



ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

© К.С. Куликова*, А.Н. Тюльпаков

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

Гипофосфатемический рахит (ГФР) – группа заболеваний, характеризующихся развитием рахитических изменений костной ткани вследствие повышенного выведения фосфора из организма. Данная форма рахита является наиболее распространенной среди вариантов генетически детерминированных форм нарушений минерального обмена. ГФР является актуальной медико-социальной проблемой, требующей постоянного обновления знаний как эндокринологов, так и врачей другого профиля. Это обусловлено тем, что клиническая картина ГФР имеет значительную гетерогенность и может проявляться выраженными деформациями скелета, задержкой физического развития, тяжелой мышечной гипотонией, частыми переломами, абсцессами зубов, что в ряде случаев приводит к инвалидизации пациента и, соответственно, снижает качество жизни. Своевременная диагностика и адекватная терапия ГФР имеет крайне важное значение для предотвращения развития тяжелых осложнений.

В настоящее время известны более 10 генов-кандидатов, дефекты в которых приводят к развитию врожденных форм ГФР. Генетическая диагностика ГФР имеет большое значение для определения формы ГФР, а также для проведения генетического консультирования семей при планировании беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипофосфатемический рахит, деформации ног, мышечная слабость, абсцессы зубов, фактор роста фибробластов 23, PHEX, гипофосфатемия, гиперфосфатурия.

HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Kristina S. Kulikova*, Anatoly N. Tiulpakov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypophosphatemic rickets (HR) - a group of diseases characterized by the development of ricketic changes in bone tissue due to increased excretion of phosphorus from the body. This form of rickets is the most common among variants of genetically determined forms of disturbances in mineral metabolism. HR is an actual medical and social problem, requiring constant updating of knowledge of both endocrinologists and doctors of other profile. This is due to the fact that the clinical picture of HR has a significant heterogeneity and can manifest as severe deformations of the skeleton, delay in physical development, severe muscle hypotension, frequent fractures, tooth abscesses, which in some cases leads to disability of the patient and, accordingly, reduces the quality of life. Timely diagnosis and adequate therapy of HR is extremely important for preventing the development of severe complications. Currently, more than 10 candidate genes are known, the defects in which lead to the development of congenital forms of GFR. Genetic diagnostics of the HR is of great importance for determining the form of the HR, and for carrying out genetic counseling of families when planning pregnancy.

KEYWORDS: hypophosphatemic rickets, leg deformities, muscle weakness, abscesses of the teeth, fibroblast growth factor 23, PHEX, hypophosphatemia, hyperphosphaturia.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин-Д-резистентный рахит (ВДРР), или гипофосфатемический рахит (ГФР), – группа заболеваний, характеризующихся развитием рахитических изменений костной ткани вследствие повышенного выведения фосфора из организма (рис. 1) [1].

Особенностью данной группы заболеваний является гетерогенность клинической картины, причина которой в сложности регуляции обмена фосфора в организме.

Своевременная диагностика и адекватная терапия ГФР имеют крайне важное значение для предотвращения развития осложнений, а именно: тяжелых деформаций скелета, которые могут приводить к частым переломам и низкорослости, мышечной слабости, являющейся основным фактором ограничения активных движений, абсцессов зубов [1–3]. Данные проявления заболевания

являются основными причинами инвалидизации пациентов с ГФР.

Значительная гетерогенность клинической картины ГФР требует привлечения широкого круга специалистов (терапевтов, педиатров, эндокринологов, ортопедов и стоматологов) к ведению таких больных, поэтому единое понимание проблемы является одним из основных факторов в достижении компенсации заболевания и, соответственно, улучшении качества жизни пациента.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ГФР

Фосфор в организме человека играет важную роль, а именно: принимает участие в аккумуляции энергии в виде АТФ, является неотъемлемой частью молекул ДНК и РНК, необходим для построения кристаллов гидроксид-



апатита костного матрикса, за счет которых кость приобретает прочность. Следствием хронической недостаточности фосфора является нарушение минерализации костей и развитие рахита.

Основными клиническими признаками ГФР являются задержка роста, прогрессирующие деформации ног с момента начала ходьбы, мышечная слабость, боль в костях, позднее прорезывание зубов или их частый кариес и абсцессы. Во взрослом возрасте заболевание может манифестировать в виде нефрокальциноза, кальцификации связок, артрозов крупных суставов, остеопороза; при некоторых формах ГФР описана нейросенсорная тугоухость. Биохимическими и гормональными маркерами ГФР служат гипофосфатемия на фоне гиперфосфатурии, повышение активности ЩФ, нормальный или умеренно повышенный уровень ПТГ при нормокальциемии. Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови и степень кальциурии варьируют и зависят от молекулярной основы заболевания [4].

КЛАССИФИКАЦИЯ ГФР

По типу наследования различают несколько врожденных форм ГФР.

Х-сцепленный доминантный ГФР (X-linked hypophosphatemia, XLH)

Данная форма ГФР имеет наибольшую распространенность, частота которой составляет 1:20 000 новорожденных. Причиной развития заболевания являются инактивирующие мутации в гене *PHEX*.

Ген *PHEX* – это фосфатрегулирующий ген с гомологией к эндопептидазам на X-хромосоме (Phosphate regulating gene with Homology to Endopeptidases located on the X chromosome), экспрессируется в остеобластах.

Первоначально считалось, что продукт гена *PHEX* принимает участие в деградации фосфотонина FGF23. В большинстве случаев при инактивации гена *PHEX* концентрация FGF23 в крови возрастает, что приводит к снижению экспрессии генов натрий-фосфорных котранспортеров 2 типа, которые регулируют в проксимальных

почечных канальцах реабсорбцию фосфора, снижение их числа и активности ведет к потере фосфора из организма. FGF23 также подавляет активность 1α -гидроксилазы (CYP27B1), участвующей в образовании кальцитриола и, наоборот, активирует 24-гидроксилазу (CYP24A1), превращающую кальцитриол в неактивные метаболиты [5, 6].

