

ВСЕМ ЛИ НУЖЕН ВИТАМИН D? ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА CYP24A1 В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ



© К.С. Куликова^{1,2,3*}, С.В. Папиж⁴, А.В. Поляков¹, А.В. Марахонов¹, Н.С. Бескоровайный¹, М.В. Шумихина⁵, Л.С. Созаева², Е.Б. Фролова⁶, Н.Ю. Калинченко², Э.А. Янар², Л.Я. Рожинская², Ю.В. Тихонович⁷, В.П. Богданов^{8,9}, В.А. Иоутси², А.Н. Тюльпаков^{1,3}

¹Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова, Москва, Россия

³Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия

⁵Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, Москва, Россия

⁶Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

⁷Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁸Московский физико-технический институт, Москва, Россия

⁹Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия

Дефицит 24-гидроксилазы (инфантальная гиперкальциемия тип 1) — это наследственное заболевание, ассоциированное с дефектами в гене *CYP24A1*, приводящими к нарушению инактивации метаболитов витамина D с развитием гиперкальциемии, нефропатии и нефролитиаза. По анализу историй болезни 44 пациентов (27 мужского и 17 женского пола, возраст: 3 месяца–32 года) наибольшую группу (n=41) составили пациенты детского возраста. 16 детей в возрасте до 1 года демонстрировали наиболее яркие клинические проявления заболевания. Основные жалобы на момент обследования: снижение аппетита, задержка физического и психомоторного развития, признаки острого пиелонефрита или персистирующей абактериальной асимптоматической лейкоцитурии и/или нефропатии (у взрослых — нефролитиаз). Холекальциферол в профилактической дозе на момент дебюта заболевания принимали 70,5% детей, Ме длительности приема — 6 [3; 9] месяцев. Гиперкальциемия зафиксирована у 88,6%, Ме общего 2,9 [2,65; 4,03] ммоль/л. Ме соотношения 25(OH)D₃:24,25(OH)₂D₃ — 340,65 [132,2; 630,75] (n=10). Гиперкальциурия выявлена в 45,5%, нефропатия или нефролитиаз — в 95% случаев.

Частыми мутациями в гене *CYP24A1* оказались p.Arg396Trp (66%) и p.Glu143del. (27%), расчетная частота дефицита 24-гидроксилазы в российской популяции на их основе составила 1 на 10 900 новорожденных, гетерозиготного носительства — 1 на 53 человека.

Впервые проведен расчет частоты дефицита 24-гидроксилазы в российской популяции. Учитывая высокую распространенность заболевания и гетерозиготного носительства, мы предлагаем проводить молекуларно-генетическое тестирование на наличие патогенных вариантов p.Arg396Trp и p.Glu143del в гене *CYP24A1* у новорожденных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *CYP24A1*; дефицит 24-гидроксилазы; инфантальная гиперкальциемия 1 типа; гиперкальциурия; частота; нефропатия; нефролитиаз; ПТГ-независимая гиперкальциемия; витамин D; холекальциферол; интоксикация; 25(OH)D₃:24,25(OH)₂D₃.

DOES EVERYONE NEED TO TAKE VITAMIN D? HIGH PREVALENCE OF CYP24A1 DEFICIENCY IN THE RUSSIAN POPULATION

© Kristina S. Kulikova^{1,2,3*}, Svetlana V. Papizh⁴, Alexandr V. Polyakov¹, Andrey V. Marakhonov¹, Nikita S. Beskorovainiy¹, Marina V. Shumikhina⁵, Leila S. Sozaeva², Elena B. Frolova⁶, Natalia Yu. Kalinchenko², Eda A. Yanar², Liudmila Ya. Rozhinskaya², Yulia V. Tikhonovich⁷, Victor P. Bogdanov^{8,9}, Vitalij A. Iouts², Anatoly N. Tiulpakov^{1,3}

¹Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital- Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Veltischev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russia

⁵N.F. Filatov Children City Hospital, Moscow, Russia

⁶National Medical Research Center of Children Health, Moscow, Russia

⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁸Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudniy, Russia

⁹Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



24-hydroxylase deficiency (or infantile hypercalcemia type 1) is an inherited disease associated with biallelic loss-of-function CYP24A1 mutations lead to impaired inactivation of vitamin D metabolites and characterised hypercalcemia, nephrocalcinosis and/or urolithiasis. We present 44 patients, the largest group (n=41) consisted of children. The main complaints at the time of examination was: weight loss, refusal to eat, delayed physical and/or psychomotor development, signs of urinary tract infection and/or nephrocalcinosis (in adults — urolithiasis). Hypercalcemia was detected in 88.6%, with Me 2.9 [2.65; 4.03] mmol/L. Me of the 25(OH)D₃:24,25(OH)₂D₃ ratio was 340.65 [132.2; 630.75] (n=10). Hypercalciuria was detected in 59%, nephrocalcinosis or urolithiasis in 95% of cases. Frequent mutations in the CYP24A1 gene were p.Arg396Trp (66%) and p.Glu143del. (27%). Incidence of 24-hydroxylase deficiency in Russian population was 1:10900 estimated on the basis of these alleles of CYP24A1, overall carrier frequency for these mutations in CYP24A1 was 1 in 53 people. In conclusion, we propose to conduct molecular testing for the presence of pathogenic variants p.Arg396Trp and p.Glu143del in CYP24A1 during neonatal screening, due to the high expected frequency of 24-hydroxylase deficiency and heterozygous carriage of pathogenic variants of CYP24A1 in Russia.

KEYWORDS: CYP24A1; 24-hydroxylase deficiency; infantile hypercalcemia type 1; hypercalciuria; frequency; nephrocalcinosis; nephrolithiasis; PTH-independent hypercalcemia; vitamin D; cholecalciferol; intoxication; 25(OH)D₃; 24,25(OH)₂D₃.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метаболизм витамина D представляет собой гормонально регулируемую систему, связывающую обмен кальция и фосфата. К нарушениям метаболизма витамина D относятся дефекты активации и действия витамина D, проявляющиеся в виде различных форм витамин D-зависимого рахита, а также расстройства с повышенной активацией витамина D. К приобретенным и наследственным состояниям, приводящим к гипервитаминозу D, относятся интоксикация витамином D, гранулематозные заболевания и идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, которая может быть вызвана либо дефектом элиминации витамина D, либо первичным дефектом реабсорбции фосфата в почках [1]. Инактивация витамина D осуществляется посредством работы 24-гидроксилазы (CYP24A1). Клинический спектр состояний, вызванных биаллельными мутациями в гене CYP24A1 (MIM 126065), варьирует от идиопатической инфантильной гиперкальциемии 1 типа у детей до возвратного нефролитиаза и/или медуллярного нефрокальциноза с гиперкальциурией во взрослом возрасте [2–4].

