетрим) 50 000 Ед/нед (100 капель) - 8 недель, далее по 15 капель /нед.

БРАТ	N	16л (2005 г)	23г (2012г)
ПТГ	15-65 пг/мл	440	44,0
ЩФ	10-150 ед/л	968-1259	80
Саобщ	2,10-2,55 ммоль/л	2,09-2,33	2,54
Саион	1,03-1,29 ммоль/л	0,81-0,9	1,13
P	0,74-1,52 ммоль/л	1,29-1,47	0,92
Са мочи	2,5-8 ммоль/сут (до 300 мг/сутки)	0,38-0,71	3,7 ммоль/сут
P мочи	13-42 ммоль/сут	7,7-9,8	23,2 ммоль/сут
25(OH)D	15-80 нмоль/л		6,8
-Остеокальцин -Бета-кросс лапс	14-46 нг/мл 0,01-0,7 нг/мл		55,0 0,81
Денситометрия		Поясничный отдел позвоночника - остеопения (Z-критерий L1-L4 -1,6)	
Диагноз		Псевдовитамин-Д-рахит (дефицит 1-альфа-гидроксилазы)	Дефицит витамина Д. Витамин-Д-зависимый рахит с вторичным гиперпаратиреозом в анамнезе.
Лечение		остеогенон до 8 табл/сут, альфа Д3 Тева до 2 мкг/сут	Вигантол (Аквадетрим) 50 000 Ед/нед (100 капель) - 8 недель, далее по 15 капель /нед.

ПТГ определяет возможности терапии этого состояния: костная ткань не обладает резистентностью к ПТГ и потому подвержена его резорбтивному действию, а за счет ненарушенных процессов реабсорбции Ca в дистальных каналах поддерживается низкая кальциурия. В связи с низким риском превышения нормальных уровней кальциурии для нормализации уровня ПТГ допустима терапия кальцитриолом.

Сходные с псевдогипопаратиреозом биохимические изменения могут наблюдаться при дефиците витамина D, и некоторые авторы предполагают, что псевдогипопаратиреоз типа 2, для которого свойственны меньшая выраженность почечной резистентности и ненаследственный характер прояв-

лений, является проявлением дефицита витамина D, а не самостоятельной клинической формой.

Псевдо-витамин D-дефицитный рахит биохимически характеризуется гипокальциемией и вторичным гиперпаратиреозом; единственным отклонением, отличающим это состояние от дефицита витамина D, являются нормальные или повышенные уровни 25(OH)D, сопровождающиеся низкими уровнями кальцитриола.

Еще одно заболевание, сходное по биохимическим проявлениям с дефицитом витамина D – наследственный витамин D-резистентный рахит, редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией рецептора

