

ISSN 2072-2680 (Print)
ISSN 2311-0716 (Online)

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 27 №4 2024
2024 VOL. 27 ISS. 4

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



<https://www.osteopendojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов
ОО Российская ассоциация по остеопорозу

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory	WorldCat
	SocioNet
	Cyberleninka
	DOAJ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: osteo@endojournals.ru
WEB: www.endojournals.ru

Главный редактор

д.м.н., профессор Рожинская Людмила Яковлевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Зам главного редактора

д.м.н., профессор Белая Жанна Евгеньевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5440

Зам главного редактора, ответственный секретарь

д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна
тел./факс (495) 624-89-66

e-mail: lskripnikova@gnicpm.ru

Зав редакцией

Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 499 124-34-22, д. 1635

e-mail: some91@mail.ru

Отдел переводов

Малыгина Анастасия Андреевна
тел. +7 495 668-20-79, д: 5406

e-mail: malygina.aa@gmail.com

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография "Печатные Дел Мастер"
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина

Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 25.11.2024 г.

Подписано в печать 25.12.2024 г.

Формат 60X90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 3000 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 09.12.2015, свидетельство ПИ № ФС77-63962.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
20794 – подписной индекс

Издание «Остеопороз и остеопатии» 23.12. 2020 г.
включено в перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты кандидатских
и докторских диссертаций по 5 научным
специальностям и соответствующих им отраслям науки:
Физиология (03.03.01), клеточная биология, цитология,
гистология (03.03.04), Эндокринология (14.01.02),
Травматология и ортопедия (14.01.15),
Ревматология (14.01.22)

Остеопороз и остеопатии

Том 27, №4

Октябрь-Декабрь

2024

МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Рожинская Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Белая Ж.Е., д.м.н., профессор (Москва, РФ)

Скрипникова И.А., д.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Алексеева Л.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Баранова И.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Дедов И.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Ершова О.Б., д.м.н., проф. (Ярославль, РФ)

Зазерская И.Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Климонтов В.В., д.м.н. (Новосибирск, РФ)

Кочиш А.Ю., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Лесняк О.М., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Марова Е.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Насонов Е.Л., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Родионова С.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)

Юренева С.В., д.м.н., доцент (Москва, РФ)

Bolanowski Marek, MD, PhD, Professor (Вроцлав, Польша)

Grillari Johannes, PhD, Associate professor (Вена, Австрия)

Hackl Matthias (Вена, Австрия)

Lewiecki E. Michael, MD, Professor (Нью-Мехико, США)

Hans Didier, PhD, eMBA, Associate Professor (Лозанна, Швейцария)

Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)

Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)

Wim Van Hul, PhD, Professor (Антверпен, Бельгия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)

Древаль А.В., д.м.н., проф. (Москва)

Евстигнеева Л.П., д.м.н. (Екатеринбург)

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

Мазуров В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

Мельниченко Г.А., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Меньшикова Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск)

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

Попов А.А., д.м.н., проф. (Екатеринбург)

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

Osteoporosis and Bone Diseases

Vol. 27 Issue 4

October-December

2024

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

FOUNDERS

Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists
Russian Association for Osteoporosis

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow, Russia, 117036

E-mail: osteo@endojournals.ru

WEB: www.endojournals.ru

Editor-in-Chief

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Deputy Editor-in-Chief

Janna E. Belaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5440

Executive Secretary

Irina A. Skropnikova, MD, PhD, Prof.
Phone/Fax: +7 (495) 624-89-66
e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Managing Editor

Alexander S. Lutsenko
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Translation department

Anastasia A. Malygina
Phone: +7 (495) 668-20-79, ext. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

PUBLISHER

LLC "Typography "Printing master"

Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Open Access for all users on WEB-site

Print version should be subscribe via "Russian Post" service with index 20794

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

EDITOR-in-CHIEF

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

Janna E. Belaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Liudmila I. Alekseeva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Baranova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Marek Bolanowski, MD, PhD, Professor (Wroclaw, Poland)

Jens Bollerslev, MD, Professor (Oslo, Norway)

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Olga B. Ershova, MD, PhD, Professor (Yaroslavl, Russia)

Johannes Grillari, PhD, Associate professor (Vienna, Austria)

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

Didier Hans, PhD, eMBA, Associate Professor (Lausanne, Switzerland)

Vadim V. Klimontov, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Aleksandr Y. Kochish, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Michael E. Lewiecki, MD, Professor (Albuquerque, USA)

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Evganiy L. Nasonov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Svetlana S. Rodionova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Natalia V. Toropectova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Miklós Tóth, PhD, Professor (Budapest, Hungary, Russia)

Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Van Hul Wim, PhD, Professor (Antwerp, Belgium)

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aleksandr S. Ametov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Aleksandr V. Dreval', MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Liudmila P. Evstigneeva, MD, PhD (Yekaterinburg, Russia)

Larisa A. Marchenkova, MD, PhD (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Larisa V. Menshikova, MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Elvira N. Otteva, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Artem A. Popov, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Natalia A. Tomilina, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Evgeniy G. Zotkin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ORIGINAL STUDIES

В.А. Аликина, А.Э. Елфимова, И.Н. Молодовская, Е.В. Типисова, В.Н. Зябишева		Alikina V.A., Elfimova A.E., Molodovskaya I.N., Tipisova E.V., Zyabisheva V.N.
СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА 25-ОН ВИТАМИНА D И БИОГЕННЫХ АМИНОВ В КРОВИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ АРХАНГЕЛЬСКЕ	4	SEASONAL DYNAMICS OF 25-OH VITAMIN D AND BIOGENIC AMINES IN THE BLOOD OF APPARENTLY HEALTHY MEN LIVING IN THE CITY OF ARKHANGELSK

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ CASE REPORTS

С.Т. Магеррамова, Ю.В. Тютюгина, Ж.Е. Белая		Magerramova S.T., Tyutyugina Y.V., Belaya Z.E.
ДИАГНОСТИКА ГИПОФОСФАТАЗИИ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11	HYPOPHOSPHATASIA DIAGNOSIS IN ADULTS: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Е.Е. Сахнова, Е.Г. Пржиялковская, Е.О. Мамедова, И.С. Чугунов		Sakhnova E.E., Przhiyalkovskaya E.G., Mamedova E.O., Chugunov I.S.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОСОМНО- ДОМИНАНТНОГО ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ FGF23 У ВЗРОСЛОГО: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ	17	A CASE REPORT OF AUTOSOMAL DOMINANT HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS DUE TO A MUTATION IN THE FGF23 GENE IN AN ADULT: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

А.С. Судницына, А.И. Ляпунова, Л.А. Суплотова		Sudnitsyna A.S., Lyapunova A.I., Suplotova L.A.
СЕМЕЙНАЯ ГИПОКАЛЬЦИУРИЧЕСКАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	25	FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA: REVIEW OF A CLINICAL CASE

А.С. Петросян, Е.Е. Бибик, Р.Х. Салимханов, Е.В. Ковалева, А.К. Еремкина, М.В. Уткина, Е.А. Трошина, Н.Г. Мокрышева		Petrosyan A.S., Bibik E.E., Salimkhanov R.H., Kovaleva E.V., Eremkina A.K., Utkina M.V., Troshina E.A., Mokrysheva N.G.
НОВАЯ ГЕТЕРОЗИГОТНАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ CDKN1B У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 4 ТИПА	31	A NEW HETEROZYGOUS MUTATION IN THE CDKN1B GENE IN A PATIENT AFFECTED BY MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME TYPE 4

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА 25-ОН ВИТАМИНА D И БИОГЕННЫХ АМИНОВ В КРОВИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ АРХАНГЕЛЬСКЕ



© В.А. Аликина*, А.Э. Елфимова, И.Н. Молодовская, Е.В. Типисова, В.Н. Зябишева

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лавёрова
Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Территории Арктической зоны Российской Федерации имеют риск развития дефицита 25-ОН витамина D, который усугубляется низким уровнем инсоляции и обедненностью продуктов питания витаминами и минералами. Наряду с низким уровнем инсоляции и снижением концентрации витамина D в периоды с минимальной продолжительностью светового дня возможны проявления сезонного аффективного расстройства, характеризующегося нарушением циркадных ритмов и моноаминергических функций нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина). Научная проблема заключается в оценке обеспеченности населения 25-ОН витамином D и биогенными аминами и обнаружении ассоциативных изменений уровней 25-ОН витамина D и биогенных аминов в различные фотопериоды года у населения Архангельска, а также в дальнейшем выявлении типологических вариантов внутрииндивидуальной динамики изучаемых показателей в зависимости от пола и продолжительности светового дня.

ЦЕЛЬ. Оценить сезонную обеспеченность витамином D и биогенными аминами у практически здоровых мужчин трудоспособного возраста, проживающих в городе Архангельске.

МЕТОДЫ. Проведено аналитическое проспективное неконтролируемое исследование с участием 20 клинически здоровых мужчин города Архангельска (64°32'24,4"с.ш.). Образцы крови собраны в каждый сезон (март, июнь, сентябрь, декабрь) в течение года. Определены концентрации витамина D, серотонина, дофамина, адреналина и норадреналина в крови. Статистический анализ эндокринных показателей проводили с помощью рангового критерия Вилкоксона с применением поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлена годовая динамика концентрации 25-ОН Витамина D в крови у мужчин с минимальным его уровнем в период увеличения продолжительности светового дня (март) с последующим повышением концентрации витамина летом (июнь) и максимальным уровнем в период снижения продолжительности светового дня (сентябрь). В период увеличения светового дня (март) отмечается наибольший процент лиц (45%) с недостаточной (ниже 30 нг/мл) концентрацией витамина D в крови, при этом в летний и осенний период этот процент снижается до 10, а зимой недостаточные концентрации витамина D не обнаружены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наиболее критическим сезоном по содержанию витамина D в крови у мужчин является период увеличения продолжительности светового дня (март), а более благоприятным — период снижения продолжительности светового дня (сентябрь). Сезонная динамика уровня серотонина ассоциирована с изменениями концентраций витамина D в течение года. Сезонные вариации содержания дофамина, адреналина и норадреналина были сходны между собой и отличались от годовой динамики витамина D в крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 25-ОН витамин D; дофамин; серотонин; адреналин; норадреналин; сезонная динамика; Арктическая зона Российской Федерации.

SEASONAL DYNAMICS OF 25-OH VITAMIN D AND BIOGENIC AMINES IN THE BLOOD OF APPARENTLY HEALTHY MEN LIVING IN THE CITY OF ARKHANGELSK

© Viktorija A. Alikina*, Aleksandra E. Elfimova, Irina N. Molodovskaya, Elena V. Tipisova, Valentina N. Zyabisheva

Federal Research Center for Comprehensive Study of the Arctic named after Academician N.P. Laverov, Arkhangelsk, Russia

BACKGROUND: The Arctic zone territories of the Russian Federation have the risk of developing 25-OH vitamin D deficiency, which is aggravated by low levels of insolation and nutrition low in vitamins and minerals. Along with low levels of insolation and reduced vitamin D concentrations during periods of minimal daylight hours, manifestations of seasonal affective disorder may occur, which is characterized by circadian dysregulation and monoaminergic functions of neurotransmitters (serotonin, dopamine, noradrenaline). The scientific challenge lies in estimating 25-OH vitamin D and biogenic amines sufficiency and detecting associative changes in 25-OH vitamin D and biogenic amines levels during various photoperiods of the year in the population of Arkhangelsk, as well as in further identification of typological variations in the intra-individual dynamics of the studied indicators depending on gender and daylight hours.

AIM. The purpose is to assess the seasonal sufficiency of vitamin D and biogenic amines for apparently healthy men of working age living in the city of Arkhangelsk.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

METHODS. An analytical prospective uncontrolled study was conducted with the participation of 20 clinically healthy men from the city of Arkhangelsk (64°32'24.4"N). Blood samples were collected every season (March, June, September, December) during the year with subsequent determination of the concentrations of vitamin D, serotonin, dopamine, adrenaline and noradrenaline in the blood. Statistical analysis of endocrine parameters was performed using the Wilcoxon rank test with the Bonferroni correction.

RESULT: According to the revealed annual dynamics, the concentration of 25-OH vitamin D in the blood of men who live in the city of Arkhangelsk reached a minimum level during an increase in daylight hours (March), followed by an increase in vitamin concentration in summer (June) and a maximum concentration level during a decrease in daylight hours (September). The largest percentage of people (45%) with insufficient (below 30 ng /ml) vitamin D concentration in the blood is noted during the period of increasing daylight (March), while in summer and autumn this percentage decreases to 10, and in winter no insufficient concentrations of vitamin D are detected.

CONCLUSION: In terms of vitamin D concentration in the blood of men, the period of increase in daylight hours (March) is the most critical season, whereas the period of decrease in daylight hours (September) is a more favourable one. Seasonal dynamics of serotonin concentrations were associated with changes in vitamin D levels during the year. Seasonal variations of dopamine, adrenaline and noradrenaline concentrations were similar to each other and different from the annual dynamics of vitamin D concentration in the blood.

KEYWORDS: 25-OH vitamin D; dopamine; serotonin; epinephrine; norepinephrine; seasonal dynamics; Arctic zone of the Russian Federation.

ОБОСНОВАНИЕ

Широкое распространение дефицита витамина D в мире и связанное с ним увеличение частоты развития патологий многих органов и систем требует пересмотра отношения к этой проблеме. Долгое время наибольшую долю исследований занимали работы по изучению связи витамина D и костно-минерального обмена, а также уровня витамина у беременных женщин и плода, либо у людей с патологиями [1]. Расширение спектра заболеваний, ассоциированных с недостатком витамина D, и открытие плейотропного действия витамина D на ткани организма объясняет научный интерес к проведению исследований в этой области и увеличение популяции обследуемых [2, 3]. Современные научные исследования показывают, что дефицит витамина D может увеличить риск развития и «нескелетных» заболеваний, таких как сердечно-сосудистые [4], аутоиммунные заболевания, некоторые виды рака [5], повышение уровня артериального давления, депрессии, а также общей смертности [6]. Низкие концентрации витамина D в крови связаны с рядом хронических заболеваний, таких как инсулинорезистентность [7] и сахарный диабет 2 типа (СД2) [8]. Согласно исследованиям, существует серьезная недостаточность и даже дефицит витамина D среди населения России: так, в 2014–2018 гг. только у 38% лиц в городе Архангельске был зарегистрирован достаточный уровень витамина D (более 30 нг/мл). Схожая ситуация отмечена и в других городах России и странах зарубежья, при этом выявлена зависимость концентрации витамина D от времени года, а связи с географической широтой населенного пункта не наблюдалось [9]. Известно, что со снижением уровня инсоляции падает не только концентрация витамина D в крови, но и у значительной части населения северных широт с укорочением светового дня появляется синдромокомплекс, который имеет название — сезонное аффективное расстройство (САР). Теоретические гипотезы этиопатогенеза САР включают в себя изменение циркадных ритмов, моноаминергических функций нейромедиаторов (дофамина, серотонина, норадреналина, адреналина), концентрации витамина D [10]. Также установлено, что пе-

реходные периоды с увеличением либо с уменьшением продолжительности светового дня могут быть провоцирующими факторами развития психосоциального напряжения [11]. Известны механизмы эпигенетического влияния уровня витамина D на серотонин посредством изменения активности генов, регулирующих выработку фермента триптофангидроксилазы, либо воздействием на обратный захват серотонина и его метаболическое выведение, а также витамин D регулирует выработку биогенных аминов посредством наличия рецепторов к витамину D в надпочечниках и путем модуляции выработки фермента тирозингидроксилазы, а также регулирует их деградацию [12]. Однако основные исследования проводятся в центральной нервной системе, преимущественно у животных, и имеют одномоментный характер (поперечные исследования). Кроме того, исследования часто проводят на биологических материалах людей, обратившихся в учреждение за медицинской помощью, то есть имеющих в момент сдачи крови какие-либо заболевания. На данный момент в доступной литературе отсутствуют полные данные о содержании витамина D с одновременным измерением уровня биогенных аминов в периферической крови, полученные у одной и той же группы практически здоровых жителей Севера с учетом продолжительности светового дня, в связи с чем данное исследование является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы была оценка сезонной обеспеченности витамином D и биогенными аминами практически здоровых мужчин трудоспособного возраста, проживающих в городе Архангельске.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения

Исследование было проведено в городе Архангельске на базе Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, взятие образцов крови

осуществлялось квалифицированным медицинским персоналом Центра профессиональной диагностики «Биолам» (г. Архангельск).

Время проведения

Каждый участник исследования проходил обследование 4 раза в течение одного года (2018 г.): в период увеличения продолжительности светового дня (середина марта), период максимальной продолжительности светового дня (середина июня), период снижения продолжительности светового дня (середина сентября), период минимальной продолжительности светового дня (середина декабря).

Дизайн исследования

Было проведено аналитическое проспективное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Методы

В ходе осмотра и беседы с испытуемыми проводились анкетирование, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, антропометрических показателей, таких как рост, масса тела. Забор крови осуществлялся натошак из локтевой вены в пробирки типа «IMPROVACUTER» с ЭДТА в утренние часы (с 08:00 до 10:00 утра) после 12–14-часового голодания квалифицированным медицинским персоналом Центра профессиональной диагностики «Биолам». Кровь центрифугировали в течение 15–20 минут при 1500 об/мин. Собранную сыворотку и плазму расфасовывали в микропробирки и хранили в замороженном состоянии до момента проведения анализа.

Уровни гормонов определяли методом иммуноферментного *in vitro* анализа (ИФА) на анализаторе иммунологическом Multiskan FC (Life Technologies Holdings Pte.Ltd, Сингапур). В сыворотке крови определяли уровни серотонина с помощью наборов реагентов DRG Instruments GmbH (Германия). В плазме крови определяли уровни дофамина наборами фирмы Labor Diagnostika Nord (Германия), концентрацию 25-ОН Витамина D, адреналина и норадреналина с использованием тест-систем DRG Instruments GmbH (Германия). Для данного исследования, в соответствии с критериями Клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов (2016 г.), использовали пороговые значения для оптимальной концентрации 25(ОН) витамина D в крови, равной более 30 нг/мл, а недостаточность концентрации 25(ОН) витамина D ниже 30 нг/мл [13].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, INC. USA, обладатель лицензии ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН). Для проверки нормальности эндокринологических данных использовали тест Шапиро-Уилка, по результатам которого применялись непараметрические методы анализа. Для оценки достоверности различий между несколькими связанными выборками применялся непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений Фридмана с последующим попарным сравнением с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони (p -уровень: $0,05/6 < 0,008$) [14].

Этическая экспертиза

Обследования проводились с добровольного согласия волонтеров, в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., ред. 2013 г.), и были одобрены Комитетом по биомедицинской этике ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (выписка из протокола №1 от 15.03.2018, из протокола № 1 от 10.04.2023 заседания Этического комитета ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящем исследовании была отмечена годовая динамика концентрации 25-ОН витамина D в крови у мужчин с минимальным его уровнем в весенний период (в период увеличения продолжительности светового дня) с последующим повышением концентрации витамина летом и максимальным уровнем в период снижения продолжительности светового дня (табл. 1). В зимний период содержание витамина D снижается, при этом есть тенденция к его более высокому уровню по сравнению с весной.

Надо указать, что во все 4 сезона у мужчин медианное содержание витамина было выше нижней границы принятой нормы в 30 нг/мл, однако весной 10-й перцентиль выходил за этот предел, и доля лиц с недостаточным содержанием 25-ОН витамина D была равна 45% (9 человек имели концентрацию ниже 30 нг/мл), в то время как в остальные сезоны диапазон 10–90% находился выше границы в 30 нг/мл, однако летом и осенью 10% мужчин имели недостаток изучаемого витамина (2 человека), зимой лиц с концентрацией ниже 30 нг/мл не встречалось (рис. 1).

В медианных показателях годовая динамика концентрации серотонина крови была схожа с динамикой уровней 25-ОН витамина D: весной наблюдался минимальный уровень серотонина, который увеличивался к осеннему периоду, а зимой снижался. При этом только один обследованный имел уровень серотонина ниже общепринятых пределов (8 нг/мл), что было зарегистрировано в период увеличения светового дня.

Динамика концентрации дофамина в эти сезоны была иная: весной и зимой наблюдались средние концентрации (0,365 нмоль/л при норме до 0,653 нмоль/л), при этом у одного обследуемого его содержание было выше нормы, а максимальная концентрация дофамина отмечалась летом, и уже 4 мужчины имели превышающие норму значения (доля лиц составила 20% от общего числа). Осенью регистрировали минимальные годовые концентрации дофамина и отсутствие превышающих норму значений, а также у 1 человека регистрировали недетектируемые значения дофамина.