Впервые в Великобритании в 1950-х годах обратили внимание на наличие связи между гиперкальциемией у некоторых детей и приемом витамина D для профилактики рахита [5]. С аналогичным «эндемическим» состоянием столкнулись позднее и в других странах. В 2011 г. Schlingmann et al. сообщили о генетической верификации инфантильной гиперкальциемии по результатам обследования 6 пациентов, у которых были обнаружены пять различных патогенных вариантов в гене CYP24A1 [6]. Данная патология первоначально получила название инфантильная гиперкальциемия 1 типа. К настоящему времени в литературе представлено более 64 публикаций с описанием более 200 пациентов с гиперкальциемией в результате врожденного дефицита 24-гидроксилазы [2, 3]. Анализ литературных данных показал, что первый пик клинических проявлений приходится на младенчество, а второй — на взрослый возраст около 20 лет [3]. Актуальным и нерешенным остается вопрос о проявлениях заболевания у гетерозиготных носителей мутаций в гене CYP24A1 [7].

По некоторым данным, расчетная частота заболевания оценивается как 1:60 000 новорожденных, однако имеются публикации, где представлена более высокая расчетная частота. Например, в польской популяции за-

болеваемость, оцененная на основе частоты аллелей патогенного варианта Arg396Trp в гене CYP24A1, составляет 1:32 465 новорожденных, а частота носительства 1:90 соответственно [4]. Исследований по изучению частоты заболевания и оценке частоты носительства патогенных вариантов в гене CYP24A1 в российской популяции ранее не проводилось.

В настоящей статье нами представлен анализ клинических, биохимических и молекулярно-генетических данных у 44 пациентов с дефицитом 24-гидроксилазы. Дополнительно, используя российские базы данных экзомов и геномов, нами проведена оценка частоты гетерозиготного носительства патогенных вариантов в гене CYP24A1 и рассчитана частота заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 44 пациента из 43 семей с гиперкальциемией ($>2,6$ ммоль/л) или с анамнезом острой или хронической гиперкальциемии в сочетании с уровнем ПТГ менее 20 пг/мл, а также признаками нефрокальциноза и/или нефролитиаза. Данные о клинических симптомах и биохимических параметрах (кальций и фосфат в сыворотке и моче, уровень паратгормона, витамина D и др.) собирались ретроспективно с использованием медицинских записей.

Некоторым пациентам (n=10) выполнен профиль метаболитов витамина D в сыворотке крови методом жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Результаты выражены как молярное отношение 25(OH)D₃:24,25(OH)₂D₃. Значения менее 25 указывают на отсутствие дефекта в активности 24-гидроксилазы, и считались нормальными [8].

Всем пациентам было проведено генетическое тестирование на наличие мутаций в гене CYP24A1. Молекулярно-генетический анализ проводился после получения письменного информированного согласия пациента и/или его законного представителя. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови наборами PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Генетическое тестирование выполнялось с помощью следующих методик: прямое автоматическое секвенирование гена CYP24A1 по Сэнгеру (n=2), массовое параллельное секвенирование с исследованием мутаций в 22 генах, ассоциированных с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена (n=35), или

полное секвенирование экзона ($n=7$). Оценка патогенности варианта нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [9, 10]. Нумерация кодирующей последовательности гена *CYP24A1* дана по референсу NM_000782.5 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

Для оценки частоты гетерозиготного носительства описанных патогенных вариантов в гене *CYP24A1* был выполнен поиск данных вариантов в 5704 образцах ДНК (11 408 аллелей) по базе RuExac [11] и 3000 образцах ДНК (6000 аллелей) по базе данных ЦГРМ «ГЕНЕТИКО». Всего для анализа использовано 8704 образца (17 408 аллелей).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1, из которых 26 были ранее описаны [12–14]. Мы зарегистрировали 44 пациента: 27 мужского (61,3%) и 17 женского (38,7%) пола, включая 41 ребенка (93%) в возрасте от 3 месяцев до 11 лет (Ме возраста 20 [9; 63] месяцев) и 3 взрослых (7%) от 20 до 32 лет. Многочисленную группу (36% случаев) с наиболее яркими клиническими проявлениями заболевания на фоне тяжелой гиперкальциемии представляли дети до 1 года.

Основными причинами, послужившими поводом для инициации обследования детей, были следующие: снижение аппетита ($n=12$), недостаточная прибавка в массе тела ($n=14$), задержка физического и/или психомоторного развития у детей ($n=12$), признаки острого пиело-нейфрита или персистирующей абактериальной асимптоматической лейкоцитурии ($n=12$) и наличие признаков нефрокальциноза и/или улитиаза по данным УЗИ почек ($n=42$). Взрослые пациенты были обследованы с целью диагностики причин улитиаза.

Медиана возраста манифестиции заболевания среди детей составила 9 [4,5; 46] месяцев, Ме постановки диагноза с генетической верификацией — 31 [12; 72] месяц. Таким образом, в среднем запаздывание в постановке диагноза от момента появления первых симптомов составило 22 [4,75; 33] месяца.

Семейный анамнез по улитиазу был отягощен у 10 пациентов. Двое пациентов с мутацией в гене *CYP24A1* были родные братья (N42.1, N 42.2), один из которых (N 42.2) без клинических проявлений обследован по причине наличия заболевания у сибса.

Информация о приеме холекальциферола и дозах была доступна в 70,5% случаев ($n=31$), Ме дозы составила 1000 [1000; 1375] МЕ/сут, Ме длительности приема до момента обследования — 6 [3; 9] месяцев.

