

## СИНДРОМ ГИПОКАЛЬЦИУРИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ. РЕДКОСТЬ ЛИ? ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ



© М.А. Свиридонова

Общество с ограниченной ответственностью «Огни Олимпа», Москва, Россия

Синдром гипокальциурической гиперкальциемии (Familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) является наследственным заболеванием, в основе которого лежит дисфункция кальций-чувствительного рецептора или ассоциированных с ним белковых комплексов. По последним данным, распространенность этого состояния может быть сопоставимой с частотой первичного гиперпаратиреоза. Клинические проявления FHH, как правило, отсутствуют, но в ряде случаев могут отмечаться классические симптомы гиперкальциемии. Своевременная дифференциальная диагностика FHH позволяет избежать дорогостоящего инструментального обследования, а также необоснованного хирургического лечения. Представленные в данной публикации клинические случаи демонстрируют неоправданные сложности в этом вопросе и необходимость повышения информированности врачей о синдроме семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** семейная гипокальциурическая гиперкальциемия; кальций-чувствительный рецептор; CASR; первичный гиперпаратиреоз.

### SYNDROME OF HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA. IS IT RARE? TWO CLINICAL CASES IN AN OUTPATIENT CLINIC

© Marina A. Sviridonova

LLC "Ogni Olimpa", Moscow, Russia

Hypocalciuric hypercalcemia syndrome (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) is an inherited condition based on dysfunction of the calcium receptor or its associated partner proteins. Recent evidence suggests that the prevalence of this condition may be comparable to that of primary hyperparathyroidism. Clinical manifestations of FHH are usually absent; however the classic symptoms of hypercalcemia may be present in some cases. Timely differential diagnosis of FHH avoids unnecessary and expensive instrumental examination, as well as ineffective treatment. The clinical cases presented in this publication demonstrate the unjustified difficulties in this issue and the necessity to raise the awareness of physicians about the familial hypocalciuric hypercalcemia.

**KEYWORDS:** familial hypocalciuric hypercalcemia; calcium-sensitive receptor; CASR; primary hyperparathyroidism.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время гиперкальциемия является распространенной лабораторной находкой, частота которой среди взрослого населения составляет около 3% [1]. В структуре причин гиперкальциемии на первом месте располагается первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). По эпидемиологическим данным, распространенность ПГПТ находится в пределах 34–120 случаев на 100 000 женщин и 13–36 случаев на 100 000 мужчин [2].

На втором месте среди причин повышения кальция крови предположительно находятся онкологические заболевания. Паранеопластическая гиперкальциемия может быть обусловлена как метастатическим поражением скелета, так и костной резорбцией под влиянием ПТГ-подобного пептида, который продуцируют некоторые опухоли. Кроме того, при ряде гемобластозов (миеломной болезни, лимфомах, лимфогранулематозе, лейкозах) усиливается образование активных форм витамина D из-за присутствия в опухолевых клетках 1-альфа-гидроксилазы. Высокие концентрации активных метаболитов витамина D также стимулируют резорбцию кост-

ной ткани и всасывание кальция в кишечнике, приводя к гиперкальциемии [1].

Одной из редких причин повышения кальция в крови считается синдром семейной гипокальциурической гиперкальциемии (Familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH). Впервые этот синдром был описан в 1972 г. и считался наследуемым по аутосомно-доминантному механизму [3, 4]. Однако в последнее время появились данные и о рецессивном типе наследования [5].

В основе развития FHH лежит генетический дефект, приводящий к нарушению функции кальций-чувствительного рецептора (CaSR), в результате которого редуцируется секреция паратгормона (ПТГ), повышается уровень кальция крови, но не происходит усиления экскреции кальция с мочой [6].

В большинстве случаев FHH протекает бессимптомно и сопровождается невыраженными клиническими проявлениями. Но своевременная дифференциальная диагностика этого состояния является краеугольным камнем в определении дальнейшей лечебной тактики. В отличие от ПГПТ, хирургическое лечение при FHH не купирует гиперкальциемию и лишено какого-либо смысла [7, 8].



Из-за преимущественно субклинического характера нарушений, возникающих при ФНН, говорить о его реальной распространенности до настоящего времени достаточно сложно [9].

Однако, согласно недавнему исследованию, частота выявления мутаций в гене *CaSR*, соответствующих синдрому ФНН, в когорте из 51 289 лиц составила 74,1 на 100 000 [9]. Эта цифра вполне сопоставима со скорректированной по возрасту распространенностью ПГПТ (48 на 100 000 для мужчин и 120 на 100 000 для женщин) [10].

### РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Внеклеточный кальций является универсальным регулятором многих жизненно важных процессов, в том числе нервно-мышечной передачи, свертывания крови и минерализации костной ткани. Внутриклеточный кальций в первую очередь необходим для работы мышечной ткани и секреции гормонов [11]. Для бесперебойного обеспечения этих процессов кальцием в организме сформирована система поддержания его постоянных концентраций как во внутриклеточном, так и внеклеточном пространствах [12].

Эта система состоит из пяти основных компонентов (рис. 1):

- 1 — паращитовидные железы, являющиеся детекторами уровня кальция в крови и источниками ПТГ;
- 2 — ПТГ и 1,25-дигидроксивитамин  $D_3$  (кальцитриол), которые опосредуют взаимодействия между паращитовидными железами, костной тканью, почками и кишечником;
- 3 — костная ткань, которая представляет собой основной резервуар кальция в организме и является буфером для краткосрочных изменений его концентраций;
- 4 — почки, которые обеспечивают перемещение кальция между внешней средой и внеклеточной жидкостью, а также являются местом образования активной формы витамина D (кальцитриола);
- 5 — кишечник, который обеспечивает поступление кальция в организм из пищи.

При снижении уровня кальция в сыворотке крови из паращитовидных желез высвобождается ПТГ, приводящий к следующим изменениям:

- усилению резорбции костной ткани;
- повышению реабсорбции кальция в почках;
- образованию в почках активной формы витамина D (кальцитриола), способствующей всасыванию кальция из кишечника [12].

Кроме того, низкие концентрации кальция в сыворотке крови стимулируют его реабсорбцию в почках, независимо от эффектов ПТГ [13, 14].

Все вышеперечисленные процессы приводят к повышению кальция в крови и по механизму отрицательной обратной связи, наряду с кальцитриолом, подавляют секрецию ПТГ [12].

### СТРОЕНИЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ КАЛЬЦИЙ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА

Кальций-чувствительный рецептор (*CaSR*) человека представляет собой димерный белок, расположенный на клеточной мембране. Он относится к суперсемейству G-протеин-связанных рецепторов и состоит из 1078 аминокислот [15]. Максимальная экспрессия *CaSR* отмечается в паращитовидных железах и почках [16].

Рецептор содержит большой внеклеточный домен (612 аминокислот), ответственный за связывание лиганда и димеризацию, трансмембранный домен, состоящий из семи спиралей, и меньший внутриклеточный домен (216 аминокислот), который передает сигнал «нижестоящим» внутриклеточным белкам-партнерам [17].

Присоединение лиганда к внеклеточной части рецептора инициирует конформационные изменения, приводящие к активации одного из G-белков, связанного с внутриклеточным доменом рецептора. Переход G-белка в активное состояние запускает каскад внутриклеточных реакций. Главным внутриклеточным эффектором передачи этого сигнала является цитоплазматический ионизированный кальций [18].

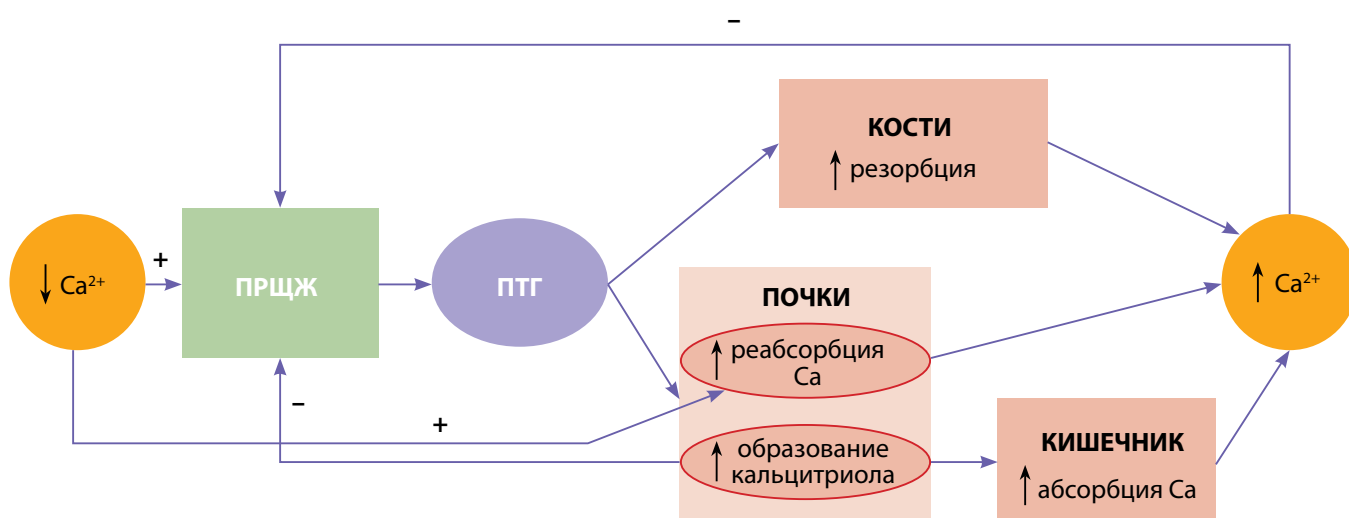


Рисунок 1. Гомеостаз кальция в организме.