Сезонная динамика адреналина в крови у мужчин показывает наличие максимальных значений в летний период и минимальных уровней — в период снижения продолжительности светового дня (осень), зимой и весной наблюдались средние относительно данной динамики значения.

В течение года концентрация норадреналина в крови у мужчин была минимальная в весенний период увеличения светового дня, затем летом отмечался максимальный его уровень, который осенью снижался практически

Таблица 1. Содержание витамина D в крови у мужского населения г. Архангельска в различные сезоны года (результаты представлены в виде медианы и 10/90 перцентилей)

Table 1. The content of vitamin D in the blood of the male population of Arkhangelsk in different seasons of the year (results are presented as a median and 10/90 percentiles)

Показатель	Весна (март)	Лето (июнь)	Осень (сентябрь)	Зима (декабрь)	p-уровень
№ группы	1	2	3	4	
Витамин D, нг/мл (<10 — дефицит, 10–29 — недостаточность, 30–100 — оптимум)	33,53 25,45; 47,93	39,55 30,82; 54,64	47,02 31,38; 54,74	37,47 31,99; 48,53	$p_{1-2} = 0,0008$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-4\text{ ТЕНД}} = 0,02$
Серотонин, нг/мл (8–2170 нг/мл)	132,30 94,14; 239,39	138,05 87,36; 349,38	190,09 97,93; 308,21	141,60 96,33; 238,32	$p_{1-3} = 0,0051$ $p_{3-4} = 0,006$ $p_{1-2\text{ ТЕНД}} = 0,04$
Дофамин, нмоль/л (<0,653 нмоль/л)	0,365 0,258; 0,523	0,502 0,328; 0,690	0,235 0,098; 0,448	0,365 0,037; 0,620	$p_{1-3} = 0,0079$ $p_{2-3} = 0,0002$ $p_{1-2\text{ ТЕНД}} = 0,009$ $p_{2-4\text{ ТЕНД}} = 0,009$
Адреналин, (<0,546 нмоль/л)	0,036 0,0; 0,312	0,095 0,02; 0,15	0,010 0,0; 0,082	0,036 0,0; 0,150	$p_{2-3} = 0,0005$ $p_{1-3\text{ ТЕНД}} = 0,015$
Норадреналин, (<3,546 нмоль/л)	0,244 0,134; 0,404	0,352 0,270; 0,500	0,251 0,103; 0,460	0,348 0,226; 0,516	$p_{1-2} = 0,0014$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{1-4\text{ ТЕНД}} = 0,013$ $p_{3-4\text{ ТЕНД}} = 0,015$

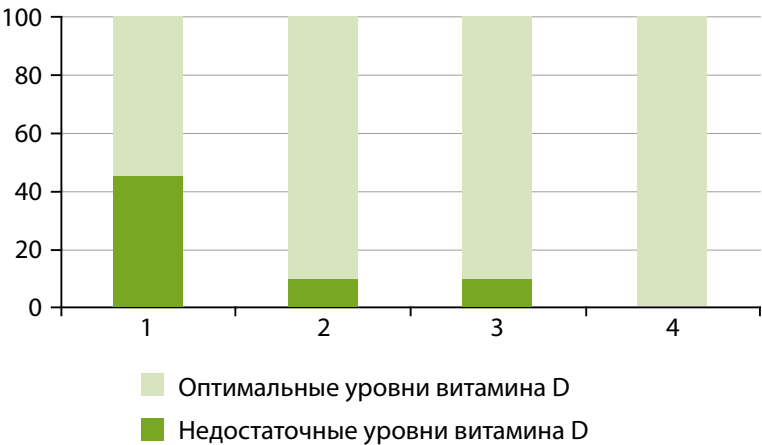


Рисунок 1. Распределение долей среди мужчин (%) с оптимальными и недостаточными уровнями витамина D по сезонам, где: 1 — период увеличения продолжительности светового дня (март), 2 — период максимальной продолжительности светового дня (июнь), 3 — период снижения продолжительности светового дня (сентябрь), 4 — период минимальной продолжительности светового дня (декабрь).

Figure 1. Distribution of shares among men (%) with optimal and insufficient vitamin D levels by season, where: 1 — is the period of increasing daylight hours (March), 2 — is the period of maximum daylight hours (June), 3 — is the period of decreasing daylight hours (September), 4 — is the period of minimum daylight hours (December).

до весеннего уровня, а к зиме вновь наблюдалась тенденция к увеличению уровня норадреналина.

Расчет интенсивности изменения концентрации 25-ОН витамина D в крови у мужчин в течение года показал, что после весны к лету уровень витамина вырос на 18%, к осени увеличился еще на 19%, после чего от осеннего значения к зимнему показателю снизился на 20%, а к весне относительно зимы — еще на 11%. Прирост концентрации 25-ОН витамина D от минимального его значения весной к максимальному содержанию осенью составил 40%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа обнаружена зависимость концентрации витамина D и биогенных аминов от продолжительности светового дня. Полученная нами годовая динамика концентрации витамина D с наличием наиболее низких значений весной и наиболее высоких осенью подтверждается литературными данными [9], однако в цитируемом исследовании выборка состояла из различных пациентов с одномоментным взятием пробы, что не позволяет по этой работе

оценить реальную динамику показателя, а дает лишь значения в один из периодов года. Указанная в работе [9] частота выявления дефицита и недостаточности концентраций витамина D у пациентов города Архангельска, по данным научно-производственной компании «ХЕЛИКС», составляет 62,6%, однако это частота характеризует выявленные во все сезоны года случаи значений витамина D ниже 30 нг/мл и представляет собой обобщенное значение, не описывающее реальную сезонную ситуацию. В нашей работе было показано, что недостаточные уровни витамина D в крови у мужчин в 45% случаев наблюдались в период увеличения продолжительности светового дня (март), в 10% случаев в период максимальной продолжительности (июнь) и снижения продолжительности светового дня (сентябрь), а в период минимальной продолжительности светового дня не отмечалось лиц с недостаточным уровнем витамина D.

Анализируя результаты третьего этапа первого Российского многоцентрового неинтервенционного исследования по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых, отмечается, что из 81 жителя Западного Заполярья (г. Архангельск и г. Мурманск) в осенне-зимне-весенний период отмечается 46% с нормальным уровнем витамина D, у остальной части выборки (54%) — дефицит и недостаточный его уровень в крови [15]. Однако в исследовании участвовали представители обоих полов, а данные были взяты в достаточно широкий период, включающий все сезоны, кроме лета. Также отмечается, что это одномоментное исследование, и реальную динамику по сезонам проследить невозможно. В нашей работе в весенний период (в марте) недостаток витамина D отмечается у 45% мужчин, в то время как в зимний период значения были в норме. В выборке женского населения картина иная, о чем будет сообщено в следующих статьях.

Другая группа исследователей тоже установила низкий уровень обеспеченности витамином D жителей города Архангельска [16]: исследование было проведено в весенний, осенний и зимний периоды года, одномоментно, у 85 жителей города обоего пола в возрасте 24–60 лет, и выявило медиану содержания витамина D на уровне 24,3 нг/мл. Более низкое значение медианы в работе [16] может быть объяснено преобладанием значений одного из сезонов года и определением концентрации витамина D у представителей обоих полов.

На северо-востоке России (Магаданская область) была изучена концентрация витамина D у 55 трудоспособных мужчин, и полученные данные говорили о наличии 42% лиц (23 человека) с недостаточным уровнем витамина D и 58% (32 человека) лиц с оптимальным уровнем витамина D, при этом медиана в последней группе составляла 30,8 нг/мл, что соответствует нижней границе нормы [17]. Вследствие того, что в работе не указан сезон года, сравнить полученные нами данные не представляется возможным, однако необходимо отметить, что содержание витамина D во всех исследованиях приближено к нижней границе нормы.

В литературных источниках описаны механизмы эпигенетического влияния уровня витамина D на серотонин

посредством изменения активности генов, регулирующих выработку фермента триптофангидроксилазы, либо воздействием на обратный захват серотонина и его метаболическое выведение, а также витамин D регулирует выработку биогенных аминов посредством наличия рецепторов к витамину D в надпочечниках и путем модуляции выработки фермента тирозингидроксилазы, а также их деградацию.

Известно, что активация белков — рецепторов витамина D (VDR) непосредственно стимулирует биосинтез дофамина в мозгу. Активная форма витамина (1,25(OH)₂D₃) увеличивает экспрессию тирозингидроксилазы в медуллярных клетках надпочечников — фермента, от которого зависит скорость синтеза дофамина в ткани мозга. Также уровень витамина D связан с рядом неблагоприятных неврологических состояний, включая депрессию, снижение когнитивных способностей (обусловленных, в частности, влиянием витамина D на метаболизм нейромедиатора дофамина), в то время как лечение препаратами витамина D является эффективным средством профилактики этих состояний [12]. Надо отметить, что большинство описанных эффектов витамина D наблюдается в мозге, есть ли ассоциированные изменения витамина D и биогенных аминов в периферической крови, из литературных данных не известно. По данным нашей работы, в медианных показателях отмечается ассоциированная синхронная сезонная динамика витамина D и серотонина с наличием максимума в осенний период и минимума в весенний период, а также синхронная динамика изменений уровней дофамина, адреналина и норадреналина, с наличием пика в летний период и минимума значений в осенний (для норадреналина в осенний и весенний). При этом годовая динамика уровней витамина D и дофамина различаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для мужчин критическим по содержанию в крови витамина D является весенний период года, в связи с чем можно рекомендовать проводить лабораторный мониторинг содержания его в крови именно в этот период, однако необходимо помнить о возможных индивидуальных реакциях. Несмотря на отсутствие концентраций ниже 30 нг/мл в зимний период года, необходимо отметить, что во все сезоны у мужчин уровень витамина D находился у нижней границы нормативов. Прирост уровня витамина D от минимального его содержания в весенний период к максимальной концентрации осенью составил порядка 40% и даже в осенний период не доходил до срединных значений нормы (65–70 нг/мл).

Дальнейшее выполнение исследовательской работы позволит выявить индивидуально-типологические реакции и установить лабораторные сезонные диапазоны концентраций витамина D, дофамина, серотонина, норадреналина и адреналина у практически здорового населения, что позволит определить региональные нормы этих веществ, которые могут быть переданы в лечебно-профилактические учреждения Архангельской области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда №23-25-10027 «Сезонная обеспеченность 25-ОН витамином D и его влияние на концентрацию дофамина, серотонина, адреналина и норадреналина в крови жителей Арктической зоны Российской Федерации» (номер гос. регистрации 123051500115-6).

Funding source. The study was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation № 23-25-10027 (№ 123051500115-6).

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом.

Patients' consent. Written consent was obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов: Аликина В.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, подготовка обзора литературы, сбор и обработка материала, статистическая обработка, вклад в интерпретацию результатов, написание статьи; Елфимова А.Э. — сбор и анализ литературных источников, существенный вклад в получение данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности

статьи; Молодовская И.Н. — существенный вклад в получение и обработку данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Типисова Е.В. — вклад в концепцию исследования, редактирование статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Зябисева В.Н. — вклад в получение данных, редактирование статьи.

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.

Author contribution: Alikina V.A. — significant contribution to the concept and design of the study, preparation of a literature review, collection and processing of material, statistical processing, contribution to the interpretation of results, writing an article; Elfimova A.E. — collection and analysis of literary sources, a significant contribution to obtaining data, making important edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article; Molodovskaya I.N. — a significant contribution to the receipt and processing of data, making important edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article; Tipisova E.V. — contribution to the concept of research, editing of the article, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article; Zyabisheva V.N. — contribution to obtaining data, editing the article.

All authors approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–165. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- Пигарова Е.В., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т. 20 — № 3. — С. 90–101. [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90–101. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т. 12 — № 2. — С. 227–233. [Drapkina OM, Shepel' N. Pleiotropic effects of vitamin D. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):227–233. (In Russ.)]
- Cintra A. Evidence for thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid receptor-immunoreactive neurons in various preoptic and hypothalamic nuclei of the male rat. *Brain Res*. 1990;506:139–144. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91210-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91210-8)
- Choi IY. Novel role of adrenergic neurons in the brain stem in mediating the hypothalamic-pituitary axis hyperactivity caused by prenatal alcohol exposure. *Neuroscience*. 2008;155(3):888–901. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.04.081>
- Mayhan WG. Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase. *Brain Res*. 1998;792:353–357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.05.102>
- Ciofi P. Plasticity in expression of immunoreactivity for neuropeptide Y, enkephalins and neurotensin in the hypothalamic tubero-infundibular dopaminergic system during lactation in mice. *J Neuroendocrinol*. 1993;5(6):599–602. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1993.tb00528.x>
- Chatham WW. Glucocorticoid effects on the immune system [Electronic resource] / W.W. Chatham. URL: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system/print> (дата доступа: 26.11.2023)
- Мокроносова М.А., Денисов Д.Г., Желтикова Т.М. Климатогеографические и сезонные особенности статуса витамина D (25(OH)D) у пациентов в России // *Медицинский совет*. — 2019. — № 12. — С. 171–176. [Mokronosova MA, Denisov DG, Zheltikova TM. Vitamin D (25(OH)D) status in patients in Russia. *Medical Council*. 2019;12:171–176. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-171-176>
- Хаустова Е.А. Сезонное аффективное расстройство: диагностика и терапия // *Международный неврологический журнал*. — 2012. — Т. 2 — № 48. — С. 188–192. [Khaustova EA. Seasonal affective disorder: diagnosis and therapy. *The International Neurological Journal*. 2012;2 (48):188–192. (In Russ.)]
- Молодовская И.Н., Типисова Е.В., Аликина В.А. и др. Взаимосвязь между уровнем психоэмоционального напряжения и содержанием биогенных аминов, половых и тиреоидных гормонов у мужского населения г. Архангельска // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2023. — Т. 43. — № 6. — С. 55–62. [Molodovskaya IN, Tipisova EV, Alikina VA, et al. Relationships between the levels of psycho-emotional stress and the content of biogenic amines, sex and thyroid hormones in male population of Arkhangelsk // *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):55–62. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230606>
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Москва: GEOTAR-Медиа, 2021. 736 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D – smena paradigm. M.: GEOTAR-Media, 2021.736 p. (In Russ.)]
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — № 4. — С. 60–61. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYA, Belaya ZHE. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016; 4:60–61. (In Russ.)]
- Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. Москва: GEOTAR-Медиа, 2013. 384 с. [Trukhacheva NV. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica. M.: GEOTAR-Media, 2013. 384 s. (In Russ.)]

15. Каронова Т.Л., Головатюк К.А., Михайлова А.А. и др. Результаты третьего этапа первого российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — № 1. — С. 13-23. [Karonova TL, Golovatyuk KA, Mikhaylova AA, et al. The first russian multicenter non-interventional registry phase III study of vitamin d deficiency and insufficiency prevalence among adults in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023;26(1):13-23 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12964>
16. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. и др. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска // *Экология человека*. — 2018. — № 1. — С. 60–64. [Malyavskaya SI, Kostrova GN, Lebedev AV, et al. 25(OH)D levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Human Ecology*. 2018;1: 60–64. (In Russ.)]
17. Аверьянова И.В., Луговая Е.А. Определение концентрации 25(OH) витамина D у лиц трудоспособного населения северного региона // *Якутский медицинский журнал*. — 2022. — № 1. — С. 93–99. Averyanova IV, Lugovaya EA. Determination of vitamin d concentration of 25(oh) in the working-age population of the Northern region. *Yakut Medical Journal*. 2022;1:93–99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.77.24>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Аликина Виктория Анатольевна**, к.б.н. [Viktorija A. Alikina, Cand. Sc. (Biology)]; адрес: Россия, 163000, Архангельск, проспект Никольский, д. 22 [address: 22, Nikolsky pr., 163000, Arkhangelsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0818-7274>; Researcher ID: B-5992-2011; Scopus ID: 57140412000; eLibrary SPIN: 2351-1080; e-mail: victoria-popcova@yandex.ru

Елфимова Александра Эдуардовна, к.б.н. [Aleksandra E. Elfimova, Cand. Sc. (Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2519-1600>; Researcher ID: J-5188-2018; Scopus ID: 57140827000; eLibrary SPIN: 2725-3295; e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Молодовская Ирина Николаевна, к.б.н. [Irina N. Molodovskaya, Cand. Sc. (Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3097-9427>; Researcher ID: J-5077-2018; Scopus ID: 57140775500; eLibrary SPIN: 2220-1377; e-mail: pushistiy-86@mail.ru

Типисова Елена Васильевна, д.б.н. [Elena V. Tipisova, Dr. Sc.(Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2097-3806>; Researcher ID: J-5064-2018; Scopus ID: 8704657200; eLibrary SPIN: 9490-2026; e-mail: tipisova@rambler.ru

Зябишева Валентина Николаевна [Valentina N. Zyabisheva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-8249>; eLibrary SPIN: 4062-8845; e-mail: razvalush@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 22.02.2024. Одобрена к публикации: 06.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Аликина В.А., Елфимова А.Э., Молодовская И.Н., Типисова Е.В., Зябишева В.Н. Сезонная динамика 25-ОН витамина D и биогенных аминов в крови у практически здоровых мужчин, проживающих в городе Архангельске // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13164>

TO CITE THIS ARTICLE:

Alikina VA, Elfimova AE, Molodovskaya IN, Tipisova EV, Zyabisheva VN. Seasonal dynamics of 25-OH vitamin D and biogenic amines in the blood of apparently healthy men living in the city of Arkhangelsk. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(4):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13164>

ДИАГНОСТИКА ГИПОФОСФАТАЗИИ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© С.Т. Магеррамова*, Ю.В. Тютюгина, Ж.Е. Белая

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

Гипофосфатазия (HPP) — наследственное метаболическое заболевание, характеризующееся низкой активностью ткань-неспецифической щелочной фосфатазы (TNAP) вследствие мутаций в гене *ALPL* [1]. Низкая активность TNAP приводит к системному накоплению его субстратов, а именно неорганического пирофосфата (PPi), сильного ингибитора минерализации, и пиридоксаль-5'-фосфата (PLP), кофактора нескольких ферментов, которые в значительной степени объясняют скелетно-мышечные и системные особенности заболевания. Гипофосфатазия характеризуется широким спектром проявлений и различной степенью тяжести: от бессимптомного течения у носителей мутации *ALPL* до внутриутробной смерти при перинатальной форме. В данной статье будет рассмотрена манифестация заболевания во взрослом возрасте, которая требует дифференциальной диагностики с постменопаузальным остеопорозом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипофосфатазия; мутация в *TNSALP*; асфотаза альфа; клинический случай.

HYPOPHOSPHATASIA DIAGNOSIS IN ADULTS: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

© Sara T. Magerramova*, Yuliya V. Tyutyugina, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypophosphatasia (HPP) is an inherited metabolic disease characterized by low activity of tissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP) due to mutations in the *ALPL* gene [1]. The low activity of TNAP leads to the systematic accumulation of its substrates, namely inorganic pyrophosphate (PPi), a strong inhibitor of mineralization, and pyridoxal-5'-phosphate (PLP), a cofactor of several enzymes, which largely explain the musculoskeletal and systemic features of the disease. Hypophosphatasia is characterized by a wide range of manifestations and varying degrees of severity: from asymptomatic course in carriers of the *ALPL* mutation to intrauterine death in perinatal form. This article will discuss the manifestation of the disease in adulthood, which requires differential diagnosis with postmenopausal osteoporosis.

KEYWORDS: hypophosphatasia; *TNSALP* mutation; asfotase alfa; case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

К настоящему времени зарегистрировано более 400 мутаций гена *ALPL* (в основном миссенс) <https://alplmutationdatabase.jku.at/portal/>, наследуемых либо аутосомно-доминантным, либо рецессивным способом. Тяжелое течение гипофосфатазии встречается редко, его частота составляет от 1:100 000 живорождений в Канаде [2] до 1:300 000 в Европе [3], в то время как предполагаемая распространенность сравнительно более легкой взрослой формы составляет от 1:3100 до 1:508 у европейцев [4, 5, 6].

С момента первого описания заболевания Дж. К. Ратбуном в 1948 г. [7] достигнут значительный прогресс в изучении патофизиологии, а также в диагностике и лечении гипофосфатазии [8, 9, 10, 11].

Из-за редкой встречаемости заболевания, недостаточной осведомленности практикующих врачей о данной патологии и отсутствия патогномичных симптомов, особенно при легкой форме у взрослых, все еще существуют значительные трудности в его своевременной диагностике и, соответственно, лечении [12].