На момент диагностики гиперкальциемия была зафиксирована у 39 пациентов (88,6%), Ме уровня Са общего составила 2,9 [2,65; 4,03] ммоль/л, Са ионизированного — 1,42 [1,32; 1,9] ммоль/л. Тяжелая гиперкальциемия (Са общий сыворотки >3,5 ммоль/л) была диагностирована у 13 пациентов (29,5%) в возрасте до 12 месяцев с максимальным уровнем кальция в крови 6,39 ммоль/л у мальчика 6 месяцев (№9), которому по тяжести состояния потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. Умеренная гипофосфатемия была у 10 пациентов детского возраста (22,7%), Ме фосфора сыворотки 1,24 [1,1; 1,3] ммоль/л. У пода-

вляющего большинства обследованных ($n=39$) уровень паратгормона в крови был снижен, с Ме ПТГ в крови — 7,86 [3,28; 12,4] пг/мл. Значения 25(OH)D в крови более 150 нг/мл были зафиксированы у 7 детей (15,9%), максимальный уровень 25(OH)D был 214 нг/мл у ребенка 6 месяцев с тяжелой гиперкальциемией (№9, табл. 1), который к моменту обследования получал холекальциферол в дозе, не превышающей 1000 МЕ/сутки в течение 3 месяцев.

По результатам определения метаболитов витамина D в сыворотке крови у 10 пациентов Ме соотношения 25(OH)D3:24,25(OH)2D3 составила 340,65 [132,2; 630,7], у одной пациентки данный показатель был 27 на фоне выраженного дефицита витамина D (№40, табл. 1).

Гиперкальциурия была выявлена у 26 пациентов (59%) по результатам определения кальцийкреатининового соотношения разовой порции мочи и экскреции кальция в суточной порции.

У 42 пациентов, по данным УЗИ почек, отмечались признаки нефрокальциноза и/или нефролитиаза различной степени выраженности.

Всем пациентам выполнен поиск мутаций в гене *CYP24A1*. У 27 пациентов (61% случаев) патогенные варианты обнаружены в компаунд-гетерозиготном состоянии, у 17 (39%) — в гомозиготном. В общей когорте пациентов выявлен 21 вариант нуклеотидной последовательности в гене *CYP24A1*, в большинстве случаев (95,2%) мутации оценивались как патогенные или вероятно патогенные [9, 10]. Наиболее частым был миссенс-вариант p.Arg396Trp (c.1186C>T), который наблюдался у 29 пациентов (66%) (41/88 аллелей; 12 гомозигот и 17 компаунд-гетерозигот); вторым по частоте был вариант p.Glu143del (c.428_430delAAG), обнаруженный у 12 пациентов (27%) (17/88 аллелей; 5 гомозигот и 7 компаунд-гетерозигот); сочетание этих двух вариантов выявлено у четырех больных. Доля варианта p.Arg396Trp составила 47% от всех хромосом больных с выявленной мутацией, а варианта p.Glu143del — 19%. Таким образом, на долю этих двух вариантов в изученной когорте больных пришлось 65,91% (58/88 аллелей) всех мутантных аллелей.

По данным базы RuExac, частоты вариантов p.Arg396Trp и p.Glu143del составили 0,0046 (52 аллеля из 11 408, 95% ДИ: 0,0034–0,0060) и 0,0014 (16 аллелей из 11 408, 95% ДИ: 0,0008–0,0023) соответственно [16]. По данным базы ЦГРМ «ГЕНЕТИКО», частоты данных вариантов составили 0,0050 (30 аллелей из 6000; 95% ДИ: 0,0034–0,0071) и 0,0020 (12 аллелей из 6000; 95% ДИ: 0,0010–0,0035) соответственно. Поскольку полученные по двум базам данные по частотам достоверно не различаются ($p\text{-value}=0,6858$ и 0,3498 для вариантов p.Arg396Trp и p.Glu143del соответственно), они были объединены. Таким образом, по совокупным данным частота варианта p.Arg396Trp составила 0,0047 (95% ДИ: 0,0037–0,0058), варианта p.Glu143del — 0,0016 (95% ДИ: 0,0011–0,0023), а их суммарная частота — 0,0063 (95% ДИ: 0,0052–0,0076). Поскольку на долю этих двух частых вариантов приходится 66% всех мутантных аллелей в гене *CYP24A1*, то частота всех причинных вариантов в данном гене в РФ равна 0,0063/0,6591=0,0096 (с учетом 95% ДИ: 0,0079–0,0116). Отсюда популяционная частота гетерозиготного носительства мутаций в гене *CYP24A1* равна 0,0190 (с учетом 95% ДИ: 0,0156–0,0229) или каждый

Таблица 1. Клинические, биохимико-гормональные особенности пациентов с биаллельными вариантами в гене CYP24A1