Несмотря на то что гены *PHEX* и *FGF23* экспрессируются на остеобластах, исследования на мышах (модель ГФР человека) не смогли подтвердить прямое взаимодействие продуктов данных генов. Предполагается, что существует промежуточный фактор в данной системе, который пока неизвестен (рис. 1).

Х-сцепленный рецессивный ГФР с гиперкальциурией (X-linked recessive hypercalciuric hypophosphataemic rickets)

Х-сцепленный рецессивный ГФР с гиперкальциурией, или болезнь Дента, – редкое наследственное заболевание, характеризующееся дисфункцией проксимальных почечных канальцев в виде низкомолекулярной протеинурии (НМП), гиперкальциурии, фосфатурии, с развитием нефрокальциноза/мочекаменной болезни, прогрессирующей почечной недостаточности и рахита [11–12]. По литературным данным, частота диагностики основных признаков патологии представлена следующим образом: НМП – 100%, гиперкальциурия – 95%, нефрокальциноз – 74%, рахит или остеомаляция – 30%, почечная недостаточность – 64%, аминоацидурия – 76%, глюкозурия – 54%, гипофосфатемия – 50%, аминоацидурия – 17% [7].

Болезнь проявляется у пациентов мужского пола. У мальчиков в возрасте 3–5 лет развивается почечная недостаточность, которая достигает терминальной стадии к 30–40 годам. Как правило, женщины являются бессимптомными носительницами заболевания, в редких случаях могут иметь НМП и гиперкальциурию.

Болезнь Дента имеет генетическую гетерогенность: примерно 50–60% пациентов – носители мутации гена *CLCN5* (болезнь Дента 1), около 15% – дефектов гена *OCRL1* (болезнь Дента 2), а остальные 25–35% не имеют поломок в этих генах, но, возможно, несут дефекты других генов.

Ген *CLCN5* локализован на хромосоме Xp11.22, кодирует белок хлорпроводящего ионного канала-5 (CLCN-5).

Помимо тяжелого поражения почек с прогрессирующим снижением азотовыделительной функции, для пациентов с рецессивным Х-сцепленным ГФР характерно наличие гиперкальциурии и высокого уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови, в отличие от больных с доминантным Х-сцепленным ГФР.

Гиперкальциурия обусловлена гиперпродукцией кальцитриола при избыточной активации 1α -гидроксилазы паратгормоном. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулирует всасывание кальция в кишечнике, и увеличение его концентрации в сыворотке крови может косвенно привести к гиперкальциурии и нефрокальцинозу. Учитывая данную особенность, врачам стоит помнить о применении более низких доз альфакальцидола.

ГФР может манифестировать и в более позднем возрасте и иметь менее выраженные клинические проявления. Таким примером может являться ауто-сомно-доминантный (АД) ГФР.

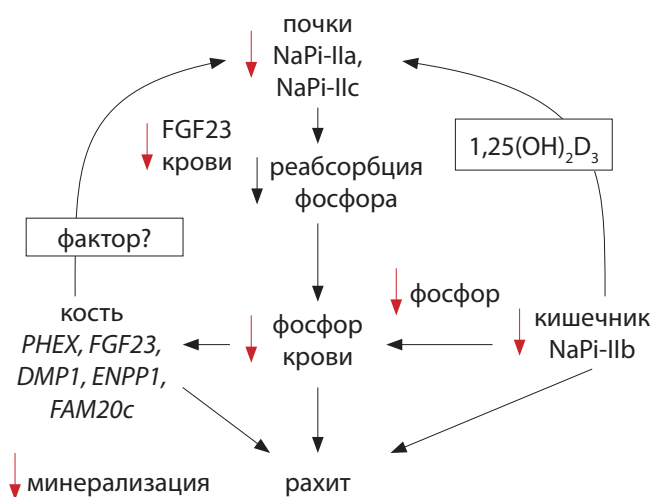


Рис. 1. Схематичное изображение механизма развития гипофосфатемического рахита.

PHEX, *FGF23*, *DMP1*, *ENPP1*, *FAM20c* – гены, экспрессирующиеся в костной ткани, мутации в которых могут являться причиной развития ГФР. FGF23 – фактор роста фибробластов 23. NaPi-IIa, IIc, IIb – натрий-фосфорные котранспортеры типов IIa, IIb, IIc; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – кальцитриол; красная стрелка – повышение, снижение.