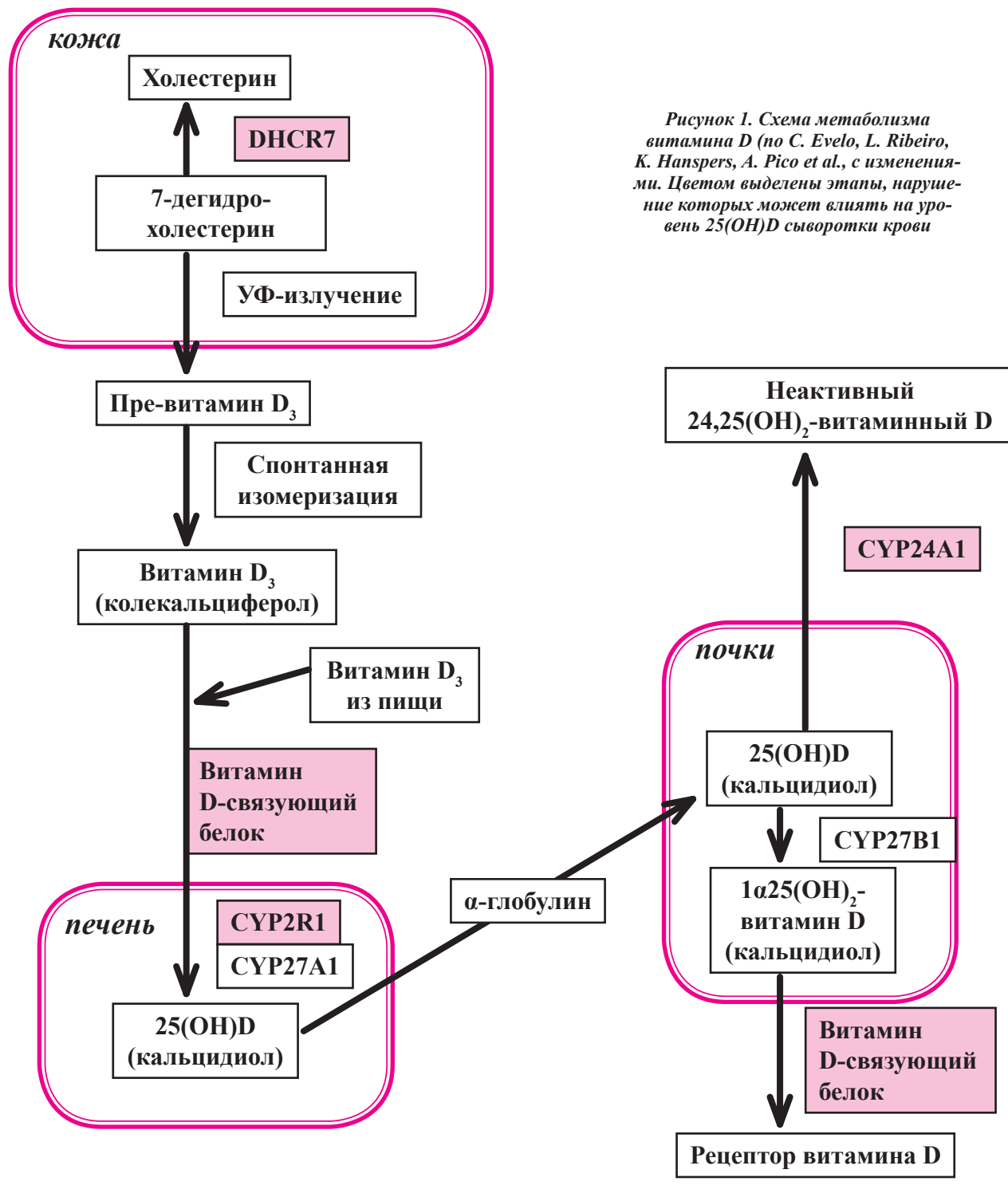


Рисунок 1. Схема метаболизма витамина D (по C. Evelo, L. Ribeiro, K. Hanspers, A. Pico et al., с изменениями. Цветом выделены этапы, нарушение которых может влиять на уровень 25(OH)D сыворотки крови

витамина D и нарушенным ответом органов на кальцитриол. Для этого заболевания характерны гипокальцемия, гипофосфатемия и вторичный гиперпаратиреоз, однако уровни кальцитриола бывают повышены [2].

При уточнении семейного анамнеза выяснилось, что у пациентов, проживающих в регионе с низкой инсоляцией (г. Мурманск), ближайшие предки принадлежали к национальностям, для которых характерно проживание в регионах с большим количеством солнечных дней в году (со стороны отца – бабушка индуска, с другой стороны – матери – дедушка чеченец), что, возможно, и обуславливает персистирующий дефицит витамина D. Известно, что у людей с более темным цветом кожи при равных условиях воздействия солнечного излучения продукция витамина D ниже, чем у светлокожих [3], несмотря на одинаковую по сравнению с людьми с белой кожей способность к усвоению препаратов витамина D [4,5] и идентичный ответ на повышенные дозы УФ-излучения [6].

Накоплено достаточно данных, указывающих на вклад генетических факторов в регуляцию уровня циркулирующего витамина D. Мета-анализы полногеномных исследований подтверждают связь уровней 25(OH)D сыворотки крови с полиморфизмами генов витамин D-связывающего белка, CYP24A1 (фермента, инактивирующего  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2$  - витамин D), DHCR7 (редуктазы, катализирующей превращение 7-дегидрохолестерина в холестерин в коже) [7] (рис. 2); вариации в генах CYP24A1 и CYP2R1 (микросомальной 25-гидроксилазы печени) также могут влиять на эффективность терапии витамином D в рандомизированных клинических исследованиях [8].