ПРЩЖ — паращитовидные железы; ПТГ — паратгормон.

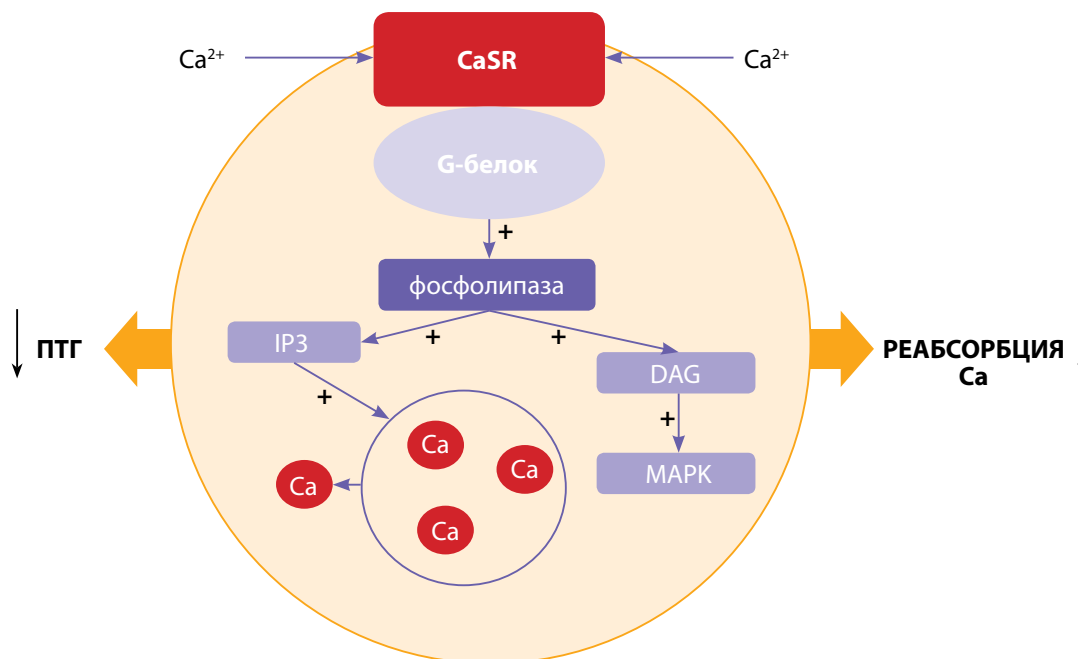


Рисунок 2. Функционирование кальций-чувствительного рецептора.

Ca — кальций; CaSR — кальций-чувствительный рецептор; IP3 — инозитол-1,4,5-трифосфат; DAG — диацилглицерол; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; ПТГ — паратгормон.

На рисунке 2 схематично представлены строение и функционирование CaSR. Активация  $\alpha 11$ -субъединицы G-белка стимулирует фосфолипазу C- $\beta$  (PLC $\beta$ ), которая катализирует образование инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерола (DAG) из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2). Накопление IP3 опосредует быстрое высвобождение кальция в цитозоль из внутриклеточных хранилищ, тогда как DAG активирует каскад MAPK (митоген-активируемой протеин-киназы). Эти внутриклеточные процессы приводят к снижению секреции ПТГ в клетках паращитовидных желез и снижению реабсорбции кальция в канальцах почек [19].

Достаточная экспрессия CaSR на поверхности клеток является необходимым условием для его нормального функционирования. Уровень экспрессии рецепторов на клеточной мембране зависит от интенсивности их стимуляции всеми агонистами (кальцием, магнием, L-аминокислотами, полиаминами, глутамилпептидами, фосфат- и сульфат-ионами) [19, 20], а также активности эндоцитарного комплекса, включающего клатрин,  $\beta$ -аррестин и комплекс AP2, которые отвечают за эндосомно-лизосомную деградацию или повторное представление CaSR на поверхности клетки [21].

Мутации в генах, кодирующих CaSR и белки-партнеры, могут приводить как к снижению порога чувствительности к внеклеточному кальцию, так и его повышению. При снижении чувствительности к кальцию развивается синдром гипокальциурической гиперкальциемии, а при повышении — синдром гипокальциемии, порой сопровождающийся гиперкальциурией [10].