Таблица 1. Формы гипофосфатемического рахита

Ген	OMIM	Название заболевания	Ведущие признаки	Тип наследования
<i>PHEX</i>	307800	X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит	Рахит, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, нормокальциемия, высокий/норма FGF23, кариес, абсцессы зубов	X-сцепленный доминантный
<i>FGF23</i>	193100 211900	Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит	Рахит, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, нормокальциемия, высокий FGF23, кариес	Аутосомно-доминантный (АД)
<i>DMP1</i>	241520	Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 1 типа	Рахит, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, нормокальциемия	АР
<i>ENPP1</i>	173335	Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 2 типа	Рахит, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, нормокальциемия	АР
<i>SLC34A1</i> (<i>NaPi-IIa</i>)	612286 613388	Гипофосфатемический рахит/нефролитиаз/остеопороз – 1 типа. Ренотубулярный синдром Фанкони	Гипофосфатемия, нефрокальциноз, остеопороз, синдром Фанкони	АД АР
<i>SLC34A3</i> (<i>NaPi-IIc</i>)	241530	Наследственный рецессивный гипофосфатемический рахит	Рахит, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, гиперкальциурия, высокий $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, низкий FGF23	АР
<i>SLC9A3R1</i>	612287	Гипофосфатемический рахит/нефролитиаз/остеопороз – 2 типа	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, низкормальный ПТГ, незначительный подъем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, нефрокальциноз	АД
<i>Klotho</i>	211900	Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреозом Семейный опухолевый кальциноз	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, высокий FGF23, высокий ПТГ Гиперфосфатемия, гиперкальциемия, гетеротопическая кальцификация, высокий интактный, FGF23	АР транслокация АД
<i>FAM20C</i>	259775	Синдром Рейна Остеосклеротическая костная дисплазия	Низкая плотность костной ткани, периостальное утолщение костей, деформация скуловых костей, выпадение зубов, кальцинаты базальных ганглиев головного мозга	АР
<i>FGFR1</i>	166250	Остеоглофориическая дисплазия	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, краниостеноз	АД?
<i>CLCN5</i>	300008	Синдром Дента	Почечная недостаточность, нефрокальциноз, гиперкальциурия, протеинурия (бета-2-глобулинурия), гипофосфатемия, гиперфосфатурия	X-сцепленный рецессивный
<i>HRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i>		Кожно-скелетный гипофосфатемический синдром (Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome (CSHS), или Эпидермальный невус синдром (Epidermal nevus syndrome), или RAS-патии RASopathy)	Невусы по линиям Блашко, рахит, деформации ног по типу «пастушьего посоха», мышечная слабость, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, нормокальциемия, повышенный FGF23, кариес, абсцессы зубов	Соматические мутации (т.е. в тканях), не передается по наследству
<i>GNAS</i>	174800	МакКьюна-Олбрайта	Невусы цвета «кофе с молоком», преждевременное половое развитие, рахит, деформации ног по типу «пастушьего посоха», мышечная слабость, фиброзно-кистозная дисплазия костей, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, нормокальциемия, резко повышенный FGF23, гиперпродукция гормонов гипофиза, щитовидной железы, надпочечников	Соматические мутации (т.е. в тканях), не передается по наследству
–		Опухоль-индуцированная остеомалация (Tumor-induced osteomalacia)	Манифестация чаще во взрослом возрасте, тяжелая мышечная слабость, деформации ног, выраженная гипофосфатемия, гиперфосфатурия, нормокальциемия, резко повышенный FGF23, при ПЭТ/КТ: очаг накопления любой локализации	Соматические мутации в мезенхимальных клетках с гиперпродукцией FGF23 (т.е. в тканях), не передается по наследству

Аутосомно-доминантный ГФР (Autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR)

АД ГФР – это очень редкая форма ГФР, характеризующаяся клинической картиной рахита с возможно более поздней манифестацией, гипофосфатемией, гиперфосфатурией и неадекватно низким или нормальным уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [8].

Причиной данной формы ГФР являются точковые миссенс-мутации в гене фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor-23; FGF23), которые изменяют аминокислотную последовательность в участке белка, что приводит к нарушению расщепления этого белка и увеличению концентрации активной формы FGF23 в крови [9].

FGF23 считается основным фосфотонином, т.е. увеличивает клиренс фосфатов в почках за счет снижения натрий-фосфорных котранспортеров и подавления активности 1α -гидроксилазы.

Важно помнить, что пациенты с АД ГФР демонстрируют неполную пенетрантность заболевания: члены одной семьи с одной и той же мутацией в гене *FGF23* могут иметь различную степень тяжести рахита или быть полностью здоровыми носителями генетического дефекта. Клиническая картина данной формы ГФР включает в себя рахитические деформации скелета, нарушение ходьбы вследствие мышечной слабости и болевого синдрома, абсцессы зубов. Возраст манифестации заболевания может быть различным, в некоторых случаях у пациентов возможна спонтанная ремиссия после периода полового созревания. Биохимическими и гормональными маркерами патологии являются гипофосфатемия на фоне гиперфосфатурии, повышение уровня щелочной фосфатазы и нормальный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови [ADHR Consortium, 2000].

Гиперпродукция *FGF23* мезенхимальными клетками является основной причиной развития приобретенного состояния – **опухоль-индуцированной остеомаляции (Tumor-induced osteomalacia, TIO)**, сопровождающегося тяжелой клинической картиной ГФР [10]. В настоящее время имеется большое количество сообщений, в которых представлены пациенты различных возрастных групп с данным заболеванием. Сложность диагностики и лечения таких пациентов заключается в поиске опухолевого очага, который может быть очень малых размеров. При этом удаление очага гиперпродукции *FGF23* позволяет полностью излечить пациента. Биохимические маркеры этой патологии аналогичны X-сцепленной доминантной форме ГФР, основным отличием является крайне высокий уровень *FGF23* в крови; клиническая особенность состоит в наличии тяжелой мышечной слабости до полной обездвиженности пациента и частых переломах крупных и мелких костей.

В своей практике врач также может встретиться с сочетанием ГФР с эпидермальным невусом вдоль линий Блашко, полиоссальной кистозно-фиброзной дисплазией костей и тимомой. Данное заболевание получило название «**синдром эпидермального невуса**» (Epidermal nevus syndrome), или «**кожно-скелетный гипофосфатемический синдром**» (Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome (CSHS)), при котором ГФР вызван гиперпродукцией *FGF23* [11]. Генетической основой заболевания являются дефекты в генах RAS-цепи (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*).

Столь большое количество пораженных органов обусловлено экспрессией RAS-генов.

Аутосомно-рецессивный (АР) ГФР (Autosomal recessive hypophosphatemic rickets, ARHR)

АР ГФР вызван инактивирующими мутациями в гене, кодирующем белок матрицы дентина 1 (*DMP1*), или гене эктонуклеотид/пирофосфатазы-фосфодиэстеразы 1 (*ENPP1*) [24–27].