| Пациент | Пол | Доза холекальциферола, ME/сут | Возраст манифестиации (месяцы) | Возраст постановки диагноза (месяцы, лет) | Са общ. сыр., ммоль/л | Фосфор неорг. сыр., ммоль/л | ПТГ сыр., пг/мл | 25(OH)D сыр., нг/мл | 25(OH)D:24,25(OH)2D | Гиперкальциурия (+/-) | Нефротицизм | Мутация в гене CYP24A1 (NM_000782.5) | |
|---------|-----|-------------------------------|--------------------------------|---|-----------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | | | | | | | | | | | | кДНК | Белок |
| 1 | м | 1000 | 5 | 9 мес. | 5,2 | - | 0,8 | 153 | - | + | + | c.[107delC] c.[1186C>T] | p.[Pro36Leufs*11] p.[Arg396Trp] |
| 2 | м | - | 5 | 9,4 года | 3,69 | 1,56 | 9,3 | 48,2 | - | + | + | c.[182C>A] c.[1186C>T] | p.[Pro61His] p.[Arg396Trp] |
| 3 | ж | 1000 | 77 | 7,3 года | 2,42 | 1,59 | <3 | 55 | - | - | + | c.[1156A>T] c.[1286T>C] | p.[Arg386Trp] p.[Phe429Ser] |
| 4 | м | 500 | 10 | 4,4 года | - | 1,85 | 10 | - | - | - | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 5 | ж | 1000 | 14 | 1,3 года | 2,96 | 1,86 | 13,3 | 15,75 | - | + | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 6 | м | 1000 | 10 | 1,4 года | 3,41 | 2,07 | 14,5 | 22,16 | - | - | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 7 | м | 1000 | 4 | 11 мес. | 5,19 | 0,95 | 15,44 | >160 | 649 | - | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 8 | м | - | - | 31 год | 2,9 | - | 1,6 | | 126,3 | н/д | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 9 | м | 1000 | 6 | 6 мес. | 6,39 | - | 3 | 214 | - | + | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 10 | ж | 1500 | 12 | 1,2 года | 4,34 | 1,64 | 12,3 | - | - | + | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 11 | ж | 0 | 60 | 7 лет | 2,57 | 1,87 | 7,93 | | 576 | + | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 12 | м | 500 | 6 | 1 год | 4,73 | - | 4,14 | >170,4 | 876 | - | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 13 | м | 1000 | 3 | 6 мес. | 5,15 | 1,57 | <3 | 144 | 898 | + | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 14 | м | - | - | 20 лет | 2,69 | 1,13 | 4,41 | 53,1 | 467 | + | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 15 | м | 1000 | 108 | 9 лет | 2,62 | 1,97 | 10,66 | 41,06 | - | - | + | c.[1186C>T] c.[1186C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp] |
| 16 | м | - | - | 2 года | 2,65 | 1,89 | 7,09 | - | - | н/д | + | c.[1186C>T] c.[1226T>C] | p.[Arg396Trp] p.[Leu409Ser] |
| 17 | м | 500 | 3 | 8 мес. | 5,3 | 2,9 | <3 | 160 | - | н/д | + | c.[1186C>T] c.[1226T>C] | p.[Arg396Trp] p.[Leu409Ser] |
| 18 | ж | - | 3 | 3 года | 4,52 | 1,39 | 1,88 | 190 | - | - | + | c.[1186C>T] c.[1226T>C] | p.[Arg396Trp] p.[Leu409Ser] |
| 19 | м | 1000 | 4 | 5 лет | 2,71 | 2,26 | 18 | 22 | - | + | + | c.[1186C>T];[1226T>C] | p.[Arg396Trp] p.[Leu409Ser] |
| 20 | м | - | - | 20 лет | 2,9 | - | 4,3 | | 95,6 | + | + | c.[1186C>T] c.[1315C>T] | p.[Arg396Trp] p.[Arg439Cys] |
| 21 | ж | - | 62 | 5,3 года | 2,66 | 1,36 | 15 | - | - | + | + | c.[1186C>T] c.[233G>T] | p.[Arg396Trp] p.[Gly78Val] |
| 22 | ж | 2500 | 56 | 5,8 года | 2,61 | 1,7 | - | - | - | + | + | c.[1186C>T] c.[428_430delAAG] | p.[Arg396Trp] p.[Glu143del] |
| 23 | ж | - | 10 | 1 год | 2,9 | - | 8 | 22,1 | - | - | + | c.[1186C>T] c.[428_430delAAG] | p.[Arg396Trp] p.[Glu143del] |

Продолжение таблицы 1

| Пациент | Пол | Доза холекальциферола, МЕ/сут | Возраст манифестиации (месяцы) | Возраст постановки диагноза (месяцы, лет) | Са общ. сыв., ммоль/л | Фосфор неорг. сыв., ммоль/л | ПТГ сыв., пг/мл | 25(OH)D сыв., нг/мл | 25(OH)D/24,25(OH)2D | Гиперкальциурия (+/-) | Нефрокальциноэ | Мутация в гене CYP24A1 (NM_000782.5) | |
|---------|-----|-------------------------------|--------------------------------|---|-----------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----------------|--|-------------------------------------|
| | | | | | | | | | | | | кДНК | Белок |
| 24 | м | 1000 | 60 | 5 лет | 2,33 | 1,79 | | 40,01 | - | - | + | c.[1186C>T] c.[428_430delAAG] | p.[Arg396Trp] p.[Glu143del] |
| 25 | м | 2000 | 6 | 2,5 года | 2,76 | 1,7 | 7 | 32,6 | - | + | + | c.[1186C>T] c.[428_430delAAG] | p.[Arg396Trp] p.[Glu143del] |
| 26 | ж | 2000 | 3 | 6 мес. | 4,7 | 1,58 | - | 171,4 | - | + | + | c.[1186C>T] c.[443T>C] | p.[Arg396Trp] p.[Leu148Pro] |
| 27 | ж | 1000 | 4 | 2 года | 2,62 | 1,92 | 6,2 | 37 | - | + | + | c.[1187G>A] c.[1508C>T] | p.[Arg396Gln] p.[Pro503Leu] |
| 28 | ж | 1500 | 4 | 1,9 года | 2,74 | 1,24 | 5,37 | 46,9 | - | + | + | c.[1187G>A] c.[1524delC] | p.[Arg396Gln] p.[Term515Next*?] |
| 29 | м | 1000 | 36 | 3 год 10 мес. | 3,5 | 1,59 | <3 | 68 | - | + | + | c.[1226T>C] c.[1379G>T] | p.[Leu409Ser] p.[Arg460Ile] |
| 30 | м | 1500 | 9 | 3,3 года | 3,74 | - | 3 | - | - | + | + | c.[1396C>T] c.[1396C>T] | p.[Arg466*] p.[Arg466*] |
| 31 | ж | 1000 | 24 | 8 лет 11 мес. | 2,55 | 1,74 | 10,3 | 19,4 | - | + | + | c.[296T>C] c.[1186C>T] | p.[Met99Thr] p.[Arg396Trp] |
| 32 | ж | 5000 | 6 | 7,6 года | 2,85 | 1,99 | 13,1 | 19,4 | - | н/д | + | c.[296T>C] c.[428_430delAAG] | p.[Met99Thr] p.[Glu143del] |
| 33 | м | - | 6 | 2,5 года | 5,2 | - | 7,8 | 26,3 | | - | + | c.[400T>G] c.[428_430delAAG] | p.[Trp134Gly] p.[Glu143del] |
| 34 | м | 1000 | 5 | 1,3 года | 3,08 | 1,75 | <3 | - | - | + | + | c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG] | p.[Glu143del] p.[Glu143del] |
| 35 | ж | - | 84 | 12,3 года | 2,59 | 1,48 | 14,2 | 15 | - | + | + | c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG] | p.[Glu143del] p.[Glu143del] |
| 36 | м | 1250 | 10 | 1,2 года | 4,03 | | 2,2 | 67,35 | - | + | + | c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG] | p.[Glu143del] p.[Glu143del] |
| 37 | м | 1000 | 4 | 9 мес. | 4,14 | | 3 | 113 | 214,3 | н/д | - | c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG] | p.[Glu143del] p.[Glu143del] |
| 38 | ж | - | 62 | 11 лет | 2,65 | 1,78 | | 27,3 | - | + | + | c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG] | p.[Glu143del] p.[Glu143del] |
| 39 | ж | - | 108 | 10 лет | 2,44 | 1,74 | 11,9 | - | - | + | + | c.[428_430delAAG] c.[1315C>T] | p.[Glu143del] p.[Arg439Cys] |
| 40 | ж | 1000 | 1 | 4 мес. | 3,04 | 2,22 | 3 | 8,1 | 27 | + | + | c.[443T>C] c.[1410dupT] | p.[Leu148Pro] c.[Gln471Serfs*21] |
| 41 | м | 2000 | 12 | 9 лет | 2,93 | 2,22 | 5,9 | 21,05 | - | + | + | c.[443T>C] c.[475C>T] | p.[Leu148Pro] c.[Arg159Trp] |
| 42.1 | м | - | 72 | 6 лет | 2,43 | 1,72 | 12,8 | - | - | - | + | c.[476G>A] c.[1186C>T] | p.[Arg159Gln] c.[Arg396Trp] |
| 42.2 | м | - | - | 4 года | - | 1,25 | 12,4 | - | - | - | - | c.[476G>A] c.[1186C>T] | p.[Arg159Gln] c.[Arg396Trp] |
| 44 | м | 500 | 6,5 | 1,9 года | 3,31 | - | 2,4 | - | 150 | - | + | c.[964G>A] c.[1186C>T] | p.[Glu322Lys] c.[Arg396Trp] |