Описан ряд генетически обусловленных случаев наследственного дефицита витамина D, связанных с мутациями гена CYP2R1, основным ферментом, осуществляющим 25-гидроксилирование у человека. Первой была описана мутация L99P у двух братьев из Нигерийской семьи с симптомами дефицита витамина D, включающими скелетные нарушения, гипокальциемию и гипофосфатемию, а также аномально низкими уровнями 25(OH)D крови и положительным ответом на терапию препаратами витамина D<sub>2</sub> [10,11]; эта же мутация затем была описана Levine et al. еще в двух из десяти семей, в которых имелся рахит более чем у одного члена семьи [9], а также обнаружена в гетерозиготной форме при скрининге 50 нигерийцев [11], что может указывать на возможный эффект основателя. В эксперименте эта мутация делает фермент полностью неактивным в отношении витамина D<sub>3</sub>, однако сохраняется остаточная активность в отношении витамина D<sub>2</sub>. Две другие мутации CYP2R1 (367+1, G → A; 768, iT) описаны в семье из Саудовской Аравии у сибсов с манифестным рахитом, низкой кальциемией, высоким уровнем щелочной фосфатазы, вторичным гиперпаратиреозом и низкими уровнями 25(OH)D, с наблюдаемым улучшением симптомов и лабораторных показателей при терапии высокими дозами витамина D [12]. Авторы предполагают, что проведение молекулярного анализа CYP2R1 следует обсуждать у пациентов с ранними проявлениями хронического дефицита 25(OH)D, имеющими семейный характер, так как гомо- и гетерозиготные мутации этого гена, возможно, могут представлять собой новую форму витамин D-зависимого рахита.

На рисунке 1 представлена схема метаболизма вит. D с указанием генов и белков, повреждение которых может влиять на возникновение кальций-фосфорных нарушений

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витамина D широко распространен в общей популяции, особенно в весенне-зимний период. Вклад в широкую распространенность дефицита в том числе может вносить географическое расположение большей части Российской Федерации севернее 35 параллели северной широты. При своевременном выявлении дефицита витамина D кор-

рекция его уровня насыщающей дозой колекальциферола с последующим переходом на поддерживающие дозы является эффективной и безопасной [1].

Представляемый нами семейный случай демонстрирует важность определения уровней 25(OH)D при дифференциальной диагностике различных видов гиперпаратиреоза и нарушений кальций-фосфорного обмена.

### ABSTRACT

*Clinical symptoms of vitamin D deficiency may be quite misleading and masked as rare hereditary syndromes. We describe a family, sister and brother presented with the pain in lower extremities at the age of 14 and 16 years accordingly, with severe vitamin D deficiency that was misdiagnosed in the course of the disease with pseudohypoparathyroidism and 1-alpha-hydroxylase deficiency. They benefited from treatment with alfacalcidol and ossein-hydroxyapatite complex supplement which were further discontinued due to socioeconomic factors. At presentation after 2 years without treatment extremely low 25(OH)D levels were revealed. The patients' family history was remarkable for the same clinical features in mother and her Indian ancestry. Thus we describe an uncommon manifestation of severe vitamin D deficiency in a familial setting which emphasizes the necessity of vitamin D testing in calcium or parathyroid disorders.*

**Keywords:** vitamin D, calcium metabolism disorders, vitamin D deficiency, parathyroid hormone, alkaline phosphatase.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. 2015 г. / ООО «Российская ассоциация эндокринологов» - Режим доступа: [http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/Rek\\_Vit%20D\\_2015.pdf](http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/Rek_Vit%20D_2015.pdf) (дата обращения: 27.03.2016).
2. Williams textbook of endocrinology.—12th ed. / Shlomo Melmed ... [et al.].
3. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002; 30:771–7.
4. Matsuoka LY, Wortsman J, Chen TC, Holick MF. Compensation for the interracial variance in the cutaneous synthesis of vitamin D. *J Lab Clin Med* 1995; 126:452–7.
5. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4125–30.
6. Brazierol WF, McPhee AJ, Mimouni F, Specker BL, Tsang RC. Serial ultraviolet B exposure and serum 25 hydroxyvitamin D response in young adult American blacks and whites: no racial differences. *J Am Coll Nutr* 1988; 7:111–8.
7. Dastani Z, Li R, Richards B. Genetic regulation of vitamin D levels. *Calcif Tissue Int.* 2013 Feb; 92(2):106-17. doi: 10.1007/s00223-012-9660-z.
8. Barry EL, Rees JR, Peacock JL et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct; 99(10):E2133-7. doi: 10.1210/jc.2014-1389.
9. Levine MA, Dang A, Ding C, Fischer PR, Singh R, Thacher T 2007 Tropical rickets in Nigeria: Mutation of the CYP2R1 gene encoding vitamin D 25-hydroxylase as a cause of vitamin D dependent rickets. *Bone* 40:S60–S61
10. Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC, Holick MF, Harrison HE. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. *J Pediatr* 1994; 124:929-32.
11. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *PNAS* 2004 May; 101(20):7711–7715.
12. Al Mutair AN, Nasrat GH, Russell DW. Mutation of the CYP2R1 Vitamin D 25-hydroxylase in a Saudi Arabian Family with Severe Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Oct; 97(10):E2022–E2025.