Отличительными особенностями данных форм ГФР является наличие сенсоневральной глухоты из-за склероза внутреннего слухового канала, повышенная плотность различных костей скелета (черепа, ключиц, ребер) и ярко выраженная энтезопатия.

АР ГФР с гиперкальциурией (Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, HHRH)

Данная форма ГФР вызвана мутациями гена *SLC34A3*. Характерными биохимическими признаками данного варианта ГФР являются гиперкальциурия и повышенное содержание $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови при низком уровне ПТГ [12].

Клинические проявления рахита заболевания могут быть умеренными либо полностью отсутствовать или манифестировать в более старшем возрасте. Точная диагностика ГФР с гиперкальциурией имеет важное терапевтическое значение. В отличие от других форм ГФР, при данном варианте назначение только солей фосфора может привести к полной ремиссии заболевания, в то время как добавление нативных или активных форм витамина D может вызвать развитие осложнений, таких как гиперкальциемия, нефрокальциноз и мочекаменная болезнь.

Другие редкие формы ГФР представлены в таблице 1.

ЛЕЧЕНИЕ ГФР

Консервативное лечение

Общепринятой на сегодняшний день схемой лечения пациентов с наследственными формами ГФР является назначение солей фосфора в сочетании с альфакальцитролом или кальцитриолом. Цель данной терапии заключается в предотвращении прогрессии деформации костей, улучшении динамики роста и состояния зубов, а также в уменьшении проявления мышечной гипотонии [3].

Необходимо отметить, что терапевтический ответ на лечение солями фосфора ограничен по причине возникновения частых побочных явлений, а именно диспептических расстройств (тошнота, рвота, диарея), развития нефрокальциноза и вторичного гиперпаратиреоза. Многократный ежедневный прием (до 6–8 раз в сутки) солей фосфора снижает комплаентность пациентов. Данные особенности, а также то, что был подтвержден *FGF23*-опосредованный механизм развития некоторых форм ГФР, привели к созданию нового препарата моноклональных антител к *FGF23* (AT-FGF23; anti-FGF23 antibody) [13]. В настоящее время препарат одобрен к лечению пациентов с X-сцепленным ГФР в детском и взрослом возрасте в США и Европе. Результаты клинических испытаний доказали эффективность препарата в виде нормализации фосфора крови, улучшения структуры костной ткани и уменьшения проявлений мышечной слабости.

Возможно, данный способ лечения станет основным в терапии различных форм ГФР.

Хирургическое лечение при гипофосфатемическом рахите

Стоит отметить, что хирургическая коррекция деформаций нижних конечностей не может быть первоочередным способом лечения.

Вопрос по выбору тактики и возраста проведения оперативной коррекции деформаций нижних конечностей при ГФР к настоящему времени остается нерешенным. Как правило, большинство пациентов, которым проводятся корригирующие остеотомии в период активного роста, имеют высокий риск рецидива деформаций (до 100%). Безусловно, при выраженных деформациях ног, когда передвижения ребенка ограничены из-за болевого синдрома, а также имеется тяжелый косметический дефект и нарушение структуры крупных суставов нижних конечностей, проведение ортопедической коррекции в детском возрасте имеет полные основания. Наиболее оптимальным методом при открытых зонах роста является проведение временного эпифизиодеза, тогда как корригирующие остеотомии предпочтительно про-

водить в постпубертатном периоде на закрытых зонах роста [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы наблюдается значительный прогресс в изучении этиологии как наследственных, так и приобретенных форм гипофосфатемического рахита, однако полностью раскрыть весь механизм развития ГФР еще предстоит. Помимо дальнейших исследований в области молекулярной регуляции минерального обмена, целесообразно изучение эндокринных факторов в этиологии гипофосфатемии. Важно помнить, что пациенты с ГФР требуют комплексного подхода на этапе диагностики заболевания и лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Amatschek S, Haller M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human - what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *Eur. J. Clin. Invest.* 2010;40(6):552-560. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02286.x.
- Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J. Bone Miner. Metab.* 2011;30(1):1-9. doi: 10.1007/s00774-011-0340-2.
- Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* 2011;26(7):1381-1388. doi: 10.1002/jbmr.340.
- Raeder H, Rafaelsen S, Bjerknes R. Monogenic phosphate balance disorders. *Contemporary Aspects of Endocrinology: InTech*; 2011.
- Francis F, Hennig S, Korn B, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat. Genet.* 1995;11(2):130-136. doi: 10.1038/ng1095-130.
- Tenenhouse H. Molecular basis of renal disease. X-linked hypophosphatemia: a homologous disorder in humans and mice. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1999;14(2):333-341. doi: 10.1093/ndt/14.
- Mansour-Hendili L, Blanchard A, Le Pottier N, et al. Mutation Update of the CLCN5 Gene Responsible for Dent Disease 1. *Hum. Mutat.* 2015;36(8):743-752. doi: 10.1002/humu.22804.
- Bianchini JW, Stambler AA, Harrison HE. Familial hypophosphatemic rickets showing autosomal dominant inheritance. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 1971;7(6):287-295.
- White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat. Genet.* 2000;26(3):345-348. doi: 10.1038/81664.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast Growth Factor 23 in Oncogenic Osteomalacia and X-Linked Hypophosphatemia. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(17):1656-1663. doi: 10.1056/NEJMoa020881.
- Avitan-Hersh E, Tatur S, Indelman M, et al. Postzygotic HRAS Mutation Causing Both Keratinocytic Epidermal Nevus and Thymoma and Associated With Bone Dysplasia and Hypophosphatemia Due to Elevated FGF23. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2014;99(1):E132-E136. doi: 10.1210/jc.2013-2813.
- Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, et al. Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Is Caused by Mutations in the Sodium-Phosphate Cotransporter Gene SLC34A3. *The American Journal of Human Genetics.* 2006;78(2):193-201. doi: 10.1086/499410.
- Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J. Clin. Invest.* 2014;124(4):1587-1597. doi: 10.1172/jci72829.
- Mielke CH, Stevens PM. Hemiepiphyseal stapling for knee deformities in children younger than 10 years: a preliminary report. *J. Pediatr. Orthop.* 1996;16(4):423-429.
- Novais E, Stevens PM. Hypophosphatemic Rickets. *Journal of Pediatric Orthopaedics.* 2006;26(2):238-244. doi: 10.1097/01.bpo.0000218531.66856.b7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Куликова Кристина Сергеевна, к.м.н. [Kristina S. Kulikova, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0434-9088>; eLibrary SPIN: 4931-5238; e-mail: kristinakulikova87@gmail.com