Примечание: м — мужской; ж — женский; Са общий сыворотки, ммоль/л: 2,1–2,55; фосфор неорганический сыворотки, ммоль/л (референсные значения даны при измерении на аппарате Abbott ARCHITECTc8000): 15 дней–1 год: 1,54–2,72, 1 — <5 лет: 1,38–2,19, 5 — <13 лет: 1,33–1,92, 13 — <16 лет: 1,02–1,79; 16 — <19 лет: 0,95 — 1,62; 0,8–1,45; ПТГ (паратгормон), пг/мл: 15–65; 25(OH)D сыворотки, нг/мл: 30–100; 25(OH)D/24,25(OH)2D соотношение 5–25; н/д — нет данных.

53-й человек является носителем. На основе проведенного анализа расчетная частота дефицита 24-гидроксилазы в России составляет $9,19 \times 10^{-5}$ (с учетом 95% ДИ: $6,22 \times 10^{-5}$ – $1,33 \times 10^{-4}$) или 1 на 10 900 новорожденных (с учетом 95% ДИ: 1 на 7500–16100 новорожденных).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперкальциемия, обусловленная инактивирующими мутациями в гене *CYP24A1*, относится к наследственным ПТГ-независимым формам гиперкальциемии. В настоящее время обсуждается вопрос о корректности названия данного заболевания как инфантильная гиперкальциемия 1 типа, поскольку симптомы заболевания и установление данного диагноза не ограничиваются только младенческим возрастом, но могут встречаться и у взрослых, некоторые авторы предлагают использовать термины «дефицит 24-гидроксилазы» [15] или «гиперчувствительность к витамины D» [4].

Известно, что дефицит 24-гидроксилазы наследуется по аutosомно-рецессивному типу, и наиболее яркая клиническая картина в результате тяжелой гиперкальциемии характерна для пациентов раннего детского возраста. В исследуемой нами когорте пациентов наиболее высокие значения кальция крови отмечались у детей в первый год жизни. Связанное с возрастом изменение фенотипа было описано ранее и, предположительно, это обусловлено прогрессивным развитием резистентности тканей к витамину D со временем и ускоренным клиренсом кальция у детей более старшего возраста за счет повышения фильтрационной функции почек, что притупляет гиперкальциемическую реакцию у взрослых, но не у младенцев [16]. В большинстве случаев триггерным фактором к развитию гиперкальциемии в младенческом возрасте был прием витамина D, при этом дозы витамина D, которые использовались у пациентов, соответствовали профилактическим, которые по современным международным рекомендациям не требуют назначения каких-либо анализов для оценки их адекватности и безопасности перед началом или во время приема [17]. Представленные в нашем исследовании результаты сопоставимы с имеющимися литературными данными и подтверждают высокую распространенность дефицита 24-гидроксилазы в популяции. Кроме того, известно, что у гетерозиготных носителей патогенных вариантов в гене *CYP24A1* имеется высокий риск развития нефроказиноза. Закономерен вопрос о безопасности и рациональности всеобщего унифицированного применения профилактической терапии холекальциферолом. Также необходимо отметить, что одной из групп повышенного внимания по развитию серьезных осложнений являются беременные женщины с биаллельными мутациями в гене *CYP24A1*. На фоне приема добавок витамина D у женщин с дефектами в гене *CYP24A1* может развиться тяжелая гиперкальциемия во время беременности, которая может быть причиной преждевременных родов или задержки внутриутробного развития плода, а также высокого риска развития акушерских осложнений, таких как артериальная гипертензия, преэклампсия и гиперкальциемический криз [18]. По данным систематического обзора Cappellani D. et al., из 20 беременностей, осложненных

симптоматической гиперкальциемией на фоне дефицита 24-гидроксилазы, в 11 (55%) случаях произошли самопроизвольные роды, в 7 (35%) случаях — индукция родов и в 2 (10%) случаях — самопроизвольный выкидыши [2]. Отмена добавок витамина D оказалась эффективной в предотвращении симптоматической гиперкальциемии при повторных беременностях и, соответственно, эта стратегия должна быть тщательно рассмотрена.