Классификация гипофосфатазии основана на возрасте пациента на момент появления первых признаков или симптомов заболевания. Таким образом выделяют перинатальную, инфантильную, детскую, взрослую формы заболевания и одонтогипофосфатазию [13]. Большинству клинических форм заболевания присущи одни и те же признаки и симптомы с перекрывающимися клиническими проявлениями, которые различаются по интенсивности. Хотя серьезные осложнения возникают преимущественно в детском возрасте, они могут развиваться в любом возрасте [14].

При перинатальной форме гипофосфатазии, наиболее тяжелой форме заболевания, признаки заболевания могут присутствовать при УЗИ-скрининге. Так могут выявляться признаки укорочения трубчатых костей, их деминерализации. Эта форма заболевания проявляется диффузной деминерализацией костей, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких, гипотонией и судорогами, обусловленными дефицитом витамина B6 в центральной нервной системе, отсутствием нормального набора веса. Перинатальная форма гипофосфатазии имеет

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

неблагоприятный прогноз и при отсутствии лечения приводит к летальному исходу [15, 16, 17].

Инфантильная форма гипофосфатазии проявляется в первые 6 месяцев жизни и может варьироваться от легкой степени до тяжелой [13]. У пациентов с инфантильной формой гипофосфатазии наблюдаются изменения костей, типичные для рахита, такие как утолщение реберно-хрящевых сочленений, расширение суставных щелей, неоднородная структура метафиза и деформации конечностей. Низкий рост и мышечная слабость способствуют задержке моторного развития [13, 18].

Одонтогипофосфатазия, наиболее распространенная форма заболевания, проявляется ранней потерей молочных зубов в детстве или ранней потерей коренных зубов во взрослом возрасте при отсутствии костных аномалий. Потеря зуба происходит при неповрежденном корне и вызвана аномалиями цемента, что приводит к ослаблению прикрепления зуба в альвеоле [20].

Ранняя потеря зубов может наблюдаться при всех формах гипофосфатазии и является важным признаком заболевания в детском возрасте [21].

Взрослая форма гипофосфатазии характеризуется повышенным риском переломов, особенно характерны переломы плюсневых костей и переломы бедра, которые можно классифицировать как атипичные переломы, мышечной слабостью и хронической мышечно-скелетной болью [19]. Кроме того, избыток неразрушенного пирофосфата откладывается в суставах и хрящах в виде пирофосфата кальция, что приводит к хондрокальцинозу, болевому синдрому и клинически проявляется более быстрым прогрессированием остеоартрита и в ряде случаев — ранними заменами суставов [22]. Эктопическая кальцификация различной степени тяжести является частым проявлением взрослой формы гипофосфатазии [23]. Ввиду неспецифичности симптомов пациент с гипофосфатазией может получать лечение остеоартроза и остеопороза, оставаясь недиагностированным, при этом наиболее часто применяемые препараты для лечения остеопороза — бисфосфонаты (БФ) [24, 25] — являются аналогами пирофосфата и противопоказаны при гипофосфатазии. Таким образом, важно, чтобы у врачей, которые занимаются проблемой остеопороза, сохраня-

лась настороженность в отношении этого редкого заболевания, которое может быть впервые диагностировано среди старшей возрастной группы. Мы представляем клинический случай пациентки с манифестацией гипофосфатазии во взрослом возрасте.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А. 55 лет обратилась с жалобами на мышечные боли во всем теле, усиливающиеся утром, скованность по утрам, мышечные спазмы, судороги жевательных, шейных, икроножных мышц преимущественно вечером, головные боли, боли в пояснице тянущего характера. При осмотре: телосложение правильное, нормостеническое (ИМТ — 24,1 кг/м²). Из анамнеза известно, что у пациентки уже были переломы плюсневой кости и перелом бедра, возникшие при минимальной травме, а также другие переломы (табл. 1). Пациентка наблюдается у невролога с диагнозом: хроническая, ежедневная головная боль, обусловленная дисфункцией перикраниальных и жевательных мышц; торсионная дистония, краниальная дистония в виде дистонического тризма, дистонический тремор головы. Длительное время получает лечение: клоназепам по 1/4 таблетки на ночь (прием нерегулярный), баклофен (миорелаксант центрального действия) 10 мг по 1 таблетке на ночь.

При многократных исследованиях щелочная фосфатаза находилась ниже референсного интервала: впервые в возрасте 51 года — 23 Ед/л (40—120), в этом же возрасте у пациентки наступила менопауза. В возрасте 50 лет у пациентки произошел перелом шейки левой бедренной кости при падении с высоты собственного роста, который плохо заживал несмотря на проведенное хирургическое лечение. На тот момент, при денситометрии, минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в L1–L4 — -1,4SD, в шейке бедра — -0,1SD, total — -1,6SD по Z-критерию. Пациентка нерегулярно принимала альфакальцидол 0,25 мкг/сут, от предложенной инфузии золедроновой кислоты 5 мг воздержалась. При контрольной денситометрии в возрасте 55 лет отмечалась отрицательная динамика: МПК в L1–L4 — -2,2SD, в шейке бедра — -2,4SD, все бедро — -1,5SD по T-критерию, по всей видимости, обусловленная

Таблица 1. Переломы в анамнезе пациентки

Возраст	Локализация перелома
17 лет	Перелом костей в области левого голеностопного сустава
45 лет	Перелом мизинца левой стопы (ударилась об дверной косяк)
49 лет	Перелом шейки левой бедренной кости (при падении с высоты собственного роста)
52 года	Перелом основания V плюсневой кости левой стопы (подвернула ногу)
54 года	Перелом основной фаланги второго пальца левой стопы без смещения (ударилась о камень во время плавания)
54 года	Перелом основания V плюсневой кости правой стопы
55 лет	Закрытый краевой перелом надколенника без смещения, дегенеративное повреждение наружного мениска (упала на колени)

Таблица 2. Данные лабораторного обследования пациентки

Показатель	Результат	Референсные интервалы
Кальций скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,27	2,15–2,6
Фосфор, ммоль/л	1,33	0,74–1,52
Магний, ммоль/л	0,94	0,7–1,05
Щелочная фосфатаза, ед/л	29 (двумя днями позже 29)	40–150
Глюкоза, ммоль/л	5,08	3,1–6,1
Креатинин, мкмоль/л (рСКФ)	69,6 (85 мл/мин/1,73 м ²)	50–98
Железо, мкмоль/л	18,1	9–30,4
ТТГ, мМЕ/л	1,22	0,25–3,5
Паратгормон, пг/мл	25,08	15–65
С-концевой телопептид, нг/мл	0,65	0,3–1,1
Остеокальцин, нг/мл	25,31	15–65
Витамин D, нг/мл	32	>30

менопаузой. В возрасте 54 лет в связи с многократно подтвержденным низким уровнем щелочной фосфатазы у пациентки была заподозрена гипофосфатазия, и проведено секвенирование по Сенгеру, выявлен описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 4 гена *ALPL* с.211C>T, в гетерозиготном состоянии приводящий к миссенс-замене.

Пациентке было проведено обследование для оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена, все показатели были в пределах референсных значений, за исключением щелочной фосфатазы, которая при двукратном определении была снижена до 29 Ед/л (40–150) (табл. 2).

Проведена постуральная рентгенограмма нижних конечностей (рис. 1), выявлено укорочение шейки левой бедренной кости на фоне консолидированного перелома слева с деформацией субкапитальной зоны, консолидированный перелом основания тела левой седалищной кости с деформацией подвздошно-седалищной борозды, асимметрия лобкового симфиза с опущением и смещением кзади левой половины до 0,6 мм, ротационные подвывихи головок бедренных костей, больше слева, видимое сужение левого запирающего отверстия на фоне опорной перенагрузки с наружного ребра правой стопы на зону левой пятки.

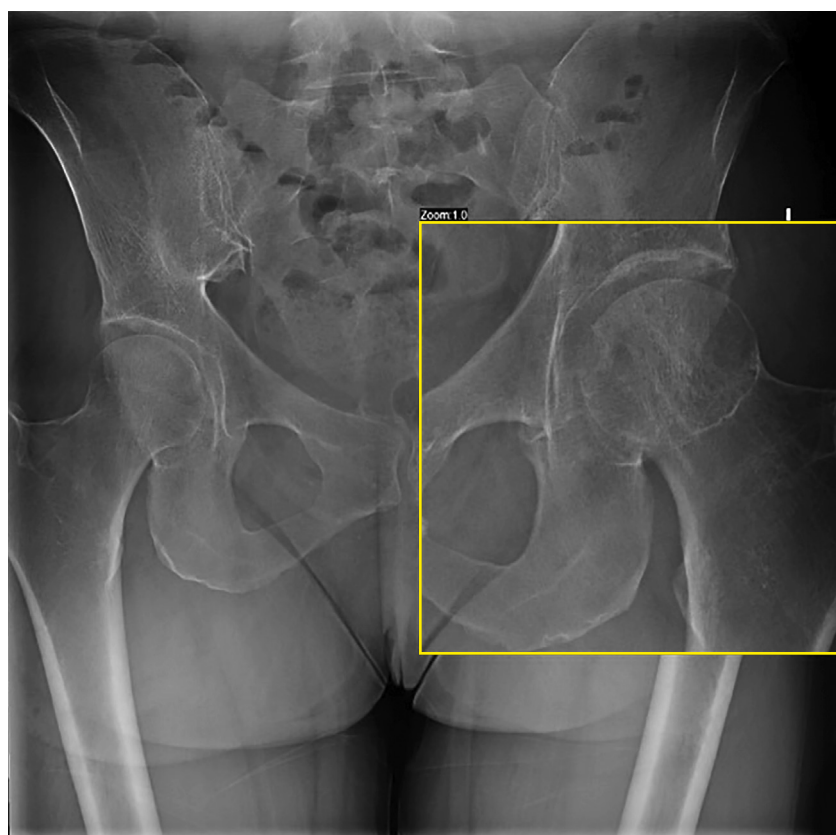


Рисунок 1. Консолидированный перелом основания тела левой седалищной кости с деформацией подвздошно-седалищной борозды.

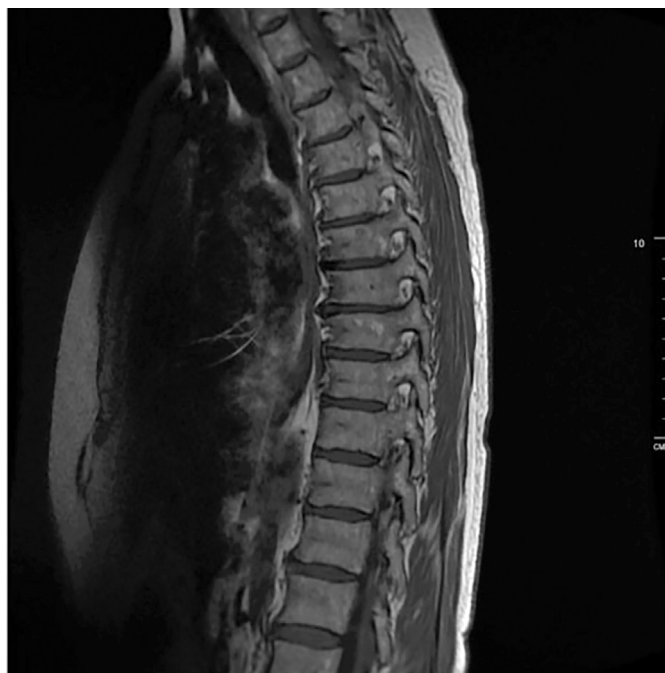


Рисунок 2. МРТ грудного отдела позвоночника.

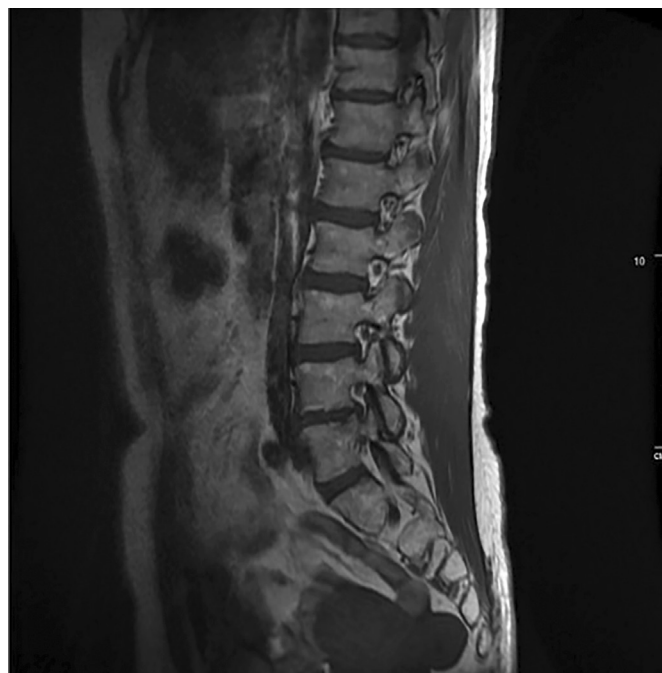


Рисунок 3. МРТ поясничного отдела позвоночника.

При исследовании состояния костной ткани маркеры костного обмена — в пределах референсных значений: остеокальцин — 25,31 нг/мл (24,0–70,0), С-концевой телопептид коллагена 1 типа — 0,65 нг/мл (0,10–0,85). По данным МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника (рис. 2, 3) — картина дегенеративно-дистрофических изменений (остеохондроз, спондилоартроз), грыжа межпозвонкового диска на уровне Th5-6 и Th8-9, выстояние межпозвонкового диска на уровне Th7-8, Th11-12, Th12/L1 и L4/L5, гемангиома в теле Th8 позвонка, протрузия межпозвонкового диска на уровне L4/L5. Данных за наличие компрессионных переломов позвонков не выявлено. По данным рентген-денситометрии выявлено снижение МПКТ в L1–L4 до -2.5 SD по Т-критерию — соответствует остеопорозу, в шейке левой бедренной кости — до -2.2 SD, в бедре в целом — до -1.9 SD, в лучевой кости — 1/3 до -2.0 SD по Т-критерию.

Для оценки толерантности к физической нагрузке проведен тест с 6-минутной ходьбой — дистанция составила 162,5 метра при нормальном значении от 450 метров.

Таким образом, анамнестические данные о переломе плюсневой кости и переломе бедра в возрасте 50 лет, значительное снижение функциональных возможностей (тест с 6-минутной ходьбой 162 м), многократное подтверждение сниженного уровня щелочной фосфатазы крови и гетерозиготная мутация в гене *ALPL*, для которой характерен доминантно-негативный эффект, позволяют верифицировать диагноз гипофосфатазии, в том числе согласно консенсусу о диагностике гипофосфатазии у взрослых [26]. Пациентке рекомендована терапия препаратом асфотаза альфа, от которого ожидается эффект как для предупреждения новых патологических переломов, так и для восстановления ее функциональных возможностей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай подтверждает, что ГФФ взрослых по своему клинко-инструментальному проявлению имеет сходство с системным остеопорозом. Единственным отличием является низкий уровень ЩФ, который может быть ошибочно интерпретирован как проявление низкой интенсивности костного обмена. Следует помнить, что диагноз ГФФ не исключает развитие постменопаузального остеопороза. Так, у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет в костной ткани, помимо типичных для гипофосфатазии нарушений нормального формирования гидроксиапатита, могут происходить процессы избыточного разрушения костной ткани с потерей костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, типичными для остеопороза [27]. При этом назначения бисфосфонатов в качестве терапии остеопороза могут способствовать дальнейшему снижению ЩФ и, возможно, усугублять течение гипофосфатазии, провоцируя в том числе атипичные переломы [25].

В литературе описаны схожие клинические случаи. В одном случае больную длительно лечили альфакальцидолом и препаратами кальция по поводу ошибочного диагноза — постменопаузальный остеопороз, осложненный переломом тела позвонка, — хотя при обращении у пациентки отмечалось типичное для гипофосфатазии снижение уровня ЩФ. В другом случае у пациента с диагнозом «Асептический некроз головки бедренной кости» при обследовании на выявление отклонений метаболизма костной ткани (при асептическом некрозе возможны такие нарушения, и они требуют коррекции в до- и в послеоперационном периоде) выявлено резкое снижение уровня ЩФ [28]. В обоих случаях диагноз был подтвержден при генетическом исследовании. При этом выявленный генетический вариант как правило влияет

на клиническую картину заболевания: так, при незначительной потере активности фермента у человека могут быть минимальные нарушения с развитием симптоматики по мере истощения активности фермента ЩФ. Различная степень потери активности ЩФ может объяснять широкую картину манифестации заболевания от минимальных проявлений до летальной формы с первыми проявлениями внутриутробно [26].

До недавнего времени единственно возможным методом лечения гипофосфатазии оставалась симптоматическая терапия. В 2008 г. был создан новый препарат с лабораторным кодом ENB0040, Asfotase Alfa, зарегистрированный в октябре 2015 г. в США [29]. На сегодняшний день асфотаза альфа одобрена во многих странах, в том числе в России, для лечения гипофосфатазии. Асфотаза альфа (STRENSIG) представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточной части ТНЩФ, участка константного Fc-региона иммуноглобулина G1 человека и минералосвязывающего мотива дека-аспартата, направляющего рекомбинантный белок к поверхности кости [30]. В литературе есть сообщение об эффективности применения асфотазы альфа в случае позднего установления диагноза при детской форме [31]. Вместе с тем, хотя клинические исследования проводились при включении детской формы заболевания, пациенты с более мягким течением и условно взрослой формой могут получить пользу и полное восстановление от фермент-заместительной терапии асфотазой альфа [28]. Согласно консенсусу экспертов, опубликованному в 2023 г., данный клинический случай соответствует критериям диагностики взрослой формы гипофосфатазии (имеется стойкое снижение уровня ЩФ, патогенная мутация в гене *ALPL*, атипичный плохо заживающий перелом бедра, переломы плюсневых костей, снижение функциональных возможностей) [26]. Соответственно, мы можем ожидать предупреждения новых переломов и восстановление функциональных возможностей при назначении терапии. Вместе с тем, согласно инструкции к препарату, исследования проводились только при дет-

ской форме гипофосфатазии, и назначение препарата в данном случае должно производиться по врачебной комиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипофосфатазия является гетерогенным заболеванием с разной степенью тяжести, которое может поражать все возрастные группы. Нижние пределы уровней ЩФ, которые могут быть характерны для ГФФ, по-прежнему в значительной степени игнорируются, что затрудняет диагностику заболевания и установление его фактической распространенности среди населения. Для правильной интерпретации уровней ЩФ необходимо учитывать значения, характерные для возраста и пола пациента. Адекватное и своевременно начатое лечение гипофосфатазии имеет основополагающее значение, поскольку лекарственные препараты, обычно используемые для лечения других метаболических заболеваний костей, могут ухудшать ее течение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья опубликована в рамках выполнения государственного задания №НИОКТР 124020700097-8 при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Участие авторов. 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. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233-46. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14>
2. FRASER D. Hypophosphatasia. *Am J Med*. 1957;22(5):730-46. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(57\)90124-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(57)90124-9)
3. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet*. 2011;75(3):439-45. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x>
4. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet*. 2011;75(3):439-45. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x>
5. Mornet E, Taillandier A, Domingues C, Dufour A, Benaloun E, et al. Hypophosphatasia: a genetic-based nosology and new insights in genotype-phenotype correlation. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(2):289-299. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00732-6>
6. García-Fontana C, Villa-Suárez JM, Andújar-Vera F, González-Salvatierra S, Martínez-Navajas G, et al. Epidemiological, Clinical and Genetic Study of Hypophosphatasia in A Spanish Population: Identification of Two Novel Mutations in The *Alpl* Gene. *Sci Rep*. 2019;9(1):9569. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46004-2>
7. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child*. 1948. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1948.02030020840003>
8. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(2):380-8
9. Bishop N. Clinical management of hypophosphatasia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(2):170-3. doi: <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.170>
10. Jemmerson R, Low MG. Phosphatidylinositol anchor of HeLa cell alkaline phosphatase. *Biochemistry*. 1987;26(18):5703-9. doi: <https://doi.org/10.1021/bi00392a019>
11. Seetharam B, Tiruppathi C, Alpers DH. Hydrophobic interactions of brush border alkaline phosphatases: the role of phosphatidyl inositol. *Arch Biochem Biophys*. 1987;253(1):189-98. doi: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(87\)90651-5](https://doi.org/10.1016/0003-9861(87)90651-5)
12. Seefried L, Dahir K, Petryk A, Högl W, Linglart A, et al. Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry. *J Bone Miner Res*. 2020;35(11):2171-2178. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4130>

13. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015;75:229-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.022>
14. Bianchi ML, Bishop NJ, Gueñabens N, Hofmann C, Jakob F, et al. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1445-1460. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05345-9>
15. Whyte MP, Greenberg CR, Salzman NJ, Bober MB, McAlister WH, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012;366(10):904-13. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106173>
16. Baujat G, Michot C, Le Quan Sang KH, Cormier-Daire V. Perinatal and infantile hypophosphatasia: clinical features and treatment. *Arch Pediatr*. 2017;24(5S2):S561-S565. doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30016-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30016-2)
17. Guguloth A, Aswani Y, Anandpara KM. Prenatal diagnosis of hypophosphatasia congenita using ultrasonography. *Ultrasonography*. 2016;35(1):83-6. doi: <https://doi.org/10.14366/ug.15008>
18. Rothenbuhler A, Linglart A. Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment. *Arch Pediatr*. 2017;24(5S2):S566-S570. doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30017-4](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30017-4)
19. Conti F, Ciullini L, Pugliese G. Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(2):230-234. doi: <https://doi.org/10.11138/cmbm/2017.14.1.230>
20. Bloch-Zupan A, Vaysse F. Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders. *Arch Pediatr*. 2017;24(5S2):S580-S584. doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30020-4](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30020-4)
21. Sobel EH, Clark LC Jr, Fox RP, Robinow M. Rickets, deficiency of alkaline phosphatase activity and premature loss of teeth in childhood. *Pediatrics*. 1953;11(4):309-22
22. Chuck AJ, Patrick MG, Hamilton E, Wilson R, Doherty M. Crystal deposition in hypophosphatasia: a reappraisal. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(7):571-6. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.48.7.571>
23. Koga M, Kinoshita Y, Kato H, Kobayashi H, Shinoda Y, et al. Massive calcification around large joints in a patient subsequently diagnosed with adult-onset hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2022;33(2):505-509. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06145-5>
24. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза - применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — Т. 14. — № 2. — С. 23-26 [Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Novye napravleniya v terapii osteoporoza - primeneniye monoklonaľnykh chelovecheskikh antitel k RANKL (Denosumab). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(2):23-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2011223-26>
25. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза // *Доктор.Ру*. — 2010. — Т. 58. — № 7-2. — С. 29-38 [Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Bisfosfonaty v terapii postmenopauzal'nogo osteoporoza. *Doktor.Ru*. 2010;58(7-2):29-38. (In Russ.)]
26. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int*. 2024;35(3):431-438. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06844-1>
27. Belaya Z, Rozhinskaya L, Dedov I, Drapkina O, Fadeev V, et al. A summary of the Russian clinical guidelines on the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2023;34(3):429-447. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06667-6>
28. Родионова С.С., Захарова Е.Ю., Буклемишев Ю.В., Хакимов У.Р., Лапкина С.В. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы // *Остеопороз и остеопатии*. — 2015. — Т. 18. — №2. — С. 25-28. [Rodionova SS, Zakharova EYu, Buklemishev YuV, Khakimov UR, Lapkina SV. Hypophosphatasia in adults: clinical cases and literature review. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(2):25-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015225-28>
29. Alexion.com [Internet]. FDA Approves Strensiq™ (asfotase alfa) for Treatment of Patients with Perinatal-, Infantile- and Juvenile-Onset Hypophosphatasia (HPP). Available from: https://alexion.com/Documents/Strensiq_USPI
30. Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J, Paul T, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int*. 2019;30(9):1713-1722. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04921-y>
31. Калинин Н.Ю., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А., Мельниченко Г.А., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е. Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 24-29. [Kalinchenko NY, Golounina OO, Grebennikova TA, Melnichenko GA, Tiulpakov AN, Belaya ZhE. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(1):24-29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

* **Магеррамова Сара Тофиковна**, клинический ординатор [Sara T. Magerramova, medical resident]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: Moscow, Russia, 11, Dm. Uliyanova str., Moscow, 117292, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8860-8509>; SPIN: 6694-2647; e-mail: sara.magerramova@mail.ru

Тютюгина Юлия Валерьевна, клинический ординатор [Yuliya V. Tyutyugina, medical resident]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: Moscow, Russia, 11, Dm. Uliyanova str., Moscow, 117292, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3452-4868>; SPIN: 9866-4539; e-mail: seriesman06@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., заведующая отделением остеопороза и остеопатий [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, head of department]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; AuthorID: 583971; e-mail: jannabelaya@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 02.08.2024. Одобрена к публикации: 08.11.2024.

ИНФОРМАЦИЯ

Магеррамова С.Т., Тютюгина Ю.В., Белая Ж.Е. Диагностика гипофосфатазии во взрослом возрасте: клинические случаи и обзор литературы // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С.11-16. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13180>

TO CITE THIS ARTICLE:

Magerramova ST, Tyutyugina YV, Belaya ZE. Hypophosphatasia diagnosis in adults: clinical case and literature review. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(4):11-16. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13180>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *FGF23* У ВЗРОСЛОГО: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ



© Е.Е. Сахнова^{1*}, Е.Г. Пржиялковская², Е.О. Мамедова², И.С. Чугунов²

¹ГБУЗ «ГКБ №15 имени О.М. Филатова ДЗМ», Москва, Россия

²ГНЦ РФ ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Остеомалация — это системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением минерализации или дефектной минерализацией вновь образованного костного матрикса у взрослых. Наиболее частой причиной является выраженный дефицит витамина D любой этиологии, дефицит кальция и дефицит фосфора (патология почек, мезенхимальные опухоли, секретирующие фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23/*FGF23*), генетические заболевания). Среди генетических заболеваний чаще всего встречается X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (ген *PHEX*, лат. X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR), OMIM: 307800), гораздо реже — аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ген *FGF23*, лат. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR), OMIM: 193100) и аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 1 и 2 типа (ген *DMP1*, *ENPP1*, *FAM20C*, лат. Autosomal recessive hypophosphatemic rickets-1 (ARHR1), OMIM: 241520; Autosomal recessive hypophosphatemic rickets-2 (ARHR2), OMIM: 613312). ADHR — крайне редкая наследственная патология, обусловленная мутацией в гене *FGF23*, для которой характерна манифестация в любом возрасте. В литературе описано около 50 случаев данной патологии. В статье впервые в Российской Федерации представлен клинический случай взрослой пациентки с ADHR. В ходе дифференциальной диагностики такие причины остеомалации, как выраженный дефицит витамина D, заболевания, связанные с нарушением канальцевой реабсорбции почек, ФРФ23-продуцирующая опухоль, были исключены. Пациентке проведено генетическое исследование, по результатам которого выявлена мутация в гене *FGF23*, подтвержден диагноз ADHR. Инициирована терапия препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D, на фоне которой отмечалось улучшение самочувствия в виде уменьшения болей при ходьбе, увеличения мышечной силы.

Трудности диагностики остеомалации обусловлены отсутствием рутинного определения уровня фосфора в крови и малой осведомленностью врачей об этом заболевании. В свою очередь генетическое исследование в ряде случаев позволяет подтвердить наследственные формы, что предотвращает неоправданные хирургические вмешательства, обеспечивает своевременное назначение медикаментозной терапии и значительно улучшает качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеомалация; аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит; ФРФ23; гипофосфатемия; клинический случай.

A CASE REPORT OF AUTOSOMAL DOMINANT HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS DUE TO A MUTATION IN THE *FGF23* GENE IN AN ADULT: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

© Ekaterina E. Sakhnova^{1*}, Elena G. Przhivalkovskaya², Elizaveta O. Mamedova², Igor S. Chugunov²

¹O.M. Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Osteomalacia is a systemic disease of the skeleton, accompanied by the formation of an unmineralized or poorly mineralized osteoid instead of full-fledged bone tissue. The most common cause is severe vitamin D and calcium deficiency, phosphorus deficiency (kidney pathology, mesenchymal tumors secreting an excess of *FGF23*, genetic diseases). Among inherited pathologies, X-linked dominant hypophosphatemic rickets (XLHR, gene *PHEX*, OMIM: 307800) is the most frequent form, while autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR, gene *FGF23*, OMIM: 193100) and autosomal recessive hypophosphatemic rickets 1,2 (ARHR1-2, genes *DMP1*, *ENPP1*, *FAM20C*, OMIM: 241520, OMIM: 613312) are much less common. ADHR is an extremely rare form of genetic rickets caused by mutations in the *FGF23* gene. It can manifest at any age. About 50 cases of this disease have been reported in the literature. This article presents the first clinical case of ADHR in an adult in the Russian Federation. Severe vitamin D deficiency, renal tubular disorders and tumor-induced osteomalacia were excluded in differential diagnosis. The patient underwent a genetic test, which revealed a mutation in the *FGF23* gene and confirmed the diagnosis of ADHR. Therapy with an active vitamin D analog and phosphate supplement was initiated, after which the patient noticed decreased pain when walking and increased muscle strength.

Difficulties in diagnosing osteomalacia are due to the lack of routine determination of serum phosphate and low awareness of doctors about this disease. In some cases, genetic tests make it possible to confirm hereditary forms, which prevents unnecessary surgical treatment, ensures timely prescription of therapy and significantly improves the quality of patients' lives.

KEYWORDS: osteomalacia; autosomal dominant hypophosphatemic rickets; *FGF23*; hypophosphatemia; case report.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Russian Association of Endocrinologists, 2024

Остеопороз и остеопатии. 2024;27(4):17-24

Received: 02.07.2024. Accepted: 10.09.2024.

doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13178>



Osteoporosis and Bone Diseases. 2024;27(4):17-24

АКТУАЛЬНОСТЬ

Остеомалация — это системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением минерализации костного матрикса у взрослых [1]. В отличие от остеопороза, развитие которого обусловлено нарушением микроархитектоники и снижением минеральной плотности костной ткани, при остеомалации преимущественно возникает избыточное накопление неминерализованного остеоида, что приводит к размягчению костей, развитию вторичных деформаций и переломов [2]. Кальций, фосфор и щелочная фосфатаза (ЩФ) необходимы для полноценной минерализации кости, поэтому данный процесс нарушается при дефиците витамина D, снижении всасывания кальция в кишечнике, гипофосфатемии, мутациях в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент ЩФ [3]. Причинами гипокальциемии и дефицита витамина D могут быть как приобретенные факторы (недостаточность инсоляции, синдром мальабсорбции, низкое содержание витамина D в пище, патология почек и печени, токсическое воздействие), так и наследственные, возникающие вследствие мутаций в генах, кодирующих 1 α -гидроксилазу, 25-гидроксилазу, а также кодирующих рецептор витамина D (*VDR*), что приводит к развитию резистентности органов-мишеней к витамину D [4]. Причины гипофосфатемии можно разделить на 3 группы. 1. Нарушение поступления или всасывания фосфора (низкое потребление фосфатов с пищей; анорексия; парентеральное питание с недостаточным содержанием фосфатов; хроническая диарея; воспалительные заболевания кишечника; прием кальций-содержащих антацидов; прием севеламера и других лекарств, влияющих на обмен фосфора; дефицит витамина D; злоупотребление алкоголем). 2. Перераспределение фосфора внутрь клеток или в кости (острый респираторный алкалоз, декомпенсированный диабет с кетоацидозом; рефидинг синдром; синдром голодных костей; прием деносумаба). 3. Избыточные потери фосфора в почках (гиперпаратиреоз любой этиологии; патология почек (синдром Фанкони, генетические заболевания с поражением почек); ФРФ23-зависимые нарушения (ФРФ23-продуцирующая опухоль, инъекции препаратов железа; гипофосфатемический рахит другой этиологии). С точки зрения гормональной регуляции контроль обмена фосфора осуществляют паратгормон (ПТГ), ФРФ23 и 1,25(ОН) $_2$ D. Однако наиболее мощным влиянием на развитие гипофосфатемии обладает избыток фактора роста фибробластов 23 [5]. Он является фосфатурическим гормоном, который ингибирует реабсорбцию фосфатов в почках и нарушает метаболизм витамина D, в результате чего возникает гипофосфатемия, гиперфосфатурия, снижается уровень активного витамина D [6]. Среди заболеваний, ассоциированных с избытком ФРФ23 и развитием остеомалации, наиболее актуальными являются X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит (XLHR; мутации в гене *PHEX*), аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ADHR; точковые миссенс-мутации в гене *FGF23*), синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева (полиостозная фиброзная дисплазия, мутации в гене *GNAS*) и ФРФ23-продуцирующая опухоль. Отдельно выделяют группу редких заболеваний, приводящих к потере фосфора за счет нарушения канальцевой ре-

абсорбции в почке без избытка ФРФ23: наследственный рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (мутации в гене *SLC34A3* (NaPi-IIc)); синдром Фанкони; X-сцепленный рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (болезнь Дента); отравление тяжелыми металлами [3].

Клинические симптомы остеомалации включают в себя диффузную боль в костях, деформацию скелета (позвоночника, грудной клетки, костей таза и нижних конечностей), переломы, боли в мышцах, мышечную слабость, вплоть до атрофии [7].

При подозрении на остеомалацию в анализе крови определяют показатели кальция, фосфора, ПТГ, ЩФ, витамин 25(ОН)D. При обнаружении гипофосфатемии проводят дифференциальную диагностику между нарушением всасывания, перераспределением и избыточным выведением фосфора. Нарушение всасывания часто сопровождается дополнительными дефицитами других макроэлементов. Перераспределение фосфора в межклеточном пространстве характерно для острых состояний, декомпенсации хронических заболеваний, что можно предположить при сборе анамнеза и наличии изменений в биохимическом анализе крови. Также исследуют индекс тубулярной реабсорбции фосфора (TRP, %), в норме он должен составлять 85–95%. Его снижение подтверждает избыточную потерю фосфора с мочой [5]. Потери фосфора с мочой могут быть обусловлены избыточным действием ФРФ23, ПТГ или первичной патологией почек. Для дифференциальной диагностики генеза остеомалации проводят контроль электролитов в крови (натрий, калий, хлор) и рассчитывают скорость клубочковой фильтрации. Снижение данных показателей характерно для заболеваний, связанных с нарушением канальцевой реабсорбции почек.

При подтверждении избыточной потери фосфора с мочой как причины гипофосфатемии следующим оптимальным диагностическим шагом является измерение уровня ФРФ23 в крови. Однако в России, как и во многих других странах, исследование уровня ФРФ23 в рутинной практике не проводится. Его определение доступно в США, Японии, некоторых странах Европы [8]. Нормальное (относительно гипофосфатемии) или повышенное его значение наблюдается как при наследственных формах гипофосфатемических рахитов (XLHR, ADHR, ARHR1-2), так и при приобретенных состояниях (опухоль-индуцированная остеомалация вследствие ФРФ23-продуцирующих опухолей, прием некоторых форм препаратов железа (см. ниже)). При низком уровне ФРФ23 необходимо заподозрить наследственное или приобретенное первичное поражение почек (синдром Фанкони, болезнь Дента, прием антиретровирусных препаратов и пр.) [9].

Среди инструментальных исследований костная биопсия с тетрациклиновыми метками является «золотым стандартом» при дифференциальной диагностике остеомалации, однако в клинической практике используется редко в связи с инвазивностью данной процедуры и необходимостью экспертной патоморфологической оценки. Рентгенологическими признаками заболевания являются увеличение прозрачности кости, наличие псевдопереломов (зоны трансформации Лоозера), деформация замыкательных пластинок тел позвонков в виде их

вдавления («рыбы позвоночника»), низкотравматические переломы позвонков и плоских костей — ребер и грудины; наличие рахитических четок [1]. Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (dual-energy X-rays absorptiometry, DXA) используют для оценки минеральной плотности кости (МПК). Однако данный метод не позволяет установить причину снижения костной массы, поскольку низкие значения МПК могут наблюдаться как при остеопорозе, так и при остеомалации. Кроме того, при некоторых формах остеомалации (например, X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит) возможны нормальные и более высокие значения МПК [10].

Для топической диагностики ФРФ23-продуцирующей опухоли проводят сцинтиграфию с радиофармпрепаратами (РФП) — ^{99m}Tc -тектротидом, ^{111}In -октреотидом, либо позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ, ПЭТ/КТ) с РФП — ^{68}Ga -DOTA-TATE. Возможно использование ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, однако данный РФП обладает меньшей чувствительностью в диагностике ФРФ23-продуцирующих опухолей. Для визуализации образования дополнительно используют ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ)/магнитно-резонансную томографию (МРТ) [3]. При наличии повышенной ЩФ для исключения болезни Педжета применяют остеосцинтиграфию с ^{99m}Tc -фосфонатами, гистологическое исследование костной ткани.

Генетическое исследование обычно проводят при манифестации признаков у молодых пациентов с целью подтверждения наследственных форм остеомалации. Однако стоит отметить, что ADHR — крайне редкое наследственное заболевание, манифестация которого возможна и во взрослом возрасте. Поэтому при отсутствии визуализации ФРФ23-продуцирующей опухоли у молодых пациентов также следует выполнить генетическое тестирование [11].

Дифференциальная диагностика остеомалаций необходима для определения тактики лечения: при наличии ФРФ23-продуцирующей опухоли полное излечение возможно после радикального оперативного вмешательства, в отличие от генетически обусловленных форм, коррекция которых осуществляется за счет нормализации показателей кальций-фосфорного обмена препаратами фосфора и витамина D [12].

В статье представлен клинический случай поэтапной диагностики гипофосфатемической остеомалации, в результате которой предварительный диагноз ФРФ23-продуцирующей опухоли был исключен. После проведения генетического исследования диагностирована редкая патология — аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, обусловленный мутацией в гене *FGF23*.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Л. в 2018 г. в возрасте 40 лет впервые обратилась в медучреждение по месту жительства в связи с жалобами на трудность в передвижении, боли в тазобедренном, плечевом, локтевом суставах, в пояснице, мышечную слабость. Данные симптомы беспокоили с 2015 г. Также из анамнеза известно, что в раннем детстве отмечались трудности при ходьбе, был установлен диагноз «Рахит», в дальнейшем самочувствие улучшилось, физическая активность не была ограничена. Мать и отец

не имеют заболеваний опорно-двигательного аппарата. Братьев, сестер и детей у пациентки нет.

В 2018 г. в ходе комплексного обследования диагностированы коксартроз, грыжи межпозвоночных дисков L4–L5, L5–S1. Консультирована неврологом, травматологом, назначена терапия нестероидными противовоспалительными средствами (нимесулид) с положительным эффектом.

В связи с ухудшением состояния, появлением сильных болей в пояснице в августе 2021 г. направлена к ревматологу по месту жительства. Установлен диагноз «Анкилозирующий спондилит», назначена терапия сульфасалазином, метотрексатом, габапентином с незначительным положительным эффектом. С февраля по октябрь 2022 г. проводилась иммунотерапия препаратом адалимумаб, без значимого эффекта.

Впервые снижение уровня фосфора в крови до 0,4 ммоль/л (0,74–1,52) выявлено в феврале 2022 г.

В октябре 2022 г. госпитализирована в ревматологическое отделение ГКБ №15 им. О.М. Филатова в г. Москве с жалобами на усиление болевого синдрома, невозможность самостоятельного передвижения без трости. При физикальном осмотре пациентки: рост — 144 см, вес — 80 кг, отмечается X-образная деформация нижних конечностей, наличие кифоза в грудном отделе позвоночника. По результатам лабораторного обследования повторно подтверждена гипофосфатемия (фосфор — 0,68 ммоль/л (0,8–1,45)), выявлена гиперфосфатурия (фосфор в моче — 43,2 ммоль/л (12–42)), снижение кальция, скорректированного на альбумин до 2,11 ммоль/л (2,15–2,55) при нормальном уровне ПТГ. В ходе инструментальной диагностики по данным КТ тазобедренных суставов и костей таза отмечались участки разряжения костной ткани в правой подвздошной кости (в области крестцово-подвздошного сочленения) и теле позвонка L4. Консультирована эндокринологом, учитывая характерную клиническую картину, заподозрена фосфопеническая остеомалация, рекомендована терапия альфакальциолом.

Впервые госпитализирована в ГНЦ РФ ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в январе 2023 г. Проведено лабораторное обследование, по результатам которого (на фоне терапии альфакальциолом, 3 мкг/сут) подтверждена гипофосфатемия до 0,4 ммоль/л (0,74–1,52), выявлено снижение индекса тубулярной реабсорбции фосфора до 53% (при норме 85–95%), недостаточность 25(OH)D (26 нг/мл), низко-нормальный уровень кальция, скорректированного на альбумин; при этом показатели ПТГ и ЩФ в крови — в пределах референсных значений.