Тюльпак Анатолій Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, ScD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: ant@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Куликова К.С., Тюльпак А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — № 2 — С. 46-50. doi: 10.14341/OMET9672

TO CITE THIS ARTICLE:

Kulikova KS, Tiulpakov AN. Hypophosphatemic rickets: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Obesity and metabolism.* 2018;15(2):46-50. doi: 10.14341/OMET9672

МНОЖЕСТВЕННАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗЕ



© Л.К. Дзеранова^{1*}, Н.В. Маказан¹, Е.А. Пигарова¹, А.Н. Тюлякова¹, Е.В. Артемова¹, Т.В. Солдатова¹, Д.О. Тулупов², А.В. Воронцов¹, Г.А. Мельниченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Псевдогипопаратиреоз – редкая группа клинически и генетически гетерогенных заболеваний, обусловленная инактивацией ПТГ-сигнального пути. Основным компонентом заболевания является резистентность к паратгормону (ПТГ), обуславливающая нарушение кальций-фосфорного обмена. При псевдогипопаратиреозе также могут отмечаться развитие нечувствительности к тиреотропному и гонадотропным гормонам гипофиза и формирование характерных клинических особенностей в виде подкожных кальцинатов, брахидактилии, ожирения, низкорослости, умственной отсталости. В данной статье приводится описание клинического случая псевдогипопаратиреоза у женщины 35 лет с классическим фенотипом гипопаратиреоза с наследственной остеоидистрофией Олбрайта и доказанной мутацией в гене *GNAS*, обсуждается спектр метаболических расстройств, характерных для данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псевдогипопаратиреоз, ожирение, синдром Фара, паратгормон, гипотиреоз, кальций, гипокальциемия.

MULTIPLE HORMONAL RESISTANCE AND METABOLIC DISORDERS IN PSEUDOGYPOPARATIOSIS

© Larisa K. Dzeranova^{1*}, Nadezhda V. Makazan¹, Ekaterina A. Pigarova¹, Anna N. Tyulyakova¹, Ekaterina V. Artemova¹, Tatiana V. Soldatova¹, Denis O. Tulupov², Aleksandr V. Vorontsov¹, Galina A. Melnichenko¹,

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Pseudohypoparathyroidism is a rare group of clinically and genetically heterogeneous diseases caused by the inactivation of the PTH-signaling pathway. The main component of the disease is resistance to PTH, causing a disturbance of calcium-phosphorus metabolism. With pseudohypoparathyroidism, there may also be a development of insensitivity to thyrotropic and gonadotropic hormones of the pituitary gland and the formation of characteristic clinical features in the form of subcutaneous calcifications, brachydactyly, obesity, stuntedness, mental retardation. This article describes the clinical case of pseudohypoparathyroidism in a 35-year-old woman with classic phenotypic hypoparathyroidism with hereditary Albright osteodystrophy and a proven mutation in the *GNAS* gene, and discusses the spectrum of metabolic disorders of the disease.

KEYWORDS: pseudohypoparathyroidism, obesity, Farah syndrome, parathyroidhormone, hypothyroidism, calcium, hypocalcemia.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди редких причин множественных метаболических нарушений особое место занимает псевдогипопаратиреоз (ПГП), характеризующийся нечувствительностью к паратгормону (ПТГ) и возможностью формирования мультигормональной резистентности и наследственной остеоидистрофии Олбрайта (НОО) [1]. Наследственная остеоидистрофия Олбрайта объединяет в себе ряд характерных фенотипических особенностей: ожирение, подкожные кальцинаты, брахидактилия типа E, низкорослость, умственная отсталость, лунообразное лицо. Гормональная резистентность может быть представлена сочетанием нечувствительности к ПТГ с резистентностью к тиреотропному гормону (ТТГ), гормон роста – рилизинг гормону (ГР-РГ), лютеинизирующему/фолликулостимулирующему гормонам (ЛГ/ФСГ).

В основе заболевания лежат инактивирующие дефекты на пострецепторном уровне внутриклеточной передачи сигнала. Механизмы внутриклеточной передачи

сигнала от трансмембранного рецептора универсальны для множества пептидных гормонов и ряда других лигандов, чем и обусловлен мультисистемный характер нарушений, развивающихся при ПГП. Среди спектра молекулярно-генетических дефектов, ведущих к ПГП, наиболее распространенной и изученной является патология стимулирующей альфа-субъединицы G-белка (*Gas*). Особенности экспрессии гена *GNAS*, кодирующего *Gas*, обуславливают широкий клинический полиморфизм с неспецифическими вариантами манифестации и отсутствие четкой генотип-фенотипической корреляции. Псевдогипопаратиреоз – очень редкая патология, в связи с чем каждый случай метаболических нарушений, связанных с патологией в гене *GNAS*, представляет особый интерес.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В ФГБУ НМИЦ эндокринологии наблюдается женщина 35 лет с ожирением, низкорослостью, депрессивны-



Рис. 1. Брахидактилия: выраженное укорочение V пястной кости слева.



Рис. 2. Брахидактилия: укорочение IV плюсневой кости слева.