Учитывая относительно высокую распространенность данной патологии, следует ожидать, что дефицит 24-гидроксилазы может сочетаться и усугублять течение заболеваний, которые изначально ассоциированы с гиперкальциемией, например, с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), что может существенно влиять на тактику ведения больного. В доступной литературе имеется описание 6 пациентов с сочетанием этих двух состояний, у большинства из них паратиреоидэктомия была первоначально выполнена после диагностики ПГПТ, а после операции из-за сохранения гиперкальциемии был установлен диагноз дефицита 24-гидроксилазы [19], что привело к отмене приема витамина D, ограничению потребления кальция, соблюдению расширенного питьевого режима, в некоторых случаях — применению петлевых диуретиков, бисфосфонатов, глюокортикоидов и др. Данный факт также подтверждает необходимость расширения диапазона дифференциальной диагностики гиперкальциемии с учетом возможного наличия дефицита 24-гидроксилазы.

В доступной литературе имеются единичные сообщения о долгосрочном наблюдении за пациентами с дефицитом 24-гидроксилазы, которым заболевание было диагностировано в раннем возрасте. Janiec A. et al. (2021) приводят результаты наблюдения группы больных в возрасте от 2 до 34 лет, которые демонстрируют, что у 14 из 18 (77%) субъектов СКФ была <90 мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$, а у двух пациентов с мутацией в гене *CYP24A1* развилась ХПН, и им была проведена трансплантация почки; УЗИ почек выявило нефроказиноз у 16 из 18 (88%) пациентов с мутациями в генах *CYP24A1* или *SLC34A1* [20]. Как известно, дефекты в гене *SLC34A1* являются причиной инфантильной гиперкальциемии 2 типа. Авторы также обращают внимание на то, что осложнения в виде нефроказиноза и ХБП развились у большинства, несмотря на попытки уменьшить воздействие повышенной инсоляции, снижения приема витамина D и добавок кальция. В работе Molin A. et al. распространность нефролитиаза в течение жизни оценивается в 10–15% [16], Nesterova G. et al. представили частоту почечных камней из-за дефицита *CYP24A1* в 4–20% случаев [15]. В нашей работе также продемонстрирована высокая частота нефроказиноза у детей (до 95% случаев) на момент диагностики, у взрослых (3/44) с дефицитом 24-гидроксилазы в 100% случаев имела МКБ с подросткового возраста, что подтверждает ключевое значение дефицита *CYP24A1* в поражении почек. Кроме нефролитиаза во взрослом возрасте у лиц с данной патологией может отмечаться тенденция к умеренной гиперкальциемии, которая может иметь сезонный характер, например, в летний период при повышенном воздействии солнца, или при приеме добавок витамина D [7]. В 2021 г. Hanna C. et al.

опубликовали данные о наличии связи между дефицитом CYP24A1 и кистами почек. Так, среди 16 пациентов с патогенными вариантами в гене CYP24A1 медуллярные и/или кортико-медуллярные кисты присутствовали во всех случаях, медиана возраста при первом обнаружении кисты составила 37 лет (диапазон 3–60 лет), у 80% детей была обнаружена как минимум 1 киста размером ≥ 5 мм [21]. В нашей группе пациентов только у одного мальчика (N 42.2) с бессимптомным течением заболевания по УЗИ было достоверно зафиксировано анэхогенное образование левой почки до 5,1 мм в диаметре.

В нашей работе анализ уровней метаболитов витамина D в образцах сыворотки показал очень низкие концентрации 24,25(OH)₂D₃ практически у всех пациентов (9/10). В 90% случаев у пациентов с доказанным дефицитом 24-гидроксилазы соотношение 25(OH)D₃ к 24,25(OH)₂D₃ было >80 . Как известно, данный показатель и его значение более 80 рекомендовано использовать в качестве биохимического критерия заболевания, тогда как у здоровых лиц он не превышает 25 [8]. В одном случае соотношение 25(OH)D₃:24,25(OH)₂D₃ незначительно превышало норму, что было связано с выраженным дефицитом витамина D, при этом уровень 24,25(OH)₂D₃ был низким. Применение расчета соотношения 25(OH)D₃:24,25(OH)₂D₃ для диагностики гетерозиготных носителей считается проблематичным, так как в исследованиях статистически значимой разницы по данному параметру между гетерозиготными носителями и здоровыми лицами обнаружено не было [7].

Гипофосфатемия среди нашей когорты выявлена в 22,7% случаев и была характерна для пациентов детского возраста, при этом клинических или рентгенологических признаков ракита не отмечалось. В работе Molin A. et al. сниженный уровень фосфора был выявлен в 27–28% случаев среди пациентов с патогенными вариантами в гене CYP24A1 [22]. Нарушение обмена фосфора с развитием гипофосфатемии является одним из основных биохимических маркеров гипофосфатемического ракита с гиперкальциурией в результате мутаций в гене SLC34A3, а также может быть при инфантильной гиперкальциемии 2 типа при дефектах в гене SLC34A1. Предполагается, что избыток 1,25(OH)2D при дефиците 24-гидроксилазы способствует повышению синтеза фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) и, следовательно, приводит к потере фосфата и гипофосфатемии, однако без развития ракита.

В настоящее время в литературе описано более 20 различных патогенных вариантов в гене CYP24A1 [4], а в базе данных мутаций генов человека аннотировано около 60 мутаций (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>). В обследуемой нами когорте пациентов из 21 варианта в гене CYP24A1 наиболее частыми были p.Arg396Trp (47%), p.Glu143del (19%), что соотносится с результатами исследований в европейской популяции, и их можно считать «горячими точками» в гене CYP24A1 [2]. В популяции Польши патогенный вариант p.Arg396Trp составляет приблизительно 61,1% аллелей гена CYP24A1, а частота данного аллеля была рассчитана как 0,0034 (0,34%; 1:294) [4]. Проведенные ранее функциональные исследования указанных мутаций *in vitro* продемонстрировали полное отсутствие или значительное снижение ферментативной активности CYP24A1 [6].

Два самых частых патогенных варианта p.Arg396Trp (c.1186C>T) и p.Glu143del (c.428_430delAAG) в гене CYP24A1 встретились в популяционной выборке россиян с частотами 0,0046 и 0,0014. В базе данных Gnomad в выборке европейцев нефинского происхождения для них представлены частоты 0,00092 и 0,00064. Таким образом, частота варианта p.Glu143del в РФ в два с половиной раза выше, чем в Европе, а варианта p.Arg396Trp в пять раз выше. Соответственно, в РФ следует ожидать существенно большую, чем в европейских странах, и частоту дефицита 24-гидроксилазы.

