

Роль почек в поддержании кальциевого и магниевого гомеостаза и при его нарушениях

(Часть II)

Я.Ф. Зверев¹, В.М. Брюханов¹, А.Я. Рыкунова²

¹ Кафедра фармакологии ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, пр. Ленина, 40, Барнаул, 656038, Россия

² Отделение хронического диализа КГБУЗ "Краевая клиническая больница" Минздрава РФ, ул. Ляпидевского, 1, Барнаул, 656024, Россия

Role of kidney in maintaining calcium and magnesium homeostasis and its disorders

(Part II)

Ja.F. Zverev¹, V.M. Bryukhanov¹, A.Ya. Rykunova²

¹ Chair of pharmacology, Altai state medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, 656038, Russian Federation

² Department of chronic dialysis Altai regional clinical Hospital, 1 Lyapidevski street, Barnaul, 656024, Russian Federation

Ключевые слова: нарушения метаболизма кальция и магния, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипомагниемия, этиология, патогенез, лечение

Резюме

В обзоре освещаются вопросы изменений гомеостаза кальция и магния, выражающиеся в развитии гипер- и гипокальциемии, а также гипомагниемии. Обсуждаются особенности первичного гиперпаратиреоза, злокачественной гиперкальциемии, интоксикации витамином D. Особое внимание с позиций современной молекулярной биологии уделяется этиологии и патогенезу синдромных и несиндромных форм наследственной гиперкальциемии, таких как множественная эндокринная неоплазия, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, неонатальный тяжелый первичный гиперпаратиреоз; проявления гипокальциемии в виде аутосомной доминантной гипокальциемии и синдрома Барттера V типа; а также такие наследственные проявления гипомагниемии как гипомагниемия со вторичной гипокальциурией, семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом, изолированная доминантная гипомагниемия с гипокальциурией, синдром Гительмана. Обсуждаются современные принципы и методы коррекции гиперкальциемии и гипомагниемии.

Abstract

The review highlights the issues of changes in the calcium and magnesium homeostasis expressed in the development of hyper- and hypocalcaemia, as well as hypomagnesaemia. The features of primary hyperparathyroidism, malignant hypercalcaemia, and vitamin D intoxication are discussed. Special attention is paid the approaches of modern molecular biology to etiology and pathogenesis of syndrome and non-syndrome forms of hereditary hypercalcaemia, such as multiple endocrine neoplasia, familial hypocalciuric hypercalcaemia, neonatal severe primary hyperparathyroidism; manifestations of hypocalcemia in the form of autosomal dominant hypocalcemia and Bartter syndrome type V; as well as hereditary manifestations of hypomagnesemia as hypomagnesemia with secondary hypocalciuria, family hypomagnesemia with

Адрес для переписки: Яков Федорович Зверев
Тел.: 8 (3852) 241868 e-mail: zver@agmu.ru

Corresponding author: Jakov F. Zverev
e-mail: zver@agmu.ru

hypercalciuria and nephrocalcinosis, isolated dominant hypomagnesemia with hypocalciuria, Gitelman syndrome. Modern principles and methods of correction of hypercalcemia and hypomagnesemia are discussed.

Key words: *metabolic disorders of calcium and magnesium, hypercalcemia, hypocalcemia, hypomagnesemia, etiology, pathogenesis, treatment*

Нарушения кальциевого и магниевого гомеостаза

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия возникает в ответ на увеличение кишечной абсорбции, усиление костной резорбции и снижение почечной экскреции кальция [1]. Нормальный плазменный уровень общего кальция составляет 8,8-10,4 мг/дл (2,2-2,6 ммоль/л). Гиперкальциемия считается легкой, если этот показатель достигает 10,5-12,0 мг/дл (2,6-3,0 ммоль/л). Уровень выше 14 мг/дл может быть опасным для жизни [2, 3]. Следует иметь в виду, что в норме содержание плазменного кальция у детей младшего возраста существенно выше, чем у взрослых. Так, у новорожденных он колеблется в пределах 8,8-11,3 мг/дл, у детей до 5 лет – 9,4-10,8 мг/дл, 6-12 лет – 9,4-10,3 мг/дл [4].