**Синдром семейной гипокальциурической гиперкальциемии (ФНН)** — это генетически детерминированная группа нарушений чувствительности к внеклеточному кальцию, которая характеризуется легкой, как правило, бессимптомной гиперкальциемией и отно-

сительной гипокальциурией [22]. В настоящее время известны три типа ФНН (ФНН1, ФНН2, ФНН3). Их относительная распространенность оценивается как 64:1:10 соответственно [23].

#### Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия 1 типа

Причиной ФНН1 является герминальная мутация гена *CaSR*, расположенного на хромосоме 3q21.1.

Это наиболее распространенная форма ФНН, лежащая в основе 85% случаев этого синдрома. К настоящему времени известно более 300 мутаций гена *CaSR*, большинство из которых представлено точечными миссенс-мутациями в первых 350 нуклеотидах, кодирующих внеклеточный домен рецептора [24].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что 50% мутаций в гене *CaSR* сопровождаются нарушениями рецепторной передачи сигналов и изменениями уровня экспрессии рецепторов на клеточной мембране [24].

Клинически ФНН1 характеризуется легкой непрогрессирующей гиперкальциемией, нормальным (в 80% случаев) или немного повышенным (в 20% случаев) уровнем ПТГ в крови, а также сниженной почечной экскрецией кальция [25].

У большинства пациентов с ФНН1 симптомы отсутствуют, хотя в зависимости от степени повышения кальция в крови могут наблюдаться полидипсия, полиурия, хроническая усталость, диагностироваться хронический панкреатит, желчно- и мочекаменная болезнь, хондрокальциноз. Гиперкальциемия при выраженной симптоматике может требовать коррекции. В ряде таких случаев описана эффективность терапии кальцимиметиками [26, 27].

Паратиреоидэктомию при ФНН1, в отличие от таковой при ПГПТ, не приводит к снижению уровня кальция в крови и не должна выполняться взрослым пациентам.

Для проведения грамотной дифференциальной диагностики ФНН достаточно лабораторных методов обследования. На первый план в этом вопросе выходит исследование суточной экскреции кальция с мочой. Поскольку сама по себе экскреция кальция за определенный интервал времени в значительной степени зависит от скорости клубочковой фильтрации и продолжительности сбора мочи, общая экскреция кальция не является универсальным показателем для дифференциальной диагностики.

Для этой цели используется расчет отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина (UCCR), который при ФНН составляет менее 0,01.

Для расчета используют следующую формулу:

$$\text{CaCl/CrCl} = [\text{Ca} \times \text{CrS}] / [\text{Cas} \times \text{CrU}],$$

где CaCl — клиренс кальция; CrCl — клиренс креатинина; Ca — концентрация кальция в моче (ммоль/л); CrS — концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л); Cas — концентрация кальция в сыворотке крови (ммоль/л); CrU — концентрация креатинина в моче (мкмоль/л) [28, 29].

При ПГПТ индекс UCCR обычно составляет более 0,02, а значения в диапазоне 0,01–0,02 считаются «серой зоной». По результатам исследования S.E. Christensen и соавт. значения UCCR в этом интервале наблюдаются у 33% пациентов с ПГПТ и у 35% с ФНН [30]. В таких ситуациях для окончательной постановки диагноза требуется генетическое исследование [31].

Проявлением крайней степени снижения функции CaSR является **тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз (neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT)**. При этом редком состоянии гиперпаратиреоз начинает развиваться уже внутриутробно, так как нормальный уровень кальция в материнской крови воспринимается как низкий. В течение нескольких дней или недель после родов концентрация кальция в крови новорожденного резко возрастает, и появляется выраженная клиническая симптоматика: гипотония, вялое сосание, нарушение глотания, развитие респираторного дистресс-синдрома. Очень высокая концентрация ПТГ при NSHPT может приводить к жизнеугрожающему повышению кальция, требующему тотальной паратиреоидэктомии [32, 33].

### Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

#### 2 типа

Как известно, передача сигнала от кальциевого рецептора опосредуется G-белком. Мутации в генах, кодирующих различные субъединицы G-белка, также могут приводить к ФНН.

ФНН2 — редкое аутосомно-доминантное расстройство, вызываемое мутациями гена *GNA11* (19p13), кодирующего  $\alpha 11$ -субъединицу G-белка. На сегодняшний день известно четыре различных мутации этого гена (Thr54Met, Leu135Gln, Phe220Ser, Ile200del) [34–36].

По данным литературы, у пациентов с ФНН2 определяется легкая бессимптомная гиперкальциемия (<2,80 ммоль/л) [34, 35]. При этом в ходе экспериментального исследования было показано, что у пациентов с мутацией Phe220Ser применение кальцимиметиков эффективно корректирует нарушенную передачу сигналов от кальция через клеточную мембрану и нормализует уровень кальция и паратгормона в крови [36].

### Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

#### 3 типа

Причиной ФНН3 является герминальная мутация в гене *AP2S1* (19q13.3), кодирующем 2 $\sigma$ -субъединицу адапторного белкового комплекса, играющего ключевую роль в клатрин-зависимом эндоцитозе кальций-чувствительного рецептора. Гетерозиготные мутации в *AP2S1* выявляются у 13–20% пациентов с ФНН при отсутствии мутаций в *CaSR* [6, 37, 38].

Интересно, что дефектная 2 $\sigma$ -субъединица приводит к нарушению передачи сигналов от кальция внутрь клетки, несмотря на повышенную экспрессию *CaSR* на клеточной мембране [19, 37]. Объяснить этот феномен позволили результаты недавнего исследования, подтвердившие гипотезу о том, что работа кальциевого рецептора обусловлена не только немедленным ответом со стороны плазматической мембраны, но и поддерживающими сигналами от эндосом. Такое явление характерно и для других рецепторов, сопряженных с G-белком [39].

Клинически пациенты с ФНН3 обычно имеют более тяжелую гиперкальциемию, гипермагниемию и более выраженную гипокальциурию, чем пациенты с ФНН1. Известны 3 миссенс-мутации, приводящие к ФНН3, — Arg15Cys, Arg15His и Arg15Leu, среди которых Arg15Leu ассоциирована с наиболее высоким уровнем кальция в сыворотке крови [40].

При ФНН3 также были описаны снижение минеральной плотности костной ткани и нарушения когнитивных функций [40].

Кроме того, среди причин гипокальциурической гиперкальциемии рассматривают образование блокирующих антител к *CaSR*. Вероятность такого патогенетического варианта ФНН не следует сбрасывать со счетов при отягощенном семейном анамнезе по аутоиммунным заболеваниям [41].

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

### Клинический случай №1

Пациент В., 45 лет, обратился к эндокринологу по направлению врача общей практики. Из анамнеза известно, что около 6 лет назад впервые выявлены пограничное повышение уровня кальция в крови (до 2,58 ммоль/л) и повышение сывороточной концентрации паратгормона (до 11,5 пмоль/л).

При дальнейшем обследовании обнаружен дефицит витамина D, что послужило поводом расценить состояние как вторичный гиперпаратиреоз.

Однако через полгода, после нормализации уровня витамина D, концентрация паратгормона осталась повышенной (12,5 пмоль/л), а уровень общего кальция составил 2,63 ммоль/л.

В связи с этим пациент был направлен на сцинтиграфию паращитовидных желез, при которой был обнаружен очаг накопления радиофармпрепарата позади левой доли щитовидной железы.

В дальнейшем пациент проконсультирован хирургом, который рекомендовал оперативное лечение. Однако в связи с обострением болезни Крона операция была отложена на неопределенное время.

К вопросу удалось вернуться только через 5 лет. Было рекомендовано повторное обследование, результаты которого представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты обследования пациента В. в динамике

Параметр	Результат (при первичном обращении)	Результат (при обращении через год)	Референсные значения
<b>Анализы крови</b>			
Общий Са, ммоль/л	2,59	2,61	2,15–2,50
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,39	1,32	1,18–1,32
Фосфор, ммоль/л	0,96	1,05	0,78–1,42
Магний, ммоль/л	0,9	-	0,66–1,07
Альбумин, г/л	40,6	40,2	35–52
Креатинин, мкмоль/л	99,2	100,6	62–115
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	79	74	-
Щелочная фосфатаза, Ед/л	88	90	53–128
Остеокальцин, нг/мл	31,25	-	14–42
Дезоксипиридинолин, нмоль, ДПД/ммоль креатинина	4,33	-	1,8–11,9
Паратгормон, пмоль/л	11	13,3	1,7–6,4
Витамин D, нг/мл	30,9	44,7	30–100
ТТГ, мЕд/л	2,4	-	0,4–4
<b>Анализы суточной мочи</b>			
Кальций, ммоль/сут	2,46	2,01	2,5–7,5
Кальций, ммоль/л	1,64	1,25	-
Креатинин, ммоль/сут	16,27	17,46	7,1–17,7
Креатинин, ммоль/л	10,85	10,9	-

При выполнении рентгеновской денситометрии данных за остеопороз получено не было: минеральная плотность костной ткани в шейке бедренной кости (Neck) -1,1 SD, в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) -1,8 SD, в дистальном отделе лучевой кости (Radius 33%) -0,2 SD по Z-критерию.

