ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ И ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D

Куликова К.С.¹, Тихонович Ю.В.¹, Колодкина А.А.¹, Калинин Н.Ю.¹, Голубкина Ю.Ю.¹, Савельева Л.В.¹,
Рожинская Л.Я.¹, Фролова Е.Б.², Овсянникова М.А.³, Петров В.М.¹, Васильев Е.В.¹, Тюльпаков А.Н.¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ФГАУ Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения, г. Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ: в настоящее время широко распространено проведение профилактики дефицита витамина D среди всех возрастных групп населения, особенно актуально становится осветить проблему безопасности назначения любых доз витамина D, учитывая возможность развития тяжелых состояний у пациентов с врожденным нарушением метаболизма витамина D.

ЦЕЛЬ: Определить генетическую причину развития гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальциноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: обследованы 13 пациентов (в возрасте от 3 мес. до 36 лет) с гиперкальциемией и гиперкальциурией, а также признаками нефрокальциноза по данным УЗИ. Молекулярно-генетический анализ проводился методом высокопроизводительного параллельного секвенирования с использованием панели Custom Ion ampliseq («Life Technologies», США), включавший праймеры для мультиплексной амплификации 22 генов, ассоциированных с наследственными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Найденные миссенс-мутации аннотировались с помощью программ TorrentSuite (Ion Torrent) и ANNOVAR. Дополнительно у пациентов детского возраста анализировались данные анамнеза на предмет выявления зависимости развития клинически значимой гиперкальциемии от дозы и длительности приема витамина D.

РЕЗУЛЬТАТЫ: наиболее яркая клиническая картина заболевания была у пациентов раннего детского возраста (n=6), что было обусловлено значительно выраженной гиперкальциемией (Ме Са общего крови: $4,14 \pm 0,86$ ммоль/л). Основными симптомами гиперкальциемии были: плохая прибавка в весе, тошнота или рвота, запоры, мышечная гипотония. У 2 пациентов детского возраста с наиболее высоким уровнем кальция крови, которые получали профилактические и лечебные дозы витамина D в течение 3 месяцев, был зафиксирован уровень 25(OH)D более 100 нг/мл, у остальных данный параметр был в пределах референсных значений. По данным ультразвукового исследования почек у всех пациентов детского возраста выявлены признаки медуллярного нефрокальциноза, у 3 пациентов старшего возраста – мочекаменная болезнь. У всех пациентов были обнаружены гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации гена CYP24A1. Наиболее частой мутацией среди пациентов была миссенс-мутация R396W (n=10).

ВЫВОДЫ: врожденное нарушение инактивации витамина D в результате дефекта гена CYP24A1 может приводить к тяжелой гиперкальциемии у детей раннего возраста с риском развития летального исхода, что требует проведения регулярного контроля уровня кальция крови при назначении даже минимальных доз холекальциферола. У пациентов как в детском, так и во взрослом возрасте, при наличии гиперкальциемии и/или гиперкальциурии и нефрокальциноза или мочекаменной болезни независимо от уровня 25(OH)D в крови необходимо исключить наличие «гиперчувствительности к витамину D» в результате инактивации CYP24A1, что позволит избежать назначения холекальциферола и соответственно, предотвратить развитие тяжелых осложнений.