ми расстройствами, нарушениями кальций-фосфорного обмена, гипотиреозом. С 3 лет у пациентки отмечались тонические судороги на фоне фебрильной лихорадки и периодические миалгии. Впервые обследование проведено в 12 лет в связи с появлением карпопедальных спазмов, когда была выявлена гипокальциемия (Ca общ. 1,3, при норме 2,0–2,6 ммоль/л), гиперфосфатемия (2,66 ммоль/л при норме 0,7–1,6) на фоне повышенного уровня ПТГ (268 пг/мл). Во время обследования в стационаре также впервые обратили внимание на особенности фенотипа: у девочки отмечалось ожирение, укорочение IV и V пястных и плюсневых костей (рис. 1, 2), пальпировались плотные подкожные образования, не спаянные с окружающей тканью, безболезненные. Гистологическое исследование биоптата образований доказало наличие подкожных кальцификатов с распространением в перимизий. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головы выявлено обызвествление базальных ядер и субкортикальных отделов головного мозга (рис. 3). Был установлен диагноз «псевдогипопаратиреоз Ia типа». Молекулярно-генетическое исследование подтвердило наличие мутации в гене *GNAS* – гетерозиготная мутация *GNAS* в сайте сплайсинга с.585+2T>C. По поводу резистентности к ПТГ назначен альфакальцидол, в последующем к терапии были добавлены препараты кальция. Прием препаратов осуществлялся под контролем показателей кальция крови с периодической коррекцией дозы. В 20 лет впервые выявлен субклинический гипотиреоз и назначена заместительная терапия препаратом левотироксина натрия с дальнейшей коррекцией дозы в зависимости от уровня ТТГ при контроле в динамике. Клинических признаков гипогонадизма не отмечалось: менархе в 12 лет, менструальный цикл регулярный. При сборе семейного анамнеза не было выявлено особенностей, указывающих на возможность наличия у родственников НОО



Рис. 3. Отложение кальцинов в базальных ганглиях и субкортикальных отделах.

или гипокальциемии: родители нормального роста, брахидактилии, подкожных образований у них не имеется, судорожных эпизодов или криптогенной эпилепсии ни у родителей, ни у ближайших родственников не отмечалось. У пациентки нет детей, но было 4 беременности, все окончившиеся абортми. Одна беременность – замершая, один аборт по желанию пациентки, 2 последние беременности были прерваны после получения результатов пренатальной диагностики, доказавшей наличие у плода той же мутации в гене *GNAS*, что и у матери.

В 35 лет пациентка поступила в НМИЦ эндокринологии с жалобами на судорожный синдром. При осмотре обращали



Рис. 4. Брахидактилия, фото кистей пациентки



Рис. 5. Брахидактилия, фото стоп пациентки



Рис. 6. Брахиметафалангизм – сглаженность в области IV–V пястно-фаланговых суставов.

на себя внимание низкорослость (рост 148 см), ожирение (87 кг, ИМТ 39) с лунообразным лицом, брахидактилия (рис. 4, 5), подкожные кальцинаты, положительный симптом Хвостека. При сжатии кистей в кулак отмечалась сглаженность в области IV–V пястно-фаланговых суставов – брахиметафалангизм (рис. 6). В ходе обследования была выявлена декомпенсация по кальций-фосфорному обмену и гипотиреозу: гипокальциемия (Са ион. 0,87 ммоль/л при норме 1,03–1,29), гиперфосфатемия (1,81 ммоль/л при норме 0,74–1,52), повышение уровня ПТГ до 136 пг/мл (15–65), гипотиреоз (ТТГ 7,37 мМЕ/л при норме 0,64–5,76, св.Т4 8,72 пмоль/л при норме 11,5–20,4) при нормальном уровне аутоантител (АТ) (АТ к тиреопероксидазе (ТПО) 1,77 МЕ/мл, при норме 0–5,6) и отсутствии эхо-признаков аутоиммунного тиреоидита по данным УЗИ щитовидной железы (рис. 7). В суточном анализе мочи гипокальциурия 0,804 ммоль/сут (2,5–8), 0,37 мг/кг/сут, гипофосфатурия – 12,52 ммоль/сут (13–42). Беседа с пациенткой выявила ряд психологических проблем, появ-



Рис. 7. Отсутствие эхографических признаков аутоиммунного поражения щитовидной железы

ление которых сама женщина связывала с тяжелым переживанием последнего аборта: на фоне депрессии перестала следить за питанием и регулярным приемом препаратов, отмечались прогрессирующий набор веса и периодическая боль в мышцах, развившаяся в итоге в карпоспальный спазм. Проявления острой гипокальциемии были купированы введением раствора кальция глюконата; показатели кальций-фосфорного обмена и функционального статуса щитовидной железы нормализовались после восстановления и коррекции приема альфакальцидола и левотироксина натрия. По поводу имеющейся депрессии получает антидепрессанты под наблюдением психоневролога.

Таким образом, на основании данных за резистентность к ПТГ (гипокальциемия, гиперфосфатемия на фоне повышенного ПТГ) в сочетании с резистентностью к ТТГ (первичный гипотиреоз без признаков аутоиммунного поражения) и фенотипическими признаками НОО (подкожные кальцинаты, брахидактилия, низкорослость, ожирение, лунообразное лицо) был установлен диагноз: псевдогипопаратиреоз Ia типа, осложненный синдромом Фара, подтвержденный молекулярно-генетически.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай является ярким примером редкого состояния множественной гормональной резистентности, метаболических нарушений и классическим вариантом ПГП: пациентке на основании сочетания полного фенотипа НОО с признаками нечувствительности к ПТГ был установлен ПГП типа Ia. Такое название заболевания относится к исторически сложившейся, но все еще используемой классификации. В силу особенностей экспрессии *GNAS* проявления его варьируют от изолированной ПТГ-резистентности, что принято было обозначать как ПГП типа Ib, до полного фенотипа НОО с мультигормональной резистентностью, обозначаемого как раз как ПГП типа Ia. Кроме того, выделяют ПГП Ic, при котором имеется частично сохранный активность *Gas* и ПГП II типа и нет дефектов в гене *GNAS*. В настоящее время обсуждается новая классификация, объединяющая в себе все возможные инактивирующие нарушения передачи сигнала от ПТГ-рецептора к клеточному ядру. Согласно новой классификации, не получившей пока широкого распространения, в описываемом случае ПГП определяется