Расчет соотношения клиренса кальция к клиренсу креатинина позволил диагностировать семейную гипокальциурическую гиперкальциемию. При первичном обращении это соотношение составило 0,006, при обращении через год — 0,004.

Пациенту было рекомендовано генетическое обследование. Однако при секвенировании гена *CaSR* мутаций обнаружить не удалось, а исследование генов *GNA11* и *AP2S1* в России пока недоступно.

В то же время факт выявления умеренной гиперкальциемии у двух ближайших родственников хоть и не подтверждает, но свидетельствует в пользу генетического характера заболевания у данного пациента.

#### Клинический случай №2

Пациентка С., 25 лет, обратилась к врачу в связи с необъяснимой прибавкой в весе. При обследовании были выявлены гипотиреоз (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) — 11 мЕд/л), повышение количества антител к тиреопероксидазе и уровня кальция в сыворотке крови (общ. Са — до 2,72 ммоль/л, ионизированного Са — до 1,49 ммоль/л).

Через 3 мес терапии левотироксином уровень ТТГ нормализовался (1,02 мЕд/л), а концентрация общего кальция составила 2,61 ммоль/л на фоне нормальной продукции паратгормона (5,8 пмоль/л).

В связи со стойкой гиперкальциемией, которую не удалось объяснить нарушениями в работе паращитовидных желез, пациентке было рекомендовано обследование для исключения онкологических заболеваний.

При ультразвуковом исследовании щитовидной и паращитовидных желез, магнитно-резонансной томографии брюшной полости и малого таза, а также компьютерной томографии грудной клетки удалось выявить лишь признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы и небольшой конкремент правой почки (2–3 мм).

Спустя 4 мес после первичного выявления гиперкальциемии пациентка обратилась в нашу клинику для получения второго мнения. Было выполнено обследование, результаты которого представлены в таблице 2.

Полученная низкая концентрация кальция в суточной моче побудила пациентку самостоятельно повторить анализ, результаты которого оказались аналогичными (1,36 ммоль/сут).

Отношение клиренса кальция к клиренсу креатинина составило 0,002, что соответствует синдрому ГНН.

К сожалению, возможность подтвердить диагноз генетически и обследовать родственников на предмет гиперкальциемии у пациентки отсутствовала, однако для определения дальнейшей тактики ее ведения полученной информации оказалось достаточно.

Постепенная нормализация уровня витамина D с помощью препарата колекальциферола в дальнейшем не привела к клинически значимому изменению уровня кальция крови через 3 мес (через 3 мес уровень общ. Са составил 2,61 ммоль/л, альбумина — 41 г/л).



Таблица 2. Результаты обследования пациентки С.

Параметр	Результат	Референсные значения
	Анализы крови	
Общий Са, ммоль/л	2,58	2,15–2,50
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,33	1,18–1,32
Фосфор, ммоль/л	1,06	0,78–1,42
Магний, ммоль/л	0,87	0,66–1,07
Альбумин, г/л	40	35–52
Креатинин, мкмоль/л	65	62–115
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	113	-
Щелочная фосфатаза, Ед/л	78	53–128
Паратгормон, пмоль/л	5,8	1,7–6,4
Витамин D, нг/мл	17,3	30–100
ТТГ, мЕд/л	0,7	0,4–4
	Анализы суточной мочи	
Кальций, ммоль/сут	1,19	2,5–7,5
Кальций, ммоль/л	0,7	-
Креатинин, ммоль/сут	14,28	7,1–17,7
Креатинин, ммоль/л	8,4	-

## ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининговая оценка уровня кальция сыворотки крови показана широкому кругу лиц. В соответствии с современными представлениями это исследование целесообразно при жалобах на общую и мышечную слабость, судороги, боли в костях и мышцах, хронической диспепсии, остеопорозе, низкотравматичных переломах, мочекаменной болезни и т.д. [1].

При выявлении гиперкальциемии следующим этапом диагностики является определение уровня ПТГ в крови [1]. Зачастую уже на основании этих исследований делаются выводы о диагнозе и определяется направление дальнейших лечебных мероприятий. Оценкой кальция в суточной моче, а тем более расчетом соотношения между клиренсом кальция и креатинина нередко пренебрегают.

В первом из представленных клиническом случае диагностический поиск осложнился наличием подозрительных очагов гиперфиксации радиофармпрепарата при сцинтиграфии паращитовидных желез. Эта находка могла бы служить подтверждением наличия у пациента ПГПТ, если бы согласно алгоритму дифференциальной диагностики гиперкальциемии была исследована суточная экскреция кальция с мочой [1].

К счастью, обострение сопутствующего заболевания уберегло пациента от бессмысленной операции, а выявление гипокальциурии в дальнейшем заставило пересмотреть диагностическую концепцию и тактику лечения пациента.