Для исключения заболеваний, связанных с нарушением канальцевой реабсорбции почек, дополнительно исследованы электролиты и уровень креатинина в крови, по результатам: показатели натрия, калия в норме, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не выявлено.

В ходе инструментального обследования на серии постуральных рентгенограмм нижних конечностей в режиме лазерной склейки определяется умеренная X-образная деформация с периостальными утолщениями, умеренный гипертрофический остеопороз, двухсторонний коксартроз 2 степени, артроз крестцово-

подвздошных сочленений 2 степени, укорочение левой конечности на 9,44 мм, двухсторонний гонартроз 1–2 степени, двухсторонний артроз голеностопных суставов 1–2 степени, ротационные подвывихи в суставах (рис. 1). По результатам КТ, визуализированы участки разрежения костной ткани в Th10, L1, L4, перелом заднего отрезка 10 ребра и перелом тела правой подвздошной кости. По данным DXA, отмечалось снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости: пекс до $-2,3SD$ по Z-критерию, total до $-5,0SD$ по Z-критерию; МПК в поясничном отделе позвоночника соответствовала возрастной норме: L1–L4 $-0,2SD$ по Z-критерию.

Таким образом, учитывая возраст пациентки, данные лабораторного и инструментального обследования, заподозрена фосфореническая остеомалиция опухолевого генеза (ФРФ23-продуцирующая опухоль). В ходе топической диагностики по результатам МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, КТ с контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, опухоль не визуализирована. По данным МРТ головного мозга выявлено образование лобной кости справа размерами 5,9x3,2x5 мм. Для подтверждения наличия ФРФ23-продуцирующей опухоли рекомендована сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом.

За время госпитализации скорректирована доза альфакальцидола до 4 мкг/сут, к терапии добавлены препараты кальция (кальция карбонат 500 мг 3 раза в сутки), фосфора (калия дигидрофосфат, натрия двухосновной фосфора 450 мг по 1 капсуле 4 раза в день) и нативной формы витамина D в насыщающей дозе на 1 месяц с последующим переходом на поддерживающую дозу. На фоне проводимой терапии пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде уменьшения болевого синдрома, увеличения мышечной силы.

После выписки проведена сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом, по результатам которой очагов патологической гиперфиксации ^{99m}Tc -тектротида не обнаружено, ОФЭКТ-КТ признаков гормонально-активных образований с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов не выявлено.

Через 8 месяцев пациентка госпитализирована повторно в ГНЦ РФ ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В ходе лабораторного обследования (на фоне терапии альфакальцидолом 2 мкг 2 раза в сутки, колекальциферолом 2500 МЕ (5 капель) в сутки, калия дигидрофосфатом 450 мг 4 раза в сутки, кальция карбонатом 500 мг 3 раза в сутки) пациентка отметила улучшение самочувствия: расширение физической нагрузки, уменьшение болевого синдрома. При лабораторном исследовании наблюдалась положительная динамика в виде повышения уровня фосфора до 0,6 ммоль/л, нормализации кальция, скорректированного на альбумин (в таблице 1 представлены данные динамического лабораторного обследования в ГНЦ РФ ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). По данным DXA отмечалось значимое увеличение показателей минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости: пекс до 0,2 SD по Z-критерию, total до $-0,1 SD$ по Z-критерию.

Для оценки безопасности терапии проведено исследование кальция в суточной моче (показатель в норме)



Рисунок 1. Рентгенологическое исследование нижних конечностей в режиме лазерной склейки.

и КТ органов брюшной полости, по результатам которого микролиты в почках не визуализировались.

Учитывая отсутствие убедительных данных за наличие опухоли, рахит в анамнезе, для уточнения наследственного генеза гипофосфатемии проведено генетическое исследование — высокопроизводительное параллельное секвенирование панели генов-кандидатов, ассоциированных с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена (NextSeq550, Illumina, США), по результатам которого в гене *FGF23* в экзоне 3 обнаружен патогенный вариант (HG38, chr12:4370563C>T, c.536G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.Arg179Gln, что подтверждает наличие аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита.

Таблица 1. Результаты динамического лабораторного обследования пациентки Л. в ходе госпитализаций в ГНЦ РФ ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Показатель	Референсные значения	18.01.2023	10.08.2023	22.06.2024
Креатинин, мкмоль/л	50–98	48	56,8	59,5
Са, скорр. на альбумин, ммоль/л	2,15–2,55	2,17	2,19	2,13
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	0,41	0,6	0,4
Паратгормон, пг/мл	15–65	58,3	64	64
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40–150	122	149	130
25 (ОН) Витамин D (Liaison), нг/мл	30–100	26,2	-	24
Индекс тубулярной реабсорбции фосфора, %	85–95	53	52,7	44,9
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	2,5–8	-	4,82	5,63
Гемоглобин, г/л	112–153	142	-	138
Ферритин, нг/мл	15–160	-	-	32,8

В ходе последующей госпитализации летом 2024 г. с целью динамического обследования проведена оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена (табл. 1), по результатам которой скорректирована доза альфа-кальцидола до 2 мкг/сут, возобновлен прием колекальциферола в насыщающей дозе. По данным DXA наблюдалась положительная динамика: увеличение МПК в шейке бедренной кости до 0,45D по Z-критерию, в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) до 1,8 SD по Z-критерию. Клинически пациентка отмечает улучшение самочувствия, расширение физической активности (уменьшение болевого синдрома при ходьбе) на фоне проводимой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ADHR) представляет собой крайне редкое наследственное заболевание, вызванное гетерозиготными точковыми мутациями в гене *FGF23*, который активно участвует в гомеостазе фосфора [13]. В результате транскрипции гена *FGF23*, расположенного на 12-й хромосоме и состоящего из 3 экзонов, синтезируется белок ФРФ23, состоящий из 251 аминокислоты (32 kD) [14]. Он имеет уникальную структуру и содержит сайт протеолитического расщепления с определенной последовательностью аминокислот со 176-й по 179-ю: Arg176-His177-Thr178-Arg179. За счет протеолиза происходит инактивация ФРФ23. Мутации, локализованные в одном из двух аргининов, такие как p.Arg176Gln, p.Arg179Gln, p.Arg176Trp и p.Arg179Trp, нарушают ферментативное расщепление белка ФРФ23 фуриноподобной протеинконвертазой. Это приводит к сохранению активной формы белка, что, в свою очередь, обуславливает увеличение экскреции фосфатов с мочой [15].

В литературе описано около 50 клинических случаев ADHR, при этом у большинства пациентов диагноз был установлен уже во взрослом возрасте [16]. В российской литературе нами найдено описание лишь одного клинического случая ADHR у ребенка [17].

Клиническая картина данного заболевания неоднородна и зависит от возраста пациента на момент начала заболевания и степени тяжести гипофосфатемии. У детей она характеризуется признаками рахита: деформации

конечностей (вальгус/варус), боли в костях, непропорциональность и снижение темпов роста, деформации челюсти. Если манифестация возникает в более зрелом возрасте, то клинические симптомы включают боль в костях, мышечную слабость и псевдопереломы. У части пациентов заболевание протекает бессимптомно на протяжении всей жизни, у некоторых чередуются периоды наличия и отсутствия симптомов [16]. Именно вариант волнообразного течения наблюдается у пациентки Л. В детстве у нее отмечались деформации конечностей, непропорциональность роста, в связи с чем был диагностирован рахит. В течение последующих 25–30 лет симптомы остеомалации пациентку не беспокоили, физическая активность не была ограничена. Только в возрасте 37 лет возникла повторная манифестация в виде выраженного болевого синдрома в костях и суставах, трудности при ходьбе, мышечной слабости. Эту особенность объясняют различной степенью устойчивости белка ФРФ23 к расщеплению в зависимости от конкретного типа мутации. Некоторые исследования *in vitro* показали, что мутация в положении 179 обуславливает синтез более устойчивого к расщеплению белка ФРФ23 по сравнению с тем, что образуется вследствие мутации в положении 176 [18].

ADHR в первую очередь необходимо дифференцировать с онкогенной остеомалацией, а также с другими наследственными формами рахита. К лабораторным признакам заболевания относят гипофосфатемию в сочетании с низким уровнем индекса тубулярной реабсорбции фосфатов (менее 85%). Другие лабораторные изменения неспецифичны и включают в себя гиперфосфатурию, нормальный уровень кальция или его снижение при нормальном или повышенном уровне ПТГ, отмечается снижение 1,25(ОН)2D при нормальном уровне 25(ОН)D [3]. Для подтверждения избытка ФРФ23 возможно определение его уровня в крови, однако данный анализ в клинической практике в России не зарегистрирован.

В связи с отсутствием рутинного измерения уровня фосфора в биохимическом анализе крови, малой осведомленностью врачей о данном заболевании своевременная постановка диагноза фосфопенической остеомалации представляет собой сложную задачу. У пациентки Л. только спустя 7 лет от момента возобновления симптомов впервые исследован уровень фосфора

в крови и выявлена гипофосфатемия. В ходе дальнейшего обследования подтверждено снижение индекса тубулярной реабсорбции фосфатов, снижение кальция крови при нормальном уровне паратгормона и ЩФ. По результатам инструментальной диагностики, визуализированы участки разрежения костной ткани, перелом ребра и подвздошной кости, отмечено снижение МПК. В связи с выявленными изменениями заподозрена фосфопеническая остеомалация.

При возникновении заболевания во взрослом возрасте в первую очередь проводится топическая диагностика для исключения гипофосфатемической остеомалации опухолевого генеза [19]. У пациентки Л., по данным МРТ головного мозга, обнаружено образование лобной кости, однако по результатам более чувствительного метода — сцинтиграфии с ^{99m}Tc -тектротидом — гормонально-активных образований не выявлено. Таким образом, учитывая особенности анамнеза, для уточнения причины остеомалации было проведено генетическое исследование, по результатам которого подтвержден диагноз аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита.

В связи с небольшой распространенностью ADHR в литературе ограничены сведения по ведению данных пациентов. Терапевтические подходы основаны на рекомендациях по лечению пациентов с XLH — самой частой формой гипофосфатемических рахитов, обусловленной мутацией в гене *PHEX*. Терапией первой линии являются препараты фосфора и активной формы витамина D. Пероральные фосфаты назначаются в дозе около 15 до 60 мг/кг массы тела в сутки (средняя суточная доза 1–3 г) в 3–5 приемов из-за короткого периода полувыведения (около 4 часов). Дозу активного аналога витамина D (альфакальцидол/кальцитриол) следует титровать в зависимости от возраста 15–60 нг/кг/сут, (суточная доза для альфакальцидола — 1–4 мкг, для кальцитриола — 0,25–2 мкг) в 2–3 приема [20]. Дополнительно могут быть назначены нативные препараты витамина D (колекальциферол) для компенсации недостаточности 25(OH)D. Существуют исследования, показывающие, что высокие концентрации альфакальцидола могут стимулировать синтез ФРФ23 и усугублять гипофосфатемию, что важно учитывать при назначении терапии [21].

Эффективность лечения оценивают клинически по улучшению общего состояния, уменьшению болевого синдрома и мышечной слабости, а также по уровню показателей кальций-фосфорного обмена. У пациентки Л. при приеме альфакальцидола 4 мкг/сут не удалось достичь значимого повышения уровня фосфора крови, в связи с чем дополнительно были рекомендованы препараты фосфора. На этом фоне пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде уменьшения болевого синдрома, увеличения мышечной силы.

Однако необходимо помнить о побочных эффектах данной терапии в виде развития нефрокальциноза (вследствие передозировки метаболитами витамина D) и вторичного гиперпаратиреоза (обусловленного развитием гипокальциемии на фоне приема фосфатов). Это требует тщательного мониторинга показателей кальций-фосфорного обмена в крови, суточной кальцийурии с последующей коррекцией дозы препаратов при необходимости [22, 23].

У пациентки Л. на фоне проводимой терапии кальций в суточной моче — в пределах референсных значений, по результатам КТ — микролиты в почках не обнаружены.

Интересен вопрос взаимосвязи гомеостаза фосфора и железа. Имеются данные, что экспрессия *FGF23* увеличивается при дефиците железа, а в сочетании с нарушением расщепления ФРФ23 при ADHR это приводит к более высоким концентрациям интактного ФРФ23 и выраженной гипофосфатемии. В связи с чем у части пациентов с ADHR пероральная терапия препаратами железа способствовала нормализации уровня ФРФ23, фосфора крови и улучшала прогноз [24]. Также примечательно, что все пациенты с отсроченным дебютом ADHR — женщины репродуктивного возраста, и манифестация заболевания была ассоциирована с пубертатом, беременностью и родами, то есть состояниями, ассоциированными с дефицитом железа [25]. Однако стоит отметить, что, по данным литературы, у пациентов с анемией, но без аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита восполнение дефицита железа путем введения некоторых парентеральных препаратов (в частности железа карбоксимальтозат и реже — железо-сахарозный комплекс) вызывает резкое повышение интактного ФРФ23, что, в свою очередь, приводит к тяжелой гипофосфатемии. Поэтому у пациентов с ADHR внутривенная инфузия вышеуказанных препаратов может спровоцировать еще более значимое ухудшение состояния. Механизм данного эффекта неясен, но, по-видимому, напрямую связан с углеводородной частью комплекса железа, которая влияет на степень расщепления ФРФ23 [26, 27]. Таким образом, для коррекции дефицита железа у пациентов с ADHR рекомендовано использовать именно таблетированные препараты.

Еще одним потенциальным вариантом лечения пациентов с ADHR является бурсумаб. Он представляет собой моноклональное антитело, которое связывает избыток ФРФ23, ингибирует его, тем самым снижая гиперфосфатурию. В 2018 г. препарат одобрен FDA для лечения детей с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом [28]. По данным исследований, бурсумаб более эффективен, чем стандартная терапия препаратами фосфора и витамина D. Снижая экскрецию фосфора с мочой, препарат нормализует уровень фосфора в крови и обеспечивает клинически значимые улучшения в виде снижения тяжести рахита у пациентов с X-сцепленной гипофосфатемией [29]. Однако до сих пор нет исследований по применению бурсумаба у пациентов с ADHR, что ограничивает его применение.

После установления стабильной дозы препаратов (фосфатов, витамина D, бурсумаба) рекомендовано проводить динамическое обследование с оценкой уровня сывороточного фосфора, кальция, креатинина и щелочной фосфатазы, а также кальция в суточной моче примерно каждые 3–4 месяца, уровень ПТГ — 1 раз в 6 месяцев и при наличии гиперкальциемии. Важно отметить, что сохранение гипофосфатемии натощак само по себе не является показанием для корректировки дозы препаратов, так как при оценке эффективности лечения необходимо учитывать не только лабораторные показатели, но и клиническую картину в виде улучшения общего самочувствия, уменьшения тяжести симптомов заболевания [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеомалация так же, как и остеопороз, имеет большое социально-экономическое значение в связи с повышением риска возникновения низкотравматических переломов и инвалидизации пациентов.

Своевременная диагностика важна для определения дальнейшей тактики ведения пациента, однако представляет трудности в связи с неспецифическим характером клинических симптомов, отсутствием рутинного определения уровня фосфора в крови и малой осведомленностью врачей об этом заболевании. В ряде случаев генетическое исследование необходимо для дифференциальной диагностики и исключения наследственных форм остеомалации. Это позволяет своевременно назначить медикаментозную терапию и значимо улучшить качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Новые технологии диагностики и дифференциальной диагностики первичного и вторичного остеопороза на фоне эндокринопатий и орфанных заболеваний скелета» № 124020700097-8.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи до публикации.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab.* 2015;33(5):467-473. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0698-7>
2. Vieth R. Weaker bones and white skin as adaptations to improve anthropological “fitness” for northern environments. *Osteoporos Int.* 2020;31(4):617-624. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05167-4>
3. Голоунина О.О., Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Остеомалация в практике эндокринолога: этиология, патогенез, дифференциальная диагностика с остеопорозом // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 23-31. [Golounina OO, Runova GE, Fadeyev VV. Osteomalacia in practice of endocrinologist: etiology, pathogenesis, differential diagnosis with osteoporosis. *Osteoporos Bone Dis.* 2020;22(2):23-31 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12117>
4. Biasucci G, Donini V, Cannalire G. Rickets Types and Treatment with Vitamin D and Analogues. *Nutrients.* 2024;16(3):1-15. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16030416>
5. Гронская С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ФРФ23-индуцированная остеомалация опухолевого генеза // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 56-66. [Gronskaya SA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Fgf23 Tumor Induced Osteomalacia. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2022;68(5):56-66 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13130>
6. Ackah SA, Imel EA. Approach to Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(1):209-220. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac488>
7. Gifre L, Peris P, Monegal, A. et al. Osteomalacia revisited: A report on 28 cases. *Clin Rheumatol.* 2011;30(5):639-645. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1587-z>
8. Heijboer AC, Cavalier E. The Measurement and Interpretation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Concentrations. *Calcif Tissue Int.* 2023;112(2):258-270. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00987-9>
9. Florenzano P, Cipriani C, Roszko KL, et al. Review Approach to patients with hypophosphatemia. *LANCET Diabetes Endocrinol.* 2020;8587(19). doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30426-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30426-7)
10. Rosenthal L. DEXA bone densitometry measurements in adults with X-linked hypophosphatemia. *Clin Nucl Med.* 1993;18(7):564-566. doi: <https://doi.org/10.1097/00003072-199307000-00004>
11. Von Falck C, Rodt T, Rosenthal H, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT for the detection of a mesenchymal tumor causing oncogenic osteomalacia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(5):1034. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0755-8>
12. Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232314896>
13. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int.* 2001;60(6):2079-2086. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00064.x>
14. Hui Q, Jin Z, Li X, et al. FGF family: From drug development to clinical application. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19071875>
15. Li X. The FGF metabolic axis. *Front Med.* 2019;13(5):511-530. doi: <https://doi.org/10.1007/s11684-019-0711-y>
16. Mameli C, Sangiorgio A, Colombo V, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets: A case report and review of the literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):4-13. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18168771>
17. Куликова К.С., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н. Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, обусловленный мутацией в гене FGF23, – первый клинический случай в России // *World Journal of Personalized Medicine.* — 2018. — Т. 2. — №1. — С 5-9. [Kulikova KS, Vasiliev EV, Petrov VM, Tiulpakov AN. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23 gene in child from Russia. *World Journal of Personalized Medicine.* 2018;2(1):5-9 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/pm9661>
18. Liu C, Zhao Z, Wang O, et al. Earlier Onset in Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets of R179 than R176 Mutations in Fibroblast Growth Factor 23: Report of 20 Chinese Cases and Review of the Literature. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(5):476-486. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00597-y>
19. Гронская С.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др.. Клинические проявления, принципы диагностики и лечения ФРФ23-секретирующих опухолей: результаты наблюдения 40 случаев // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 25-38. [Gronskaya SA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Clinical features, diagnostics and treatment of FGF23 secreting tumors: series of 40 clinical cases. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(5):25-38 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13221>
20. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014;3(1):R13-R30. doi: <https://doi.org/10.1530/ec-13-0103>
21. Zittermann A, Berthold HK, Pilz S. The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(6):980-987. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00725-0>
22. Tieder M, Blonder J, Strauss S, et al. Hyperoxaluria is not a cause of nephrocalcinosis in phosphate-treated patients with hereditary hypophosphatemic rickets. *Nephron.* 1993;64(4):526-531. doi: <https://doi.org/10.1159/000187395>
23. Carpenter TO, Mitnick MA, Ellison A, et al. Nocturnal hyperparathyroidism: A frequent feature of X-Linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):2-7. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.78.6.8200940>
24. Imel EA, Liu Z, Coffman M, et al. Oral Iron Replacement Normalizes Fibroblast Growth Factor 23 in Iron-Deficient Patients With Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets. *J Bone Miner Res.* 2020;35(2):231-238. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3878>
25. Imel EA, Hui SL, Econs MJ. FGF23 Concentrations Vary With Disease Status in Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets. 2007;22(4):520-526. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.070107>

26. Klein K, Asaad S, Econs M, Rubin JE. Severe FGF23-based hypophosphataemic osteomalacia due to ferric carboxymaltose administration. *BMJ Case Rep.* 2018;2018. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222851>
27. Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide. Another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone.* 2009;45(4):814-816. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.06.017>
28. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1987-1998. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1714641>
29. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10189):2416-2427. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сахнова Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Sakhnova, MD];** адрес: Россия, 111539, Москва, ул. Вешняковская, д. 23. [address: 23 Veshnyakovskaya street, 111539 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-5323>; eLibrary SPIN: 4777-7937; e-mail: katerisaa_29@mail.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com

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

Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [Igor S. Chugunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>; eLibrary SPIN: 1514-5005; e-mail: chugunovigor@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 02.07.2024. Одобрена к публикации: 10.09.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сахнова Е.Е., Пржиялковская Е.Г., Мамедова Е.О., Чугунов И.С. Клинический случай аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита вследствие мутации в гене *FGF23* у взрослого: трудности диагностики // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 17-24. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13178>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sakhnova EE, Przhiyalkovskaya EG, Mamedova EO, Chugunov IS. A case report of autosomal dominant hypophosphatemic rickets due to a mutation in the *FGF23* gene in an adult: diagnostic difficulties. *Osteoporosis and bone diseases.* 2024;27(4):17-24. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13178>

СЕМЕЙНАЯ ГИПОКАЛЬЦИУРИЧЕСКАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ: ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© А.С. Судницына*, А.И. Ляпунова, Л.А. Суплотова

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Тюмень, Россия

Гиперкальциемия — это синдром, подтвержденный лабораторно при повышении уровня кальция крови выше 2,55 ммоль/л. Ряд авторов утверждает, что наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются злокачественные новообразования, первичный гиперпаратиреоз (ПГТП), интоксикация витамином D, хроническая болезнь почек (ХБП). Одной из наиболее редких причин, которые следует учитывать у пациентов с впервые диагностированной гиперкальциемией, является синдром семейной гипокальциурической гиперкальциемии (СГГ). СГГ является генетическим аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся сниженным уровнем кальция мочи и повышенным уровнем кальция крови в сочетании с нормальным или превышающим референсные значения уровнем ПТГ. Представленный случай демонстрирует необходимость выполнения дифференциальной диагностики синдрома гиперкальциемии, важность расчета отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина, что в настоящее время является самым доступным методом и позволяет избежать необоснованного выполнения паратиреоидэктомии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкальциемия; семейная гипокальциурическая гиперкальциемия; гиперпаратиреоз; клинический случай.

FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA: CLINICAL CASE REPORT

© Anna S. Sudnitsyna*, Anastasia I. Lyapunova, Liudmila A. Suplotova

Tyumen state medical university, Tyumen, Russia

Hypercalcemia is a laboratory-confirmed syndrome with an increase in blood calcium levels above 2.55 mmol/l. A number of authors claim that the most common causes of hypercalcemia are malignant neoplasms, primary hyperparathyroidism (PHPT), vitamin D intoxication, and chronic kidney disease. One of the rarest causes to consider in patients with newly diagnosed hypercalcemia is familial hypocalciuric hypercalcemia syndrome (FHH). FHH is a genetic autosomal dominant disorder characterized by decreased urinary calcium levels and increased blood calcium levels in combination with normal or above-reference PTH levels. The presented case demonstrates the need to perform a differential diagnosis of hypercalcemia syndrome, the importance of calculating the ratio of renal calcium clearance to creatinine clearance, which is currently the most accessible method and allows one to avoid unjustified parathyroidectomy.

KEYWORDS: hypercalcemia; familial hypocalciuric hypercalcemia; hyperparathyroidism; case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперкальциемия — это синдром, подтвержденный лабораторно при повышении уровня кальция крови выше 2,55 ммоль/л [1]. В настоящее время, по данным скрининга уровня кальция в трех регионах России, проведенного ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, частота встречаемости гиперкальциемии составляет более 3% среди взрослого населения [2].

Наиболее частой причиной гиперкальциемии среди госпитализированных больных Вани С. и соавт. выделяют злокачественные новообразования, первичный гиперпаратиреоз (ПГТП), интоксикацию витамином D, хроническую болезнь почек (ХБП), распространенность которых составляет 49, 11, 8 и 5% соответственно [3]. Приведенные данные аналогичны результатам ранее опубликованных научных трудов. В большинстве исследований в качестве основных причин, приводящих к гиперкальциемии, авторы отмечают наличие онкологических заболеваний и ПГТП [4–7]. У подавляющего количества пациентов в России гиперкальциемия диагно-

стируется отсрочено, ввиду того, что кальций не является обязательным общетерапевтическим анализом крови [8]. Одной из наиболее редких, но достаточно важных причин, которые следует учитывать у пациентов с выявленной гиперкальциемией, является синдром семейной гипокальциурической гиперкальциемии (СГГ).

В данной статье представлен клинический случай диагностики СГГ у пациентки с длительной гиперкальциемией.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Т., 47 лет, госпитализирована в специализированное эндокринологическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ №1» г. Тюмень для дифференциальной диагностики гиперкальциемического синдрома. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, периодические тянущие боли в икроножных мышцах, повышенную потливость в ночное время, сухость во рту.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые было обнаружено повышение уровня общего кальция при

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

обследовании после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Пациентка самостоятельно прошла обследование и обратилась к эндокринологу в 2022 г. с результатами: кальций общий — 3,01 ммоль/л (2,15–2,50), паратгормон (ПТГ) — 150,5 пг/мл (15–65). При выполнении УЗИ околотитовидных желез (ОЩЖ) объемных образований в проекции ОЩЖ не выявлено. Проведена скintiграфия с ОФЭКТ-КТ, где определялись признаки образования правой верхней ОЩЖ (без указания размеров в медицинской документации). Проконсультирована хирургом, рекомендовано хирургическое лечение. В марте 2023 г. проведена паратиреоидэктомия верхней и нижней ОЩЖ справа. В послеоперационном периоде при контрольном исследовании определялись гиперкальциемия 2,7 ммоль/л (2,15–2,50) и повышенные значения ПТГ — 91 пг/мл (15–65). По данным морфологического обследования картина соответствовала узловому зобу, персистенции вилочковой железы. В мае 2023 г. выполнена повторная скintiграфия с ОФЭКТ-КТ — признаков очаговой патологии ОЩЖ не выявлено. При амбулаторном дообследовании: ПТГ — 10,4 пмоль/л (1,45–10,41), кальций общий — 3,04 ммоль/л (2,15–2,50), 25(ОН)витамин D — 18 нг/мл. В мае 2023 г. проходила обследование, результаты биохимических и гормональных анализов крови представлены в таблице 1. На основании данных двухэнергетической рентгеновской денситометрии данных за остеопороз не получено: в поясничном отделе позвоночника минеральная плотность — в пределах ожидаемых показателей для данной возрастной группы (Z-критерий = -1,6SD). В шейке бедренной кости минеральная плотность — в пределах ожидаемых показателей для данной возрастной группы (Z-критерий = -0,9SD).

В связи с невозможностью обнаружить аденому ОЩЖ выполнена ПЭТ-КТ, заключение: картина жиросохраняющего образования в паратрахеальной клетчатке

на границе шеи и средостения слева, с незначительно повышенной метаболической активностью 11С-холина (более вероятно, эктопированная доля вилочковой железы, менее вероятно — липоаденома эктопированной парашитовидной железы). Иных очагов повышенного метаболизма 11С-холина на уровне исследования не выявлено.

В связи с наличием образования при выполнении ПЭТ КТ, сохраняющейся гиперкальциемией 16.07.2023 г. пациентка повторно госпитализирована в хирургическое отделение для выполнения паратиреоидэктомии. Лабораторные показатели представлены в таблице 1.

После выполнения оперативного лечения произведено морфологическое исследование, где в представленном материале обнаружена вилочковая железа с сохранной гистологической структурой. Ткани ОЩЖ и аденомы ОЩЖ в доставленном материале отсутствовали.

Из анамнеза жизни известны следующие сопутствующие заболевания: дислипидемия, хронический гастродуоденит в стадии ремиссии, язва двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, миома матки, эндометриоз. Гинекологический анамнез: menses с 13 лет, регулярные, беременностей — 2, аборт — 1, роды — 1 (вес ребенка при рождении 4320 г). Аллергологический анамнез отрицателен. Аллергическая реакция на новокаин, анальгин, проявляющаяся развитием анафилактического шока.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Данные объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Слизистые чистые, кожные покровы физиологической окраски и влажности. Лимфоузлы интактные. Периферических отеков нет. Щитовидная железа не увеличена, мягко-эластической консистенции, безболезненная при пальпации, узловые образования не определяются.

Таблица 1. Результаты лабораторных обследований пациентки Т.

Параметры	Результат	Референсные значения
Обследования от мая 2023 г.		
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,32	0,9–1,2
Кальций, скорректированный по альбумину, ммоль/л	2,86	2,15–2,50
Кальций суточной мочи, ммоль/сут	2,94	1,7–5,3
ПТГ, пг/мл	51	15–65
25(ОН)витамин D, нмоль/л	41	75–250
Кортизол (утро), нмоль/л	303,5	138,0–690,0
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,993	0,4–4,0
Кальцитонин, пг/мл	<1,00	0,07–12,97
Фракционированные метанефрины мочи, мкг/сут	87	менее 90
Обследования от июля 2023 г. при проведении повторной паратиреоидэктомии		
Кальций общий (перед операцией), ммоль/л	2,9	2,15–2,5
ПТГ перед операцией, пг/мл	126	15–65
ПТГ через 15 мин после операции, пг/мл	81	15–65
Кальций общий (после операции), ммоль/л	3,07	2,15–2,5
Кальций ионизированный (после операции), ммоль/л	1,25	0,9–1,2

Сатурация: 98%. Форма грудной клетки нормостеническая, при пальпации безболезненная. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС — 68 уд/мин, пульс ритмичный. АД на правой руке: 110/75 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Язык влажный, зев без гиперемии. Живот не вздут, безболезненный, мягкий. Селезенка не пальпируется, печень по краю реберной дуги. Стул оформленный, мочеиспускание свободное.

В ходе лабораторного обследования при проведении дифференциальной диагностики гиперкальциемического синдрома исключен парапротеинемический гемобластоз — миеломная болезнь (иммуноглобулины А, М, G, свободные легкие цепи иммуноглобулинов лямбда и каппа, белковые фракции крови — в пределах референса). Суточная потеря белка в моче — 0,02 г/сут. На рентгенографии черепа убедительных рентген-признаков, характерных для миеломной болезни, не визуализировалось.

С целью поиска причины гиперкальциемии исключены злокачественные новообразования. Онкомаркеры СА 19-9, СА 15-3, СА 125, РЭА, АПФ — в пределах референсных значений.

При выполнении инструментальных исследований, по результатам ЭКГ: синусовая тахикардия 96 в минуту. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Нарушение процессов реполяризации передне-перегородочной области ЛЖ в виде незначительной элевации сегмента ST в отведениях V2–V3.

ЭХОКГ: уплотнение створок аортального клапана. Незначительная аортальная регургитация. Полости сердца не увеличены. Сократительная способность миокарда левого желудочка в покое удовлетворительная. Незначительное количество выпота в полости перикарда; нижняя полая вена: 1,7 см, на вдохе коллабирует более 50%; правый желудочек в м режиме: 2,8 см;

УЗИ ОМТ, УЗИ ОБП, УЗИ почек: без очаговой патологии.

По данным лабораторных и инструментальных исследований, были исключены основные причины гиперкальциемического синдрома. Дальнейшим этапом дифференциальной диагностики произведен расчет почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина. Данное соотношение составило менее 0,01, на основании чего заподозрена СГГ и при выписке рекомендован прием цинакальцета в дозировке 30 мг/сут, а также обследование кровных родственников на наличие гиперкальциемии. В сентябре 2023 г. пациентка проконсультирована эндокринологом в НИИЦ эндокринологии в формате телемедицинской консультации (ТМК): исходя из пред-

ставленных данных у пациентки нельзя исключить семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию, рекомендовано обследование кровных родственников пациентки и наблюдение показателей кальций-фосфорного обмена в динамике на фоне адекватного питьевого режима, ограничения кальций-содержащих продуктов в питании и продолжения приема цинакальцета в дозе 30 мг/сут с последующим контролем кальция, скорректированного на альбумин.

Повышенные уровни кальция общего и ПТГ обнаружены у сына, отца, брата и племянников пациентки (таблица 2).

На фоне приема цинакальцета пациенткой зарегистрированы следующие показатели: кальций общий — 2,76 ммоль/л (2,10–2,55), кальций, скорректированный по альбумину, — 2,7 ммоль/л, ПТГ — 15,9 пмоль/л (1,45–10,41) от 09.10.2023 г.

ОБСУЖДЕНИЕ

СГГ — это редкое аутосомно-доминантное заболевание с низкой экскрецией кальция с мочой и легкой гиперкальциемией, с нормальным или незначительно превышающим референсные значения уровнем ПТГ [9]. Оценка отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина является методом дифференциальной диагностики СГГ и ПГПТ, однако для подтверждения диагноза необходимо выполнение генетического исследования. По данным некоторых авторов, частота встречаемости СГГ составляет 74 на 100 000 населения [10]. Истинную распространенность СГГ среди населения оценить довольно сложно, поскольку длительное время у большей части пациентов заболевание протекает бессимптомно. Однако в зависимости от степени повышения уровня кальция крови, СГГ может сопровождаться такими симптомами, как полидипсия, полиурия, мышечная слабость, утомляемость, артралгия, а также диагностируются такие заболевания, как остеопороз, желчно- и мочекаменная болезнь, хронический панкреатит. При гиперкальциемии с выраженной симптоматикой может потребоваться коррекция уровня кальция.

СГГ — это наследственное заболевание, вызванное дефектом кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) в почках и околощитовидных железах (ОЩЖ). CaSR регулируют фосфорно-кальциевый обмен, поддерживая уровень ионизированного кальция в сыворотке крови в очень узком диапазоне (0,9–1,2 ммоль/л), главным

Таблица 2. Результаты обследований на наличие гиперкальциемического синдрома родственников пациентки

	Кальций общий, ммоль/л		ПТГ, пмоль/л	
	Показатель	Референсные значения	Показатель	Референсные значения
Пациентка	2,95	2,10–2,55	15,9	1,45–10,41
Сын	3,41	2,10–2,55	15,3	2,0–9,4
Отец	3,41	2,10 – 2,55	15,3	2,0–9,4
Брат	3,08	2,10–2,55	9,17	2,0–9,4
Племянник У. (15 лет)	3,20	2,10–2,55	8,89	2,32–9,28
Племянник Е. (5 лет)	3,16	2,20–2,70	7,44	1,72–6,68

Таблица 3. Биохимическое и гормональные показатели пациента К.

Параметры	Результаты	Референсные значения
Кальций общий, ммоль/л	3,27	2,152,5
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,46	0,9–1,2
ПТГ, пг/мл	81,79	15–65
Кальций мочи (суточный), ммоль/л	0,96	1,7–5,3
Фосфор, ммоль/л	0,73	1,45–1,78
Креатинин крови, мкмоль/л	85,3	44–88
Креатинин мочи (суточный), мкмоль/л	13236, 836	3450–22900
Клиренс кальция/креатинина	0,0019	>0,01

образом за счет контроля секреции ПТГ и реабсорбции кальция в почечных канальцах [11, 12]. В зависимости от вариаций последовательности генов выделяют 3 типа СГГ. Наиболее распространенным вариантом является СГГ 1-го типа, на его долю приходится более 65% всех случаев. Он вызван изменением последовательности гена CaSR на хромосоме 3, в настоящее время известно более 230 патогенных вариаций последовательностей. Степень потери функции рецептора и тяжесть гиперкальциемии определяется локализацией и изменением аминокислот в гене CaSR. СГГ 2 и 3 типа вызваны вариациями последовательностей генов GNA11 и AP2S1 соответственно, на хромосоме 19, что приводит к дисфункции пути передачи сигналов кальция через субъединицу G-белка [13]. Мутации гена GNA11, вызывающие СГГ 2 типа, распространены реже и встречаются у менее 1% людей, проходящих генетическое тестирование. СГГ 3 типа встречается в менее 10% случаев и чаще других ассоциируется с гиперкальциемией, гипермагниемией, гипофосфатемией и остеопорозом [14].

Обычно СГГ является доброкачественным заболеванием и у большей части пациентов не вызывает специфических осложнений. Уровни кальция сыворотки и ПТГ остаются стабильными на протяжении многих лет наблюдения. Важно отметить, что субтотальная паратиреоидэктомия не является методом лечения СГГ. В улучшении чувствительности CaSR к кальцию фармакологическую роль играют кальцимиметики, которые являются агонистами CaSR [15]. Обзоры научных работ показывают успехи лечения СГГ 1 типа цинакальцетом с нормализацией концентрации кальция в сыворотке [16, 17, 18]. Препарат усиливает чувствительность CaSR к внеклеточному кальцию в клетках ОЩЖ, тем самым снижая секрецию ПТГ. Также сообщается об успешном лечении цинакальцетом СГГ 2 и 3 типа [19, 20].

В представленном клиническом случае при выполнении дифференциальной диагностики гиперкальциемического синдрома на основании результатов лабораторного и инструментального обследования прежде всего были исключены миеломная болезнь, синдром МЭН, паранеопластическая гиперкальциемия. При дальнейшем дообследовании и получении отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина менее 0,01, была заподозрена СГГ, для подтверждения диагноза и выполнения генетического исследования пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В феврале 2024 г. пациентка госпитализирована в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена отдела ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с целью верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. Пациентке выполнено секвенирование по Сэнгеру, в гене CASR (NM_000388.4) в 4 экзоне выявлен вариант c.554G>A, p. (Arg185Gln) в гетерозиготном состоянии (rs104893689). Таким образом, *установлен заключительный диагноз: «Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия».*

При дообследовании ближайших родственников пациентки, в связи с выявленной гиперкальциемией у сына (пациент К.), проведено стационарное обследование в условиях детского отделения опухолей эндокринной системы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 3.

При выполнении УЗИ ЩЖ и ОЩЖ эхографических признаков структурной патологии щитовидной железы не выявлено, данных за наличие гиперплазии или аденомы ОЩЖ не получено. Пациенту К. выполнено секвенирование по Сэнгеру. В гене CASR (NM_000388.4) в 4 экзоне выявлен вариант c.554G>A p. (Arg185Gln) в гетерозиготном состоянии (rs104893689); патогенный. *Выставлен диагноз: «Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия. Микролитиаз обеих почек».*

Согласно результатам генетического исследования, у пациентки и ее сына выявлены нарушения последовательности генов CaSR, что соответствует СГГ 1 типа. По данным литературных источников, для СГГ наиболее часто характерна легкая, бессимптомная гиперкальциемия, но в представленном нами случае описаны эпизоды умеренной степени гиперкальциемии, что не соответствует общемировым сведениям. Вероятно, высокие значения кальция общего и ионизированного явились причиной диагностических ошибок на первых этапах ведения пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СГГ является генетическим аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся сниженным уровнем кальция мочи и повышенным уровнем кальция крови в сочетании с нормальным или превышающим референсные значения уровнем ПТГ. Представленный случай демонстрирует необходимость проведения

дифференциальной диагностики гиперкальциемического синдрома и подчеркивает важность расчета отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина. В настоящее время этот метод является наиболее доступным и позволяет избежать необоснованного выполнения паратиреоидэктомии. При подтверждении диагноза СГГ следует рекомендовать соответствующее обследование ближайшим родственникам пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Судницына А.С. — концепция, поиск литературы и написание текста; Ляпунова А.И. — концепция, поиск литературы и написание текста; Суплотова Л.А. — концепция, поиск литературы и написание текста.

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.