как заболевание, обусловленное инактивацией ПТГ-сигнального пути 2 типа (inactivating PTH/PTHrP signalling disorder, iPPSD2). Патогенная мутация в гене *GNAS* обусловила нарушение функции Gas и привела к формированию фенотипических особенностей, включающих низкорослость, брахидактилию, подкожные кальцинаты и ожирение, а также обусловила нарушение кальций-фосфорного обмена вследствие нечувствительности к ПТГ и развитие гипотиреоза за счет резистентности к ТТГ.

Исходя из данных анамнеза, можно предположить у пациентки длительно нерегистрируемую гипокальциемию: не исключено, что миалгии и тонические судороги, которыми пациентка страдала с 3 лет, были обусловлены низким уровнем кальция крови. Показательно, что данные жалобы не расценивались как основание для исследования кальций-фосфорного обмена вплоть до возникновения более выраженных клинических проявлений в виде карпопедальных спазмов. У данной пациентки ПГП мог быть заподозрен раньше не столько даже на основании проявлений резистентности к ПТГ, сколько на основании наличия брахидактилии и подкожных кальцинатов – специфических признаков заболевания, обусловленного инактивацией ПТГ-сигнального пути. Гипокальциемия при ПГП купируется назначением альфакальцидола или кальцитриола, что обусловлено патогенезом заболевания: резистентность к ПТГ приводит к сниженной активности 1-альфа-гидроксилазы, нарушению образования активной формы витамина D и, как следствие, гипокальциемии. Ежедневный прием подобранной дозы и регулярный контроль уровня кальция крови достаточны для своевременной коррекции терапии и предупреждения гипокальциемии. Имевшаяся у пациентки тяжелая декомпенсация по кальций-фосфорному обмену была обусловлена низкой приверженностью к лечению и пропусками в терапии.

На момент диагностики заболевания в 12 лет уже имелось обызвествление базальных ядер и субкортикальных отделов головного мозга, отражающих наличие синдрома Фара. Синдром Фара является неспецифическим осложнением длительной гиперфосфатемии и гипокальциемии, ведущих к отложению солей кальция в тканях головного мозга и хрусталике. Считается, что отложение кальцинатов в структурах головного мозга приводит к развитию нейропсихических нарушений в виде снижения памяти, концентрации внимания и нарушений экстрапирамидной системы в виде дистонии и расстройств произвольных движений, что обосновано характером локализации кальцинатов. В статьях, посвященных редким вариантам психических нарушений, у пациентов с ПГП основой психических расстройств называют именно синдром Фара. Тем не менее нельзя считать синдром Фара ведущей причиной психических нарушений: одним из характерных признаков НОО является умственная отсталость, манифестирующая, как правило, с первых лет жизни, ее развитие обусловлено влиянием нарушенного внутриклеточного сигналинга и сниженной активностью Gas и наблюдается вне зависимости от синдрома Фара. Кроме того, наличие синдрома Фара не обязательно будет иметь клинические проявления. Несмотря на длительное существование кальцинатов в экстрапирамидных структурах, у нашей пациентки не было выявлено характерных неврологических нарушений, а имеющаяся депрессия могла быть не столько проявлением синдрома Фара, сколько компонентом НОО, отражающим нарушение активности

Gas, либо мог иметься экзогенный компонент: сама пациентка связывала свое тяжелое психоэмоциональное состояние со стрессом после перенесенного последнего аборта.

Помимо депрессивных состояний и гипокальциемии, наиболее клинически значимым и сказывающимся на качестве жизни компонентом заболевания у пациентки было ожирение. Развитие ожирения при ПГП связано не с нарушенным пищевым поведением и гиперфагией, а с низким расходом энергии в покое и ассоциировано со сниженной активностью симпатической нервной системы и нарушенной липолитической активностью эпинефрина. Специфического подхода к снижению веса при ПГП не разработано, рекомендации сводятся к снижению калорийности питания, увеличению двигательной активности и физических нагрузок. В нашем случае достигнуть снижения веса пациентке было сложно из-за депрессии, обусловившей низкую комплаентность к заместительной терапии и неготовность к изменению образа жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псевдогипопаратиреоз – редкое многокомпонентное заболевание, в котором специфические проявления, такие как резистентность к ПТГ, подкожные кальцинаты и брахидактилия, сочетаются с неспецифическими, но характерными составляющими в виде ожирения, низкорослости и психоневрологических расстройств.

Ведущими проявлениями метаболических расстройств при ПГП являются нарушение кальций-фосфорного обмена в виде гипокальциемии и синдрома Фара, а также ожирение. ПГП часто выявляется на основании обследования по поводу судорожного синдрома, но идентификация специфических компонентов НОО может помочь вовремя заподозрить и диагностировать заболевание до развития клинических проявлений резистентности к ПТГ.

Хотя диагноз устанавливается на основании клинической картины и лабораторного исследования и при тщательном сборе семейного анамнеза возможно выявление родственников с ПГП, проведение молекулярно-генетического исследования необходимо для медико-генетического консультирования семьи.

Синдром Фара с отложением кальцинатов в структурах экстрапирамидной системы не всегда приводит к развитию двигательных нарушений.