Во втором клиническом случае из-за нормального уровня ПТГ диагностика и вовсе пошла в ложном направлении. Второй по распространенности (после ПГПТ) причиной гиперкальциемии считается паранеопластический синдром [1]. Поэтому в свете отсутствия других причин гиперкальциемии в клинической картине и результатов первичного обследования (пациентка не принимала никаких препаратов, способных повлиять на уровень кальция крови, отклонений в работе почек, гипервитаминоза

D, тиреотоксикоза выявлено не было) онкопоиск мог бы быть оправдан. Однако в диагностике был упущен важный этап — оценка суточной экскреции кальция с мочой. Если бы гипокальциурия и столь низкое соотношение UCCR были выявлены вовремя, эмоционально и финансово затратного обследования на предмет выявления онкологических заболеваний можно было бы избежать.

К сожалению, амбулаторное звено частной системы здравоохранения лишено возможностей проведения обследования на бесплатной для пациентов основе, поэтому привлечь к углубленному обследованию родственников первого пациента, а также выполнить генетическое исследование во втором случае не удалось. Однако тех рутинных анализов крови и мочи, которые были выполнены, оказалось достаточно для дифференциальной диагностики синдрома гиперкальциемии в обоих случаях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром семейной гипокальциурической гиперкальциемии считается одной из редких причин повышения кальция в крови. Однако в свете новых научных и клинических данных распространенность этого синдрома кажется недооцененной.

При выявлении гиперкальциемии обязательным диагностическим мероприятием наряду с определением уровня паратгормона в крови должна быть оценка суточной экскреции кальция (а при ее низких или нормальных значениях — расчет отношения клиренса кальция к клиренсу креатинина).

Недостаточная информированность специалистов в этом вопросе приводит к ненужным диагностическим мероприятиям и назначению необоснованного хирургического лечения. Молекулярно-генетическое исследование позволяет в ряде случаев уточнить диагноз, однако является дорогостоящим и не полностью охватывает возможные генетические изменения.

Представленные в статье клинические ситуации являются наглядным примером постановки диагноза на основании клинической картины и рутинных лабораторных данных.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил 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 в журнале «Проблемы эндокринологии».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, 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>
2. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-1129. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
3. Foley TP, Harrison HC, Arnaud CD, Harrison HE. Familial benign hypercalcemia. *J Pediatr*. 1972;81(6):1060-1067. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(72\)80232-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(72)80232-4)
4. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1108-1112. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117062>
5. Kobayashi M. Two Novel Missense Mutations in Calcium-Sensing Receptor Gene Associated with Neonatal Severe Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2716-2719. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.82.8.2716>
6. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):359-370. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834c3c7c>
7. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. Familial Hypercalcemia and Hypercalciuria Caused by a Novel Mutation in the Cytoplasmic Tail of the Calcium Receptor\*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):2042-2047. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6477>
8. Mahajan A, Buse J, Kline G. Parathyroid hormone-dependent familial hypercalcemia with low measured PTH levels and a presumptive novel pathogenic mutation in CaSR. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):203-207. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05170-9>
9. Dershem R, Gorvin CM, Metpally RPR, et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 1 and Autosomal-Dominant Hypocalcemia Type 1: Prevalence in a Large Healthcare Population. *Am J Hum Genet*. 2020;106(6):734-747. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.04.006>
10. Tóke J, Czirájk G, Enyedi P, Tóth M. Rare diseases caused by abnormal calcium sensing and signalling. *Endocrine*. 2021;71(3):611-617. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02620-5>
11. Brown EM. Extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca<sup>2+</sup> and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev*. 1991;71(2):371-411. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1991.71.2.371>
12. Thakker RV, Bringham FR, Juppner H. *Endocrinology: Adult & Pediatric*. Philadelphia, PA, USA: Saunders/Elsevier; 2016.
13. Loupy A, Ramakrishnan SK, Wootla B, et al. PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium-sensing receptor. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3355-3367. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI57407>
14. Riccardi D, Valenti G. Localization and function of the renal calcium-sensing receptor. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(7):414-425. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.59>
15. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Structure-Function of the G Protein-Coupled Receptor Superfamily. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53(1):531-556. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-032112-135923>
16. Regard JB, Sato IT, Coughlin SR. Anatomical Profiling of G Protein-Coupled Receptor Expression. *Cell*. 2008;135(3):561-571. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.040>
17. D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, et al. Identification and Functional Characterization of Novel Calcium-Sensing Receptor Mutations in Familial Hypocalciuric Hypercalcemia and Autosomal Dominant Hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1309-1318. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8280>
18. Brown EM. Four-Parameter Model of the Sigmoidal Relationship between Parathyroid Hormone Release and Extracellular Calcium Concentration in Normal and Abnormal Parathyroid Tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(3):572-581. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-56-3-572>
19. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(3):R127-R142. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-16-0124>
20. Conigrave AD, Ward DT. Calcium-sensing receptor (CaSR): pharmacological properties and signaling pathways. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(3):315-331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.010>
21. Breitwieser GE. The calcium sensing receptor life cycle: Trafficking, cell surface expression, and degradation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(3):303-313. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.03.003>
22. Pollak MR, Brown EM, Chou Y-HW, et al. Mutations in the human Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell*. 1993;75(7):1297-1303. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90617-Y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90617-Y)
23. Marx SJ, Goltzman D. Evolution of Our Understanding of the Hyperparathyroid Syndromes: A Historical Perspective. *J Bone Miner Res*. 2019;34(1):22-37. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3650>
24. Huang Y, Breitwieser GE. Rescue of Calcium-sensing Receptor Mutants by Allosteric Modulators Reveals a Conformational Checkpoint in Receptor Biogenesis. *J Biol Chem*. 2007;282(13):9517-9525. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M609045200>
25. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):609-619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.004>
26. Alon US, VanDeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in a child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(9):1747-1750. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1547-5>
27. Timmers HJ, Karperien M, Hamdy NA, et al. Normalization of serum calcium by cinacalcet in a patient with hypercalcaemia due to a de novo inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. *J Intern Med*. 2006;260(2):177-182. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01684.x>
28. Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. Hereditary hyperparathyroidism syndromes. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):69-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.003>
29. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism — a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(8):867-886. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1342-7>
30. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):713-720. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03259.x>

31. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3580-3594. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1415>
32. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):129-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.006>
33. Glaudo M, Letz S, Quinkler M, et al. Heterozygous inactivating CaSR mutations causing neonatal hyperparathyroidism: function, inheritance and phenotype. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):421-431. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0223>
34. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations Affecting G-Protein Subunit  $\alpha 11$  in Hypercalcemia and Hypocalcemia. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2476-2486. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300253>
35. Gorvin CM, Cranston T, Hannan FM, et al. A G-protein Subunit- $\alpha 11$  Loss-of-Function Mutation, Thr54Met, Causes Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 2 (FHH2). *J Bone Miner Res.* 2016;31(6):1200-1206. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2778>
36. Gorvin CM, Hannan FM, Cranston T, et al. Cinacalcet Rectifies Hypercalcemia in a Patient With Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 2 (FHH2) Caused by a Germline Loss-of-Function Ga 11 Mutation. *J Bone Miner Res.* 2018;33(1):32-41. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3241>
37. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet.* 2013;45(1):93-97. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2492>
38. Hendy GN, Canaff L, Newfield RS, et al. Codon Arg15 Mutations of the AP2S1 Gene: Common Occurrence in Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Cases Negative for Calcium-Sensing Receptor (CASR) Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):E1311-E1315. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1120>
39. Gorvin CM, Rogers A, Hastoy B, et al. AP2 $\alpha$  Mutations Impair Calcium-Sensing Receptor Trafficking and Signaling, and Show an Endosomal Pathway to Spatially Direct G-Protein Selectivity. *Cell Rep.* 2018;22(4):1054-1066. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.089>
40. Hannan FM, Howles SA, Rogers A, et al. Adaptor protein-2 sigma subunit mutations causing familial hypocalciuric hypercalcaemia type 3 (FHH3) demonstrate genotype-phenotype correlations, codon bias and dominant-negative effects. *Hum Mol Genet.* 2015;24(18):5079-5092. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv226>
41. Pallais JC, Kemp EH, Bergwitz C, et al. Autoimmune Hypocalciuric Hypercalcemia Unresponsive to Glucocorticoid Therapy in a Patient with Blocking Autoantibodies against the Calcium-Sensing Receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):672-680. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1739>

Рукопись получена: 11.05.2022. Одобрена к публикации: 17.06.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

**Свиридонова Марина Александровна**, к.м.н. [Marina A. Sviridonova, MD, PhD]; адрес: Россия, 125124, Москва, 1-я улица Ямского Поля, д. 15, с. 4 [address: 125124, 15/4 1th street Yamskogo Polya, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7005-431X>; SPIN-код: 3717-2510; e-mail: marsendoc@gmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Свиридонова М.А. Синдром гипокальциурической гиперкальциемии. Редкость ли? Два клинических случая в амбулаторной практике // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 24-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13125>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Sviridonova MS. Syndrome of hypocalciuric hypercalcemia. Is it rare? Two clinical cases in an outpatient clinic. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):24-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13125>