Напомним, что ПТГ, секретлируемый четырьмя ПЩЖ в ответ на снижение плазменного уровня Ca^{2+} по принципу отрицательной обратной связи, повышает его содержание в крови за счет усиления резорбции остеокластов и увеличения реабсорбции в канальцах почек. Он также повышает образование и выделение кальцитриола, который косвенно увеличивает плазменный уровень Ca^{2+} и снижает почечную реабсорбцию фосфатов. Так что у пациентов с гиперкальциемией, возникающей в результате гиперсекреции ПТГ, плазменный уровень фосфатов имеет тенденцию к снижению.

Кальцитриол, активная форма витамина D, образуется путем последовательного гидроксирования прекурсора холекальциферола вначале в печени (25-гидроксирование), а затем – в почках (1-гидроксирование). Главная мишень витамина D – кишечник, где он усиливает абсорбцию кальция и фосфора. Поэтому при гиперкальциемии, обусловленной влиянием кальцитриола, уровень фосфатов в плазме крови имеет тенденцию к росту.

Кальцитонин, гормон, вырабатываемый парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, является слабым ингибитором активности остеокластов и противостоит эффектам ПТГ в почках, благодаря чему способствует повышению экскреции кальция с мочой.

Важную роль в механизме развития гиперкальциемии, особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями, может играть связанный с ПТГ пептид (PTH-related protein; PTHrP). Являясь гомологом ПТГ в отношении аминокислотной терминали гормона, содержащей место связывания

с рецептором, PTHrP взаимодействует с рецепторами, чувствительными к ПТГ, и имитирует биологические эффекты гормона в костях и почках [5].

Клинические проявления гиперкальциемии

Вплоть до концентрации 12,0 мг/дл гиперкальциемия может протекать бессимптомно и обычно обнаруживается случайно [6]. Когда же содержание Ca^{2+} превышает этот уровень, возникает целый комплекс симптомов с вовлечением многих органов и систем. Слишком высокая плазменная концентрация Ca^{2+} не может не отразиться на его содержании в клетке, что ведет к гиперполяризации мембран. Клинически это проявляется симптомами со стороны почек, костной, нервной, мышечной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта. Наиболее важные симптомы со стороны почек и водно-солевого обмена: полиурия, полидипсия и дегидратация, а также нефрокальциноз и нефролитиаз вследствие гиперкальциурии [7, 8]. Симптомы со стороны центральной нервной системы включают нарушение памяти и концентрации мозговой деятельности, спутанность сознания вплоть до коматозного состояния. Кроме того, больные жалуются на мышечную слабость и утомляемость, нарушение зрения в связи с кальцификацией роговицы [9]. Тошнота, боль в животе, потеря аппетита, панкреатит – основные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта [3]. Сердечно-сосудистые эффекты могут проявляться в виде гипертензии, сосудистой кальцификации и укорочения интервала QT на ЭКГ. Иногда возникают аритмии.

В 90% случаев гиперкальциемия возникает как результат первичного гиперпаратиреоза и злокачественных опухолей. При злокачественных новообразованиях гиперкальциемия является грозным признаком и служит прогнозом весьма скорого неблагоприятного исхода заболевания (часто – в течение нескольких недель). Что касается первичного гиперпаратиреоза, его течение более благоприятно. Первичный гипертиреоз – частое эндокринное нарушение, при котором 90% случаев возникает спорадически с пиком после достижения 60-летнего возраста. В 5-10% случаев гиперпаратиреоз является наследственным и обусловлен генетическими причинами [10]. Кроме названных, к причинам гиперкальциемии следует отнести нарушения, возникающие в результате интоксикации витамином D и хронического применения некоторых лекарственных препаратов (тиазидовые диуретики, препараты лития, антацидные средства, содержащие кальций).

Наконец, другие эндокринные нарушения, в числе гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, акромегалия, феохромоцитомы, также иногда сопровождаются гиперкальциемией.

Первичный гиперпаратиреоз (РНРТ)

Наиболее частой причиной первичного гиперпаратиреоза (РНРТ) является единичная аденома ПЩЖ, выявляемая у 80% таких пациентов. У оставшихся 20% это состояние возникает как следствие гиперплазии