Благодарности. Благодарим сотрудников лаборатории общей, молекулярной и популяционной генетики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (зав. лабораторией д.б.н., доцент Попов Сергей Владимирович) за проведение генетических исследований.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н. Синдром гиперкальциемии: дифференциально-диагностический поиск и тактика лечения // *FOCUS Эндокринология*. — 2023. — Т. 4. — №1. — С. 66-77. [Demidova TYu, Lobanova KG, Korotkova TN. Hypercalcemia syndrome: differential diagnostic search and treatment tactics. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):66-77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-6>.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. — 1112 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo. 2-e izd. Moskva: GEOTAR-Media; 2021. — 1112 s. (In Russ.)]
3. Banu S, Batool S, Sattar S, Masood MQ. Malignant and Non-Malignant Causes of Hypercalcemia: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus*. 2021;13(6):e15845. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.15845>
4. Tonon CR, Silva TAAL, Pereira FWL, et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit*. 2022;28. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.935821>
5. Turner JJO. Hypercalcaemia - presentation and management. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(3):270-273. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-270>
6. Adam Z, Stary K, Kubinyi J, Zajickova K, Rehák Z, et al. Hypercalcemia, symptoms, differential diagnostics and treatment, or importance of calcium investigation. *Vnitr Lek*. 2016;62(5):370-83
7. Свиридонова М.А. Синдром гипокальциурической гиперкальциемии. Редкость ли? Два клинических случая в амбулаторной практике // М. А. Свиридонова // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — № 5. — С. 24-31. [Sviridonova MA. Syndrome of hypocalciuric hypercalcemia. Is it rare? Two clinical cases in an outpatient clinic. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):24-31. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13125>
8. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Krupinova JA, Voronkova IA, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
9. Zahedi M, Hizomi Arani R, Rafati M, Amouzegar A, Hadaegh F. Persistent hypercalcemia with similar familial Hypocalciuric hypercalcemia features: a case report and literature review. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):220. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00881-9>
10. English KA, Lines KE, Thakker RV. Genetics of hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Hormones (Athens)*. 2024;23(1):3-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00508-9>
11. Taki K, Kogai T, Sakumoto J, Namatame T, Hishinuma A. Familial hypocalciuric hypercalcemia with a de novo heterozygous mutation of calcium-sensing receptor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150016. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-15-0016>
12. Mullin BH, Pavlos NJ, Brown SJ, Walsh JP, McKellar RA, Wilson SG, Ward BK. Functional Assessment of Calcium-Sensing Receptor Variants Confirms Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. *J Endocr Soc*. 2022;6(5):bvac025. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bvac025>
13. Bletsis P, Metzger R, Nelson JA, Gasparini J, Alsayed M, Milas M. A Novel Missense CASR Gene Sequence Variation Resulting in Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. *AACE Clin Case Rep*. 2022;8(5):194-198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aace.2022.05.002>
14. Kerut S, Kovvuru KR, Yanes-Cardozo L, Garla VV. Familial hypocalciuric hypercalcaemia type 3: AP2S1 missense mutation. *BMJ Case Rep*. 2020;13(11):e236631. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236631>
15. Afzal M, Kathuria P. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024
16. Khadilkar KS, Jagtap V, Lila A, Bandgar T, Shah NS. Utility of cinacalcet in familial hypocalciuric hypercalcemia. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;21:362–363. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.202031>
17. Mayr BM, Schnabel D, Dörr H-G, Schöfl C. Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: Current treatment concepts. *Eur. J. Endocrinol*. 2016;174:R189–R208. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1028>
18. Rasmussen AQ, Jørgensen NR, Schwarz P. Clinical and biochemical outcomes of cinacalcet treatment of familial hypocalciuric hypercalcemia: A case series. *J. Med. Case Rep*. 2011;5:564. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-564>
19. Gorvin CM, Hannan FM, Cranston T, Valta H, Makitie O, Schalin-Jantti C, Thakker RV. Cinacalcet Rectifies Hypercalcemia in a Patient with Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 2 (FHH2) Caused by a Germline Loss-of-Function Gα11 Mutation. *J. Bone Miner. Res*. 2018;33:32–41. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3241>
20. Howles S, Hannan F, Babinsky V, Rogers A., Gorvin C, et al. Cinacalcet for Symptomatic Hypercalcemia Caused by AP2S1 Mutations. *N. Engl. J. Med*. 2016;374:1396–1398. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1511646>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Судницына Анна Сергеевна, к.м.н. [Anna S. Sudnitsyna, MD, PhD]; 625000, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54 [address: 54 Odesskaya street, 625000 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1932-1686>; eLibrary SPIN: 2347-6680; e-mail: dr.sudnitsyna@mail.ru

Ляпунова Анастасия Игоревна, клинический ординатор [Anastasia I. Lyapunova, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0110-5708>; eLibrary SPIN: 9077-3713; e-mail: dr_lyapunova@mail.ru
Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 30.07.2024. Одобрена к публикации: 06.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Судницына А.С., Ляпунова А.И., Суплотова Л.А. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия: представление клинического случая // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13177>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sudnitsyna AS, Lyapunova AI, Suplotova LA. Familial hypocalciuric hypercalciemia: clinical case report. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(4):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13177>

НОВАЯ ГЕТЕРОЗИГОТНАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *CDKN1B* У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 4 ТИПА



© А.С. Петросян*, Е.Е. Биби́к, Р.Х. Салимханов, Е.В. Ковалева, А.К. Еремкина, М.В. Уткина, Е.А. Трошина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (МЭН-4) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, возникающее в результате мутации в гене *CDKN1B*, кодирующем регулятор клеточного цикла p27. В связи с редкостью патологии к настоящему времени собрано небольшое количество клинических наблюдений за пациентами с мутациями *CDKN1B*, при этом наличие генотип-фенотипических корреляций остается дискуссионным и требует дополнительного уточнения. При МЭН-4 в патологический процесс вовлекаются те же органы, что и при МЭН-1, однако возраст манифестации и течение заболевания могут отличаться. Мы представляем описание клинического случая пациентки с МЭН-4 с ранее не описанной в литературе мутацией в гене *CDKN1B* со сдвигом рамки считывания, которая привела к развитию первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) с множественным поражением околощитовидных желез (ОЩЖ) и пролактин-секретирующей микроаденомы гипофиза. Первым компонентом заболевания, диагностированным в возрасте 37 лет, была пролактинома. Позднее была выявлена висцеральная форма ПГПТ с изолированным поражением почек. Пациентке проводилось специфическое лечение указанных патологий с достижением удовлетворительных результатов. При комплексном обследовании значимого поражения других органов выявлено не было. Ограниченное число наблюдений за пациентами с мутациями в гене *CDKN1B* в настоящее время не позволяет определить закономерности течения этого заболевания, в связи с чем подробное описание клинической картины при новой выявленной мутации вносит значимый вклад в изучение данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная эндокринная неоплазия; ингибитор циклин-зависимой киназы p27; гиперпаратиреоз; аденома гипофиза.

A NEW HETEROZYGOUS MUTATION IN THE *CDKN1B* GENE IN A PATIENT AFFECTED BY MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME TYPE 4

© Albina S. Petrosyan*, Ekaterina E. Bibik, Rustam H. Salimkhanov, Elena V. Kovaleva, Anna K. Eremkina, Marina V. Utkina, Ekaterina A. Troshina, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 4 (MEN-4) is a rare autosomal dominant disease caused by mutation in the *CDKN1B* gene encoding the cell cycle regulator p27. Currently, a small number of clinical cases of patients with this pathology are known. Patterns of genotype-phenotype correlations in patients with *CDKN1B* mutations remains controversial and requires additional clarification. MEN-4 affects the same organs as MEN-1, however, the age of manifestation and the course of the disease may differ. We present the clinical case of a patient with MEN-4 with a new frame shift mutation in the *CDKN1B* gene caused PHPT with multiple parathyroid gland pathology and prolactin-secreting pituitary microadenoma. The first component of the disease diagnosed at the age of 37 was prolactinoma. Later, a visceral form of PHPT with isolated kidney complication was revealed. The patient has got the necessary treatment of the identified pathologies with satisfactory results. During a comprehensive examination, the involvement of other endocrine organs was not revealed. The limited number of case reports of patients with mutations in the *CDKN1B* gene currently does not allow us to determine the patterns of this syndrome's course, and therefore a detailed description of the disease's clinical presentation in a patient with a newly identified mutation makes a significant contribution to the study of this pathology.

KEYWORDS: multiple endocrine neoplasia; cyclin-dependent kinase inhibitor p27; hyperparathyroidism; pituitary adenoma.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (МЭН-4) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, возникающее в результате герминативной мутации в гене *CDKN1B*, кодирующем регулятор клеточного цикла p27. Синдром МЭН-4 ассоциирован с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), аденомами гипофиза, нейроэндокринными нейроэндокринными опухолями (НЭО)

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поджелудочной железы и другими новообразованиями, являясь фенотипической копией синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1). В связи с редкостью патологии к настоящему времени собрано небольшое количество клинических наблюдений за пациентами с мутациями *CDKN1B*, при этом наличие генотип-фенотипических корреляций при МЭН-4 остается дискуссионным и требует дополнительного уточнения. На 2024 г. в литературе

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

описано лишь 65 пациентов с мутацией в гене, кодирующем p27. Среди них было обнаружено 28 различных вариантов *CDKN1B*, большинство из которых являлись миссенс-мутациями или мутациями сдвига рамки считывания [1].

Известно, что при МЭН-4 в патологический процесс вовлекаются те же органы, что и при МЭН-1, однако возраст манифестации и течение заболевания могут отличаться. Мутация в гене *CDKN1B* приводит к развитию ПГПТ в 75–90% случаев (чаще гистологически представленного солитарными аденомами околощитовидных желез (ОЩЖ)), в 40–44% диагностируются аденомы гипофиза, а в 19–25% — панкреато-дуоденальные НЭО. Реже у таких пациентов встречаются папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), новообразования надпочечников, тимуса [1, 2]. В описанных случаях первые проявления синдрома МЭН-4 возникали в среднем возрасте, чаще у женщин, чем у мужчин, а пик заболеваемости приходился на пятую декаду жизни [1].

Мы представляем описание клинического случая пациентки с МЭН-4 с ранее не описанной в литературе мутацией в гене *CDKN1B* со сдвигом рамки считывания, которая привела к развитию ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ и пролактин-секретирующей микроаденомы гипофиза.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка С., 57 лет, госпитализирована в отделение патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена (ОПОЩЖ и НМО) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в феврале 2023 г.

Из анамнеза известно, что около 20 лет назад, в возрасте 37 лет, впервые была диагностирована гиперпролактинемия до 3000 мМЕ/л (сведения об уровне биоактивного пролактина отсутствуют). Со слов пациентки, образований гипоталамо-гипофизарной области тогда выявлено не было. В течение двух лет проводилась те-

рапия агонистом дофаминовых рецепторов (бромокриптином) с достижением нормопролактинемии. В дальнейшем в ходе нерегулярного динамического контроля отмечалось повышение уровня общего пролактина до 1000 мМЕ/л, лечение не назначалось. Менопауза у пациентки наступила в 48 лет после гистеросальпинго-оварэктомии по поводу миомы матки крупных размеров. При подробном расспросе особенностей наследственного анамнеза не отмечено.

Впервые повышение концентрации паратгормона (ПТГ) крови до 84,21 пг/мл при гиперкальциемии по кальцию общему 2,72–2,9 ммоль/л, гиперкальциурии 12,8 ммоль/сут, дефиците 25(ОН)витамина D — 10,6 нг/мл было выявлено за 6 месяцев до госпитализации, пациентке рекомендован прием колекальциферола в дозе 4000 МЕ в сутки.

При поступлении в стационар женщина предъявляла жалобы на боли в коленных и тазобедренных суставах, общую слабость, утомляемость, бессонницу. При осмотре телосложение правильное, рост 180 см, вес 92 кг (ИМТ 28,4 кг/м²), видимых деформаций скелета не отмечалось. Указаний на перенесенные переломы в анамнезе не было. В ходе обследования у пациентки был подтвержден ПГПТ (табл. 1). В рамках скрининга осложнений заболевания выявлены эхографические признаки пиелокаликоектазии правой почки, двухстороннего нефромикролитиаза, по данным рентгеноденситометрии минеральная плотность костной ткани (МПК) по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника (L₁₋₄) составила -1,6 SD, в лучевой и бедренной костях соответствовала нормальным значениям: 0,0 SD (Radius 33%), -0,9 SD (Femur Neck) и -0,3 SD (Total Hip). По результатам рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции компрессионные переломы тел позвонков не обнаружены. При УЗИ органов шеи визуализированы образования четырех ОЩЖ в типичных местах (правая верхняя размерами 1,2х0,9х0,6 см, правая нижняя 1,7х1,3х0,8 см, левая верхняя 1,4х0,8х0,5 см,

Таблица 1. Показатели лабораторной диагностики пациентки С. за время наблюдения

Показатель	ПТГ, пг/мл (РИ 15–65)	Кальций общий, ммоль/л (РИ 2,15–2,55)	Кальций альбумин-скор- ректированный, ммоль/л (РИ 2,15–2,55)	Фосфор, ммоль/л (РИ 0,74–1,52)	Кальций суточной мочи, ммоль/сут (РИ 2,5–8,0)	рСКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	ТТГ, мЕд/л (РИ 0,25–3,50)	ИФР-1, нг/мл (РИ 17–238)	Пролактин общий, мЕд/л (РИ 69–340)
Дата									
Февраль 2023 г. (ЭНЦ)	56,6	-	2,65	-	16,8	-	-	-	796,6
Апрель 2023 г. (ЭНЦ), после ПТЭ	3,9	2,24	-	-	-	-	-	-	-
Декабрь 2023 г.	-	2,16	-	-	8,3	73	0,77	-	-
Март 2024 г.	8,5	-	2,26	1,06	-	-	1,85	-	914
Июль 2024 г. (ЭНЦ)	-	-	2,17	1,15	8,3	91	1,3	204,4	820,8

Примечание: ЭНЦ — Эндокринологический научный центр (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России), ПТГ — паратиреоидный гормон; ПТЭ — паратиреоидэктомия; РИ — референсный интервал; рСКФ по СКД-EPI — расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ТТГ — тиреотропный гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1. Выделенные цветом — исследования проведены в ЭНЦ.

левая нижняя 1,5x0,7x0,4 см). При этом, по результатам сцинтиграфии ОЩЖ (^{99m}Tc -Технетрил) с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ), накопление радиофармпрепарата наблюдалось только в проекции правой нижней ОЩЖ, что было расценено как снижение чувствительности исследования при полигланулярном поражении ОЩЖ.

В ходе госпитализации также подтверждено умеренное повышение уровня общего пролактина (феномен макропролактинемии исключен), рекомендованы повторное исследование сывороточной концентрации гормона с соблюдением правил сдачи анализа и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

С учетом множественного поражения ОЩЖ, гиперпролактинемии для исключения наследственной формы ПГПТ и определения оптимального объема хирургического лечения пациентке было проведено генетическое исследование с оценкой более 20 генов, мутации в которых ассоциированы с развитием ПГПТ. Секвенирование выполнялось на платформе Illumina NextSeq методом парно-концевого чтения (2x150 п.о.). Средняя глубина покрытия — 82x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x — 99%. По результатам молекулярно-генетического тестирования в 1 экзоне гена *CDKN1B* (NM 004064.5) обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr12:12718265 12718266insTC, с.426 427insTC) в гетерозиготном состоянии, приводящий к вставке двух нуклеотидов и сдвигу рамки считывания p.(Gly143SerfsTer3) (рис. 1).

В апреле 2023 г. проведено хирургическое удаление трех и резекция левой верхней ОЩЖ, при гистологическом исследовании подтверждены множественные аденомы. При интраоперационном контроле отмечено снижение сывороточной концентрации ПТГ с 70,5 пг/мл до 17,4 пг/мл через 15 минут после удаления ОЩЖ, что свидетельствовало о радикальности хирургического лечения. В послеоперационном периоде в связи с развитием гипопаратиреоза и проявлениями гипокальциемии (табл. 1) была назначена терапия карбонатом кальция 3000 мг/сут и альфакальцитолом 2 мкг/сут.

При последующем наблюдении у пациентки был диагностирован хронический гипопаратиреоз. Амбулаторно проводился динамический лабораторный контроль показателей кальций-фосфорного обмена с коррекцией медикаментозной терапии при необходимости (табл. 1).

Повторная госпитализация в ОПОЩЖ и НМО спустя 1,5 года после хирургического лечения ПГПТ. Пациентка отметила регресс суставных болей, появление судорог мышц голеней, периодического онемения пальцев рук, сохранялись общая слабость, бессонница. На фоне терапии альфакальцитолом 1 мкг утром и 1 мкг вечером, кальция карбонатом 1000 мг утром и 1000 мг вечером, магния глицинатом 200 мг на ночь была подтверждена субкомпенсация хронического послеоперационного гипопаратиреоза: выявлены целевые значения кальциемии по альбумин-скорректированному кальцию, нормофосфатемия, нормомагниемия — 0,87 ммоль/л, 25(ОН)витамин D — 103,2 нг/мл, гиперкальциурия по результатам суточного анализа мочи (табл. 1). Также

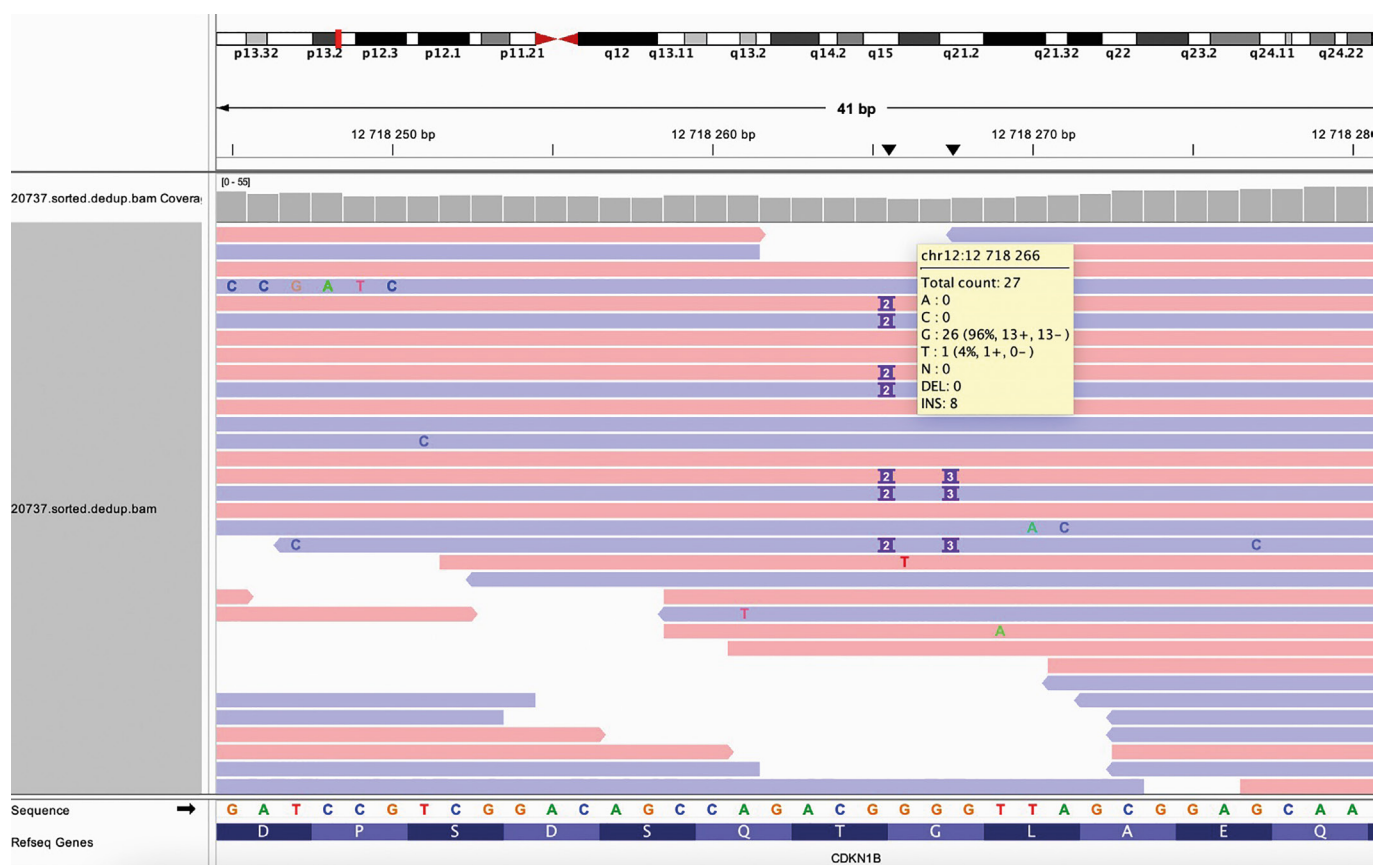


Рисунок 1. Результаты генетического исследования пациентки С.

Примечание. Массовое параллельное секвенирование (МПС, NGS) выполнено на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x150 п.о.). Средняя глубина покрытия — 82x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x — 99%.