Психические расстройства в виде депрессии могут усугубить тяжесть состояния, ведя к декомпенсации по гормональной резистентности и прогрессированию ожирения.

Осведомленность врачей о вариантах манифестации и спектре возможных компонентов ПГП способна улучшить раннюю диагностику заболевания, предотвратить осложнения и определить индивидуальную тактику ведения с учетом вариативности компонентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Albright F, Burnett, C, Smith, P H, Parson, W. Pseudo-hypoparathyroidism--an example of 'Seabright-Bantam syndrome': report of three cases. *Endocrinology*. 1942;30:922-32.
- Levine MA, Downs RW, Jr, Singer M, et al. Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1980;94(4):1319-1324.
- Patten JL, Johns DR, Valle D, et al. Mutation in the Gene Encoding the Stimulatory G Protein of Adenylate Cyclase in Albright's Hereditary Osteodystrophy. *N. Engl. J. Med.* 1990;322(20):1412-1419. doi: 10.1056/nejm199005173222002.
- Elli FM, Linglart A, Garin I, et al. The Prevalence ofGNASDeficiency-Related Diseases in a Large Cohort of Patients Characterized by the EuroPHP Network. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2016;101(10):3657-3668. doi: 10.1210/jc.2015-4310.
- Fernández-Rebollo E, Lecumberri B, Gaztambide S, et al. Endocrine Profile and Phenotype-(Epi)Genotype Correlation in Spanish Patients with Pseudohypoparathyroidism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2013;98(5):E996-E1006. doi: 10.1210/jc.2012-4164.
- Sano S, Nakamura A, Matsubara K, et al. (Epi)genotype-Phenotype Analysis in 69 Japanese Patients With Pseudohypoparathyroidism Type I. *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2(1):9-23. doi: 10.1210/js.2017-00293.
- Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2011;96(10):3020-3030. doi: 10.1210/jc.2011-1048.
- Thiele S, Mantovani G, Barlier A, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (IPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2016;175(6):P1-P17. doi: 10.1530/eje-16-0107.
- Saleem S, Aslam H, Anwar M, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8(1):156. doi: 10.1186/1750-1172-8-156.
- Otheman Y, Khalloufi H, Benhima I, Ouanass A. Manifestations neuropsychiatriques révélant une pseudohypoparathyroïdie avec un syndrome de Fahr. *L'Encéphale*. 2011;37(1):54-58. doi: 10.1016/j.encep.2010.03.001.
- Farfel Z, Friedman E. Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency. *Ann. Intern. Med.* 1986;105(2):197-199.
- Mouallem M, Shaharabany M, Weintrob N, et al. Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type Ia, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gs? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007;0(0):070907132242011-??? doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03025.x.
- Perez KM, Lee EB, Kahanda S, et al. Cognitive and behavioral phenotype of children with pseudohypoparathyroidism type 1A. *Am. J. Med. Genet. A*. 2018;176(2):283-289. doi: 10.1002/ajmg.a.38534.
- Chen M, Berger A, Kablan A, et al. Gsa Deficiency in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus Partially Contributes to Obesity Associated with Gsa Mutations. *Endocrinology*. 2012;153(9):4256-4265. doi: 10.1210/en.2012-1113.
- Roizen JD, Danzig J, Groleau V, et al. Resting Energy Expenditure Is Decreased in Pseudohypoparathyroidism Type 1A. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2016;101(3):880-888. doi: 10.1210/jc.2015-3895.
- Carel JC, Le Stunff C, Condamine L, et al. Resistance to the Lipolytic Action of Epinephrine: A New Feature of Protein GsDeficiency. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1999;84(11):4127-4131. doi: 10.1210/jcem.84.11.6145.
- Chen M, Shrestha YB, Podyma B, et al. Gsa deficiency in the dorsomedial hypothalamus underlies obesity associated with Gsa mutations. *J. Clin. Invest.* 2016;127(2):500-510. doi: 10.1172/jci88622.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, ScD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Маказан Надежда Викторовна, педиатр-эндокринолог [Nadezhda V. Makazan, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3832-6267>; eLibrary SPIN 7156-6517; e-mail: nmakazan@yandex.ru.

Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com.

Тюлякова Анна Николаевна, ординатор [Anna N. Tyulyakova, residence]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2455-6383>; eLibrary SPIN: 7717-9220; e-mail: anya_93_08@mail.ru.

Артемова Екатерина Викторовна, врач [Ekaterina V. Artemova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2232-4765>; eLibrary SPIN: 4649-0765; e-mail: profilaktika@bk.ru.

Солдатова Татьяна Васильевна, к.м.н. [Tatiana V. Soldatova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-3118>; e-mail: tatmoscow@yandex.ru.

Тулупов Денис Олегович [Denis O. Tulupov]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7812-0545>; eLibrary SPIN: 9844-7885; e-mail: denis.tylypov@mail.ru.

Воронцов Александр Валерьевич, д.м.н. [Aleksandr V. Vorontsov, ScD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2791-3278>; eLibrary SPIN: 2502-4463; e-mail: mr2005i@mail.ru.

Мельниченко Галина Афанасьевна, акад. РАН [Galina A. Melnichenko, academician of RAS, ScD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Маказан Н.В., Е.А. Пигарова, Тюлякова А.Н., Артемова Е.В., Солдатова Т.В., Тулупов Д.О., Воронцов А.В., Мельниченко Г.А. Множественная гормональная резистентность и метаболические нарушения при псевдогипопаратиреозе // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — № 2 — С. 51-55. doi: 10.14341/OMET20182

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Makazan NV, Pigarova EA, Tyulyakova AN, Artemova EV, Soldatova TV, Tulupov DO, Vorontsov AV, Melnichenko GA. Multiple hormonal resistance and metabolic disorders in pseudogypoparatirosis. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):51-55. doi: 10.14341/OMET20182