Большинство пациентов с дефицитом CYP24A1, вероятно, остаются нераспознанными, поскольку в литературе описано всего несколько сотен случаев (например, 221 случай в систематическом обзоре Cappellani et al. [2]), а польское исследование предполагает частоту заболевания в популяции 1 на 32 465 рождений [4]. По результатам проведенного нами исследования, расчетная частота дефицита 24-гидроксилазы оценивается как 1 на 10 900 новорожденных, а гетерозиготное носительство патогенных вариантов в гене CYP24A1 как 1 на 53, что значительно выше, чем представлено в работе из Польши.

Дискутабельным остается вопрос о влиянииmonoаллельных мутаций в гене CYP24A1 на фенотип человека [23]. По результатам систематического обзора Cappellani D. et al. у 72 носителей monoаллельных вариантов отмечался более мягкий биохимический и клинический фенотип, однако среди этой группы процент пациентов с нефролитиазом составил 19,4%, что выше, чем в общей популяции [2]. В работе Brancatella et al. при сравнении фенотипа гетерозиготных носителей со здоровыми людьми были получены данные о тенденции к более высокой концентрации кальция крови и уровня 25(OH)D без какой-либо разницы в других биохимических параметрах и наличии/отсутствии нефролитиаза [7]. Невозможность сделать однозначные выводы относительно риска развития осложнений для гетерозиготных носителей мутаций в гене CYP24A1 связана с отсутствием когортных исследований по сопоставлению носителей со здоровыми людьми. Однако результаты даже немногочисленных публикаций указывают на необходимость более тщательного наблюдения не только за пациентами с биаллельными вариантами в гене CYP24A1, но и гетерозиготными носителями из-за потенциального риска развития гиперкальциемии и связанных с ней клинических проявлений при воздействии провоцирующих факторов.

Определенные нами расчетная частота дефицита 24-гидроксилазы и частота носительства в России близки к таковым для таких хорошо известных и социально значимых заболеваний, как фенилкетонурия и муковисцидоз. Обе эти нозологии находятся в программе федерального скрининга новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные указывают на высокую частоту дефицита 24-гидроксилазы (1 на 10 900) и частоту гетерозиготного носительства патогенных вариантов в гене CYP24A1 (1 на 53 человека) в российской популяции, которая является весьма высокой для моногенно-го заболевания и соответствует частотам заболеваний,

включенных в неонатальный скрининг в РФ. Кроме того, для заболевания существует эффективный метод профилактики — исключение приема любых форм и в любой дозе витамина D, что также соответствует основным критериям для включения его в программу неонатального скрининга. В целом, полученные нами данные указывают на недооцененность частоты дефицита 24-гидроксилазы на территории нашей страны и заставляют задуматься о данной нозологии как кандидатной для расширения программы неонатального скрининга в РФ.

Учитывая повышенный риск развития гиперкальциурии и нефрокальциноза у гетерозиготных носителей патогенных вариантов в гене *CYP24A1*, считаем необходимым внедрение биохимического контроля (уровень кальция в крови и кальция в моче) при назначении холекальциферола в любых дозах и во всех возрастных группах.

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. 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. Добровольные информированные согласия пациентов и их законных представителей на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» получены.

Благодарности. Авторы выражают благодарность в предоставлении дополнительных материалов при подготовке данной статьи Д.Н. Хмельковой и А.А. Исаеву.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2016;37(5):521-547. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
2. Cappellani D, Brancatella A, Morganti R, Borsari S, Baldinotti F, et al. Hypercalcemia due to *CYP24A1* mutations: a systematic descriptive review. *Eur J Endocrinol*. 2021;186(2):137-149. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0713>
3. Zheng Z, Wu Y, Wu H, Jin J, Luo Y, Cao S, Shan X. Clinical heterogeneity and therapeutic options for idiopathic infantile hypercalcemia caused by *CYP24A1* pathogenic variant. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;36(11):999-1011. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0147>
4. Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wyjciak M, et al. Biallelic mutations in *CYP24A1* or *SLC34A1* as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet*. 2017;58(3):349-353. doi: <https://doi.org/10.1007/s13353-017-0397-2>
5. Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcemia in infants. *Lancet*. 1953;1: 265(6779):255-6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(53\)90187-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(53)90187-1)
6. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(5):410-421. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103864>
7. Brancatella A, Cappellani D, Kaufmann M, Borsari S, Piaggi P, et al. Do the Heterozygous Carriers of a *CYP24A1* Mutation Display a Different Biochemical Phenotype Than Wild Types? *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):708-717. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa876>
8. Kaufmann M, Gallagher JC, Peacock M, Schlingmann KP, Konrad M, DeLuca HF, et al. Clinical utility of simultaneous quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D by LC-MS/MS involving derivatization with DMEQ-TAD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2567-74. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4388>
9. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // Медицинская генетика. — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3-24 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
10. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
11. База вариантов нуклеотидных последовательностей «NGSData» // Доступ через онлайн-сервис «NGSData»: Бескоровайный Н.С. Программа «NGSData» // Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2021614055 Database of nucleotide sequence variants «NGSData» // Access via the online service «NGSData»: Beskorovayny N.S. Program «NGSData» // Certificate of state registration of computer programs No. 2021614055
12. Тихонович Ю.В., Колодкина А.А., Куликова К.С., Голубкина Ю.Ю., Калинченко Н.Ю., и др. Идиопатическая гиперкальциемия детей грудного возраста. Описание клинических случаев, обзор литературы. // Проблемы Эндокринологии. — 2017. — Т.63. — №1. — С. 51-57 Tikhonovich Yu.V., Kolodkina A.A., Kulikova K.S., Golubkina Yu.Yu., Kalinchenko N.Yu., et al. Idiopathic hypercalcemia in infants. Description of clinical cases, literature review. // *Problems of Endocrinology*. - 2017. - Vol. 63. - No. 1. - P. 51-57. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763151-57>
13. Рожинская Л.Я., Пушкирева А.С., Мамедова Е.О., Богданов В.П., Захарова В.В., и др. Паратиромон-независимая гиперкальциемия и гиперкальциурия у пациента с нефролитиазом и нефрокальцинозом, обусловленные нарушением метаболизма витамина D вследствие дефекта гена *CYP24A1*. // Остеопороз и остеонатурия. — 2021. — Т.24. — №1. — С. 26-33 Rozhinskaya L.Ya., Pushkareva A.S., Mamedova E.O., Bogdanov V.P., Zakhарова V.V., et al. Parathyroid hormone-independent hypercalcemia and hypercalciuria in a patient with nephrolithiasis and nephrocalcinosis caused by impaired vitamin D metabolism due to a defect in the *CYP24A1* gene. // *Osteoporosis and osteopathy*. - 2021. - Vol. 24. - No. 1. - P. 26-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12920>
14. Papizh SV, Shumikhina MV, Tiulpakov AN, Prikhodina LS. Idiopathic infantile hypercalcemia, type 1: clinical and genetic features of russian cohort of patients. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(1):78-90. doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2023-1-78-90>
15. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, Sakaki T, Vilboux T, Ciccone C, et al. 1,25-(OH)2D-24 hydroxylase (*CYP24A1*) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:649-57 doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05360512>.
16. Molin A, Baudoin R, Kaufmann M, Souberbielle JC, Ryckewaert A, et al. *CYP24A1* Mutations in a Cohort of Hypercalcemic Patients: Evidence for a Recessive Trait. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):E1343-52. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4387>
17. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-1947. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>

18. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Pludowski P, Zelzer S, Meinitzer A, Karras SN, Misiorowski W, Zittermann A, Mdrz W, Trummer C. Hypercalcemia in Pregnancy Due to CYP24A1 Mutations: Case Report and Review of the Literature. *Nutrients*. 2022;14(12):2518. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14122518>
19. Leszczyńska D, Szatko A, Latocha J, Kochman M, Duchnowska M, et al. Persistent hypercalcaemia associated with two pathogenic variants in the CYP24A1 gene and a parathyroid adenoma—a case report and review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1355916. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1355916>
20. Janiec A, Halat-Wolska P, Obrycki Ł, Ciara E, Wójcik M, et al. Long-term outcome of the survivors of infantile hypercalcaemia with CYP24A1 and SLC34A1 mutations. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(8):1484-1492. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa178>
21. Hanna C, Potretzke TA, Cogal AG, Mkhaimer YG, Tebben PJ, et al. High Prevalence of Kidney Cysts in Patients With CYP24A1 Deficiency. *Kidney Int Rep*. 2021;6(7):1895-1903. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kir.2021.04.030>
22. Molin A, Lemoine S, Kaufmann M, Breton P, Nowoczyń M, et al. Overlapping Phenotypes Associated With CYP24A1, SLC34A1, and SLC34A3 Mutations: A Cohort Study of Patients With Hypersensitivity to Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:736240. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.736240>
23. Cools M, Goemaere S, Baetens D, Raes A, Desloovere A, et al. Calcium and bone homeostasis in heterozygous carriers of CYP24A1 mutations: A cross-sectional study. *Bone*. 2015;81:89-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.018>

Рукопись получена: 23.01.2025. Одобрена к публикации: 27.02.2025. Опубликована online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Куликова Кристина Сергеевна**, к.м.н. [Kristina S. Kulikova, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522,

Москва, ул. Москворечье, дом 1 [address: 1 Moskvorechye street, 115522 Moscow, Russia];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0434-9088>; SPIN-код: 4931-5238; e-mail: kristinakulikova87@gmail.com

Папиж Светлана Валентиновна, к.м.н. [Svetlana V. Papizh, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6459-2795>; SPIN-код: 6758-2795; e-mail: papijsveta@mail.ru

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор [Alexandr V. Polyakov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>; SPIN-код: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

Марахонов Андрей Владимирович, к.б.н. [Andrej V. Marakhonov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0972-5118>; SPIN-код: 6803-9072; e-mail: marakhonov@gmail.com

Бескоровайный Никита Сергеевич [Nikita S. Beskorovainiy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7369-6948>; SPIN-код: 3635-6298; e-mail: bns@med-gen.ru

Шумихина Марина Владимировна, к.м.н. [Marina V. Shumikhina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-8241>; SPIN-код: 7328-3206; e-mail: marina.shumikhina@gmail.com

Созаева Лейла Салиховна, к.м.н. [Leila S. Sozaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6459-2795>; SPIN-код: 9983-5662; e-mail: leila.sozaeva@gmail.com

Фролова Елена Борисовна [Elena B. Frolova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8236-3662>; SPIN-код: 5457-5541; e-mail: mohnatiyshmel@mail.ru

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Natalia Yu. Kalinchenko, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; SPIN-код: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Яnar Эда Альперовна, к.м.н. [Eda A. Yanar. MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0002-8610-821X>; SPIN-код: 3104-6767; e-mail: anar.Eda@endocrincentr.ru

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; SPIN-код: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7747-6873>; SPIN-код: 6492-6790; e-mail: yuliatihonovich@mail.ru

Богданов Виктор Павлович [Victor P. Bogdanov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6377-9056>; SPIN-код: 9956-8495; e-mail: siberman@yandex.ru

Йоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaly A. Ioutsi, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997; e-mail: vitalik_organic@mail.ru

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Куликова К.С., Папиж С.В., Поляков А.В., Марахонов А.В., Бескоровайный Н.С., Шумихина М.В., Созаева Л.С., Фролова Е.Б., Калинченко Н.Ю., Яnar Э.А., Рожинская Л.Я., Тихонович Ю.В., Богданов В.П., Йоутси В.А., Тюльпаков А.Н. Всем ли нужен витамин D? Высокая распространенность дефицита CYP24A1 в российской популяции // Проблемы эндокринологии. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.31-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13561>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kulikova KS, Papizh SV, Polyakov AV, Marakhonov AV, Beskorovainiy NS, Shumikhina MV, Sozaeva LS, Frolova EB, Kalinchenko NY, Yanar EA, Rozhinskaya LY, Tikhonovich YV, Bogdanov VP, Ioutsi VA, Tiulpakov AN. Does everyone need to take vitamin D? High prevalence of CYP24A1 deficiency in the Russian population. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):31-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13561>