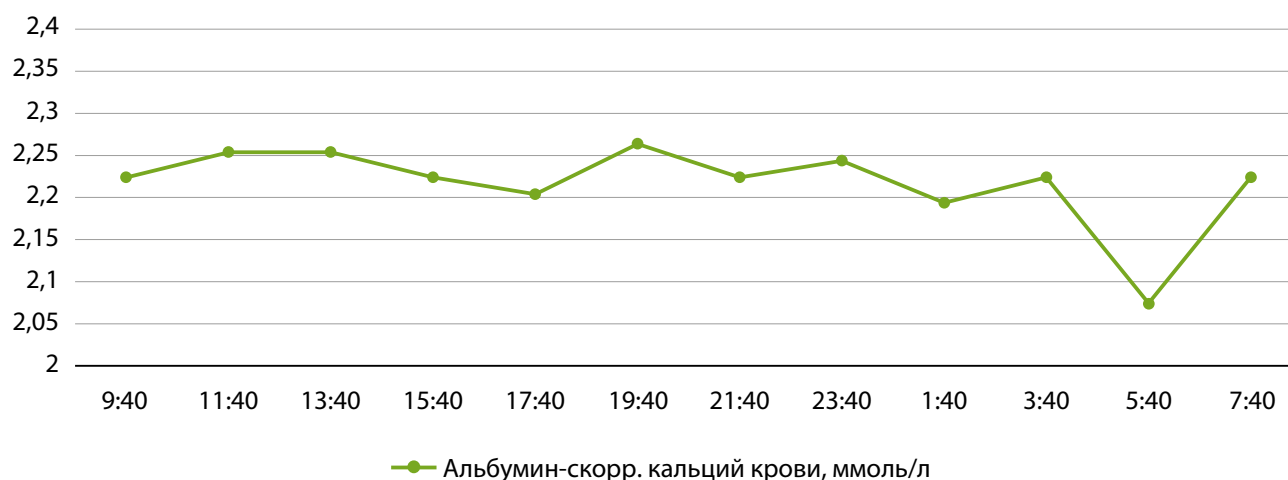


Рисунок 2. Суточный профиль кальциемии у пациентки С.

из анамнеза было известно, что за месяц до поступления в стационар у пациентки произошел приступ почечной колики.

Для поиска причин субкомпенсации гипопаратиреоза в стационаре был выполнен анализ суточного профиля кальциемии (12 измерений альбумин-скорректированного кальция с интервалом забора крови в 2 часа). Учитывая верхнецелевые показатели кальциемии (рис. 2) и гиперкальциурию, были снижены дозы препаратов кальция (до 1500 мг/сут) и витамина D (до 1,5 мкг/сут).

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) определялись признаки левостороннего нефромикролитиаза, мелких кист почек (Bosniak I, II). Сывороточная концентрация маркеров костного ремоделирования соответствовала низко-нормальным значениям: остеокальцин крови — 11,1 нг/мл (15,0–46,0), щелочная фосфатаза — 62,0 Ед/л (40,0–150,0) и С-концевой телопептид коллагена I типа — 0,3 нг/мл (0,30–1,10). МПК по Т-критерию находилась в пределах нормальных значений, выявлена значимая положительная динамика в позвоночнике -0,7 SD (с 2023 г. +10,6%), в шейке -0,7 SD и бедре в целом -0,4 SD соответственно (без динамики с 2023 г.). По данным рентгенографии позвоночника в боковой проекции, признаков компрессионных переломов выявлено не было.

В рамках скрининга других потенциальных компонентов МЭН-4 были оценены функция аденогипофиза (общий пролактин — 820,8 мЕд/л (69–340), феномен макропролактинемии исключен, ИФР-1 — 204,4 нг/мл (17–238), ТТГ — 1,27 мЕд/л (0,25–3,50), кортизол в суточной моче — 242,9 нмоль/сут (100–329)) и маркеры нейроэндокринных новообразований (хромогранин А — 3,8 нмоль/л (0,0–3,0), гастрин — 90,7 пг/мл (13–115)). Таким образом, за исключением умеренной гиперпролактинемии, других значимых отклонений параметров не выявлено. При МРТ гипофиза с контрастным усилением визуализирована эндосellarная микроаденома размером 8х5 мм. С учетом наступления менопаузы, отсутствия клинических проявлений гиперпролактинемии и малых размеров аденомы терапия агонистами дофамина не назначалась, рекомендован лабораторный и инструментальный контроль. По результатам МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным

усилением диагностированы участки консолидации паренхимы легких от 3 до 14 мм в сочетании с фиброзными тяжами, не исключающие перенесенное инфекционное поражение, кальцинаты молочных желез и узелковая гиперплазия надпочечников. Пациентке был рекомендован инструментальный динамический МРТ- и МСКТ-контроль, консультация врача-пульмонолога, проведение маммографии, а также генетическое тестирование кровных родственников на предмет мутации в гене *CDKN1B*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках разговора о синдроме МЭН-4 нельзя не упомянуть МЭН-1, ведь изначально именно отсутствие классического генетического паттерна при наличии уже привычной клинической картины полигландулярного поражения ОЩЖ послужили отправной точкой для поиска новых возможных причин заболевания. Причиной развития синдрома МЭН 1 типа является патогенная мутация в гене — супрессоре опухолей *MEN1*, расположенном на хромосоме 11q13 и кодирующем менин — белок, контролирующий процессы транскрипции, деления и пролиферации клетки [3]. Классическими проявлениями синдрома МЭН-1 считаются ПГПТ (90%), НЭН ЖКТ и поджелудочной железы (30–70%), аденомы гипофиза (30–40%), реже — карциноидные опухоли, образования надпочечников, щитовидной железы, липомы, менингиомы, коллагеномы [3, 4].

Заболевания, клинически соответствующие МЭН-1, но возникающие по другой причине, принято называть фенокопиями [5]. Ранее сообщалось, что около 5–25% пациентов с клиникой МЭН-1 не имеют патогенной мутации в кодирующей области гена менина [4]. Мутации в гене *MEN1* обнаруживаются в среднем в 70–90% случаев семейных форм синдрома МЭН-1, в то время как при спорадических случаях эта частота значительно ниже [4]. Недавнее исследование, проведенное с участием 189 венгерских больных с типичным фенотипом МЭН-1, описало высокую распространенность фенокопий среди пациентов с неотягощенным семейным анамнезом — 74% (77/104) [6]. Причиной «невывявления» дефекта в гене *MEN1* могут быть точечные мутации или делеции в некодирующих областях гена, которые не описаны на сегодняшний день [7].

Синдром МЭН-4 (OMIM #610755) впервые был описан в 2002 г. A. Fritz и соавт. как «МЭН-подобное» аутосомно-рецессивное заболевание у крыс. В течение первого года жизни у животных развивалась клиническая картина, сходная с проявлениями синдромов МЭН-1 и МЭН-2 при отсутствии мутаций в генах *MEN1* и *RET* [8]. В 2006 г. N. Pellegata и соавт. описали мутацию гена ингибитора циклин-зависимой киназы 1В (*CDKN1B*) у крыс и человека с множественными поражениями эндокринных желез. Заболевание было названо синдромом МЭН-Х [9]. В ходе заседания рабочей группы по изучению МЭН-синдромов в 2008 г. в г. Дельфы (Греция) МЭН-Х был переименован в МЭН-4 [10]. Среди *MEN1*-негативных вариантов мутации гена *CDKN1B*, приводящие к развитию синдрома МЭН-4, встречаются в 3% случаев [3].

Имеется две группы циклин-зависимых киназ: белки семейств p21 (CIP/KIP) и INK4 (блокируют отдельные циклин-зависимые киназы Cdk4 и Cdk6), члены которых внутри семейств обладают похожими структурными свойствами. Семейство ингибиторов p21 включает в себя три белка: p21, p27 и p57. Ген *CDKN1B* расположен на 12 хромосоме (12p13.1) и кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы p27 (Kip1). Белок p27 участвует в регуляции пролиферативной активности клетки, блокируя каталитическую активность циклин-зависимых киназ D и E и, тем самым задерживая клеточный цикл в фазе G1. При мутации гена *CDKN1B* нарушается антимитогенная функция p27 и его возможность связываться с циклин-зависимыми киназами, регулирующими G1/S-переход [11]. Именно этот механизм лежит в основе патогенеза синдрома МЭН-4. У человека данное заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, что было неоднократно подтверждено в ходе генетического обследования семей с МЭН-1-подобными проявлениями [9, 2]. В отличие от белков семейства p21, ингибиторы INK4 более специфичны. В эту группу входят четыре белка: p15INK4B, p16INK4A, p18INK4C и p19INK4D. Ингибиторы семейства INK4 функционируют во время фазы G1 клеточного цикла, подавляя активность киназы CDK4, однако второй белковый продукт гена INK4A — p19ARF взаимодействует с регуляторным фактором MDM2 белка p53 и инактивирует этот фактор. Это сопровождается увеличением стабильности белка p53 и остановкой клеточного цикла [12].

Фенотипическая схожесть синдромов МЭН-1 и МЭН-4 объясняется общими путями онкогенеза. Как было сказано ранее, ингибиторы циклин-зависимой киназы служат важными регуляторами роста клеток. В исследованиях D. Franklin и соавт. было продемонстрировано, что одновременная потеря функций p27 и p18 у мышей приводит к возникновению фенотипа, сходного с синдромом МЭН-1 [13, 14]. Предполагается существование эпигенетических механизмов, посредством которых менин регулирует экспрессию регуляторов пролиферации эндокринных клеток (например, путем метилирования гистона H3 Lys-4 в p27 и p18) [15]. Также в ходе исследований *in vivo* было показано, что изолированная потеря p27 или p18 приводила к более позднему возникновению новообразований, тогда как одновременное их выключение способствовало быстрому и агрессивному туморогенезу [13, 14], что в целом может объяснять особенности МЭН-1 и МЭН-4.

Клиническое течение синдромов МЭН, а именно возраст манифестации заболевания, последовательность проявления тех или иных компонентов синдрома, их фенотипическая пенетрантность, агрессивность опухолевого роста могут служить дополнительными ориентирами для направления пациентов на генетическое исследование. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, для фенотипов МЭН-1 характерны более поздний срок манифестации заболевания, относительно мягкое течение и большая продолжительность жизни [16].

Число наблюдений за пациентами с синдромом МЭН-4 пока весьма ограничено, а клиническое значение тех или иных вариантов мутации *CDKN1B* остается не до конца ясным. На 2023 г. было идентифицировано 28 различных патогенных вариантов *CDKN1B* [1]. Большинство из них были миссенс-мутациями (45%) и мутациями со сдвигом рамки считывания (34%), в 12% были обнаружены нонсенс-мутации, а в 9% небольшие делеции.

У нашей пациентки была обнаружена ранее не описанная в литературе мутация *CDKN1B* (HG38, chr12:12718265 12718266insTC, c.426 427insTC) в гетерозиготном состоянии, приводящая к вставке двух нуклеотидов и сдвигу рамки считывания p.(Gly143SerfsTer3). Манифестация заболевания пришлась на возраст 37 лет, когда впервые была выявлена гиперпролактинемия, вероятно, опухолевого генеза, с достижением ремиссии на фоне приема агонистов D2-рецепторов. Позже, в постменопаузе, диагностирован ПГПТ с вовлечением всех четырех ОЩЖ, осложненный изолированным поражением почек.

После подтверждения наследственного характера патологии проводилось обследование с целью верификации типичных проявлений МЭН-4, в ходе которого подтверждена микроаденома гипофиза (умеренное повышение пролактина до 1000 мМЕ/л в постменопаузе требует динамического наблюдения), узелковая гиперплазия обоих надпочечников. Данных за наличие НЭО ЖКТ, а также новообразований других локализаций получено не было.

Крайне малое число наблюдений за пациентами с мутациями в гене *CDKN1B* затрудняет определение закономерностей и характера течения этого заболевания. На 2024 г. наиболее обширное исследование с изучением корреляции генотип-фенотип у 65 пациентов с верифицированным синдромом МЭН-4 было проведено Singeisen и соавт. [1]. По их наблюдениям, МЭН-4 чаще диагностируется у женщин в постменопаузе, средний возраст манифестации — около 50 лет. Однако стоит отметить случаи очень раннего начала заболевания у 5-летней девочки с соматотропиномой [17] и 15-летнего мальчика с ПГПТ с мутацией *CDKN1B* [18]. Molatore и соавт. предполагают, что возраст манифестации зависит от конкретной мутации гена *CDKN1B*, влияющей на функцию p27 [19].

Наиболее распространенным проявлением МЭН-4 (как и МЭН-1) остается ПГПТ, представленный аденомами ОЩЖ (~80% случаев), которые, в отличие от МЭН-1, лишь в 14% случаев являются множественными, а в 6% имеют рецидивирующий характер [1]. Указанные особенности ПГПТ при МЭН-4 в большинстве случаев позволяют проводить селективную паратиреоидэктомию

в отличие от расширенного объема операции у пациентов с мутацией *MEN1* с ревизией органов шеи. Следующим по распространенности компонентом МЭН-4 считаются аденомы гипофиза (44%). Функциональная активность образований аналогична таковым при МЭН-1: чаще всего выявляются пролактин-продуцирующие, затем сомато-, кортико- и гонадотропиномы, а также гормонально-неактивные аденомы гипофиза [20]. Микроаденомы при МЭН-4 встречаются в два раза чаще, чем макроаденомы, однако агрессивность течения этих образований и оптимальные подходы к лечению требуют дополнительной оценки. НЭО ЖКТ были выявлены лишь у 19% пациентов, в четырех из девяти случаев были обнаружены их отдаленные метастазы. ПРЩЖ описан у четырех описанных пациентов, что составило 8%. Все они были женщинами в возрасте старше 50 лет. В ¾ случаев ПРЩЖ имел мультифокальный рост, в 1 случае данные о характере роста опухоли не представлены. Информации об отдаленных результатах хирургического лечения и эффективности радиойодтерапии у этих пациенток нет. Не исключено, что наличие ПРЩЖ в данных случаях может быть связано с распространенностью заболевания в общей популяции и не быть следствием мутации в гене циклин-зависимой киназы. У трех пациентов (6,25%) с МЭН-4 были обнаружены опухоли коры надпочечников, которые были как гормонально-неактивными, так и кортизол-продуцирующими. Стоит отметить, что при синдроме МЭН-1 образования коры надпочечников имеют довольно широкую распространенность, более высокий риск злокачественного поражения и формирования АКТГ-независимой продукции кортизола по сравнению со спорадическими случаями, что требует более тщательного обследования этой когорты пациентов [21]. Эти данные нельзя однозначно экстраполировать на пациентов с МЭН-4, но, без сомнений, образования коры надпочечников при данном синдроме также требуют особой настороженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром МЭН-4 крайне редко является наследственной причиной ПГПТ, а манифестация в среднем возрасте значительно затрудняет его диагностику, несмотря на наличие других эндокринопатий. При заболевании, ассоциированном с мутацией *CDKN1B*, могут формироваться как солитарные новообразования, так и полигланулярное поражение ОЦЖ. В отличие от синдрома МЭН-1, при МЭН-4-ассоциированном ПГПТ отмечено меньшее число рецидивов. Тем не менее небольшое число наблюдений за пациентами с мутациями в гене *CDKN1B* в настоящее время не позволяет определить закономерности течения этого заболевания, в связи с чем подробное описание клинической картины заболевания при новой выявленной мутации вносит значимый вклад в изучение данной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья опубликована в рамках выполнения государственного задания НИР 123021300096-3 «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых, определяемые методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях» (2023–2025 гг.).

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

Участие авторов. Все указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи согласно международным критериям авторства.

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 добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Singeisen H, Melanie Renzulli M, Pavlicek V, et al. Multiple endocrine neoplasia type 4: a new member of the MEN family. *Endocr Connect*. 2022;12(2). doi: <https://doi.org/10.1530/ec-22-0411>
2. Frederiksen A, Rossing M, Hermann P, Ejerdsted C, Thakker RV, Frost M. Clinical Features of Multiple Endocrine Neoplasia Type 4: Novel Pathogenic Variant and Review of Published Cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00082>
3. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.002>
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
5. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Пржиялковская Е.Г., Васильев Е.В., и др. Фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа: роль генов, ассоциированных с развитием аденом гипофиза // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 4-10. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Pigarova EA, et al. Phenocopies of multiple endocrine neoplasia type 1: Role of the genes, associated with the development of pituitary adenomas. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2016;62(4). (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20166244-10>
6. Kövesdi A, Tóth M, Butz H, et al. True MEN1 or phenocopy? Evidence for geno-phenotypic correlations in MEN1 syndrome. *Endocrine*. 2019;65(2). doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01932-x>
7. Мамедова Е.О., Димитрова Д.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Роль некодирующих РНК в патогенезе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 4-12. [Mamedova EO, Dimitrova DA, Belaya ZE, Melnichenko GA. The role of non-coding RNAs in the pathogenesis of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(2). (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12413>
8. Fritz A, Walch A, Piotrowska K, et al. Recessive transmission of a multiple endocrine neoplasia syndrome in the rat. *Cancer Res*. 2002;62(11)
9. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(42). doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0603877103>
10. Alevizaki M, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasias: advances and challenges for the future. *J Intern Med*. 2009;266(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02108.x>
11. Seabrook A, Wijewardene A, De Sousa S, et al. MEN4, the MEN1 Mimicker: A Case Series of Three Phenotypically Heterogenous Patients With Unique CDKN1B Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8). doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac162>
12. Doi M, Hirayama J, Sassone-Corsi P. Circadian Regulator CLOCK Is a Histone Acetyltransferase. *Cell*. 2006;125(3). doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.033>

13. Franklin DS, Godfrey VL, Lee H, et al. CDK inhibitors p18(INK4c) and p27(Kip1) mediate two separate pathways to collaboratively suppress pituitary tumorigenesis. *Genes Dev.* 1998;12(18). doi: <https://doi.org/10.1101/gad.12.18.2899>
14. Franklin DS, Godfrey VL, O'Brien DA, Deng C, Xiong Y. Functional Collaboration between Different Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors Suppresses Tumor Growth with Distinct Tissue Specificity. *Mol Cell Biol.* 2000;20(16). doi: <https://doi.org/10.1128/mcb.20.16.6147-6158.2000>
15. Karnik SK, Hughes CM, Gu X, et al. Menin regulates pancreatic islet growth by promoting histone methylation and expression of genes encoding p27Kip1 and p18INK4c. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(41). doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0503484102>
16. de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CRC, et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016;14(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0708-1>
17. Sambugaro S, Di Ruvo M, Ambrosio MR, et al. Early onset acromegaly associated with a novel deletion in CDKN1B 5'UTR region. *Endocrine.* 2015;49(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0540-y>
18. Elston MS, Meyer-Rochow GY, Dray M, Swarbrick M, Conaglen JV. Early Onset Primary Hyperparathyroidism Associated with a Novel Germline Mutation in CDKN1B. *Case Rep Endocrinol.* 2015;2015. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/510985>
19. Molatore S, Marinoni I, Lee M, et al. A novel germline CDKN1B mutation causing multiple endocrine tumors: Clinical, genetic and functional characterization. *Hum Mutat.* 2010;31(11). doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21354>
20. Трухина Д.А., Мамедова Е.О., Лапшина А.М., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е. Морфологические характеристики аденом гипофиза в рамках фенокопий синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Проблемы Эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 50-58. [Trukhina DA, Mamedova EO, Lapshina AM, Vasilyev E.V., Tiulpakov AN, Belaya ZE. Morphological characteristics of pituitary adenomas in the phenocopy of multiple endocrine neoplasia type 1. *Probl Endocrinol (Mosk).* 2021;67(6). (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/probl12815>
21. Simonds WF. Expressions of Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1183297>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Петросян Альбина Сергеевна [Albina S. Petrosyan];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9194-1302>; Researcher ID: LKJ-8311-2024; Scopus Author ID: 58492904500; eLibrary SPIN: 6993-3801; e-mail: Albinessa_p@mail.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; Researcher ID: AAY-3052-2020; Scopus Author ID: 57195679482; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Салимханов Рустам Халилович [Rustam H. Salimkhanov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>; Scopus Author ID: 57930716000; eLibrary SPIN: 3988-3140; e-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com

Ковалева Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; Researcher ID: T-7397-2019; Scopus Author ID: 928432; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; Researcher ID: R-8848-2019; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Уткина Марина Валерьевна, к.б.н. [Marina V. Utkina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8144-4188>; Scopus Author ID: 57191571945; eLibrary SPIN: 7478-1394; e-mail: mv.utkina@ya.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 11.10.2024. Одобрена к публикации: 01.11.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Петросян А.С., Бибик Е.Е., Салимханов Р.Х., Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Уткина М.В., Трошина Е.А., Мокрышева Н.Г. Новая гетерозиготная мутация в гене *CDKN1B* у пациентки с синдромом множественных эндокринных неоплазий 4 типа // *Остеопороз и остеопатии.* — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 31-37. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13183>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petrosyan AS, Bibik EE, Salimkhanov RH, Kovaleva EV, Eremkina AK, Utkina MV, Troshina EA, Mokrysheva NG. A new heterozygous mutation in the *CDKN1B* gene in a patient affected by multiple endocrine neoplasia syndrome type 4. *Osteoporosis and bone diseases.* 2024;27(4):31-37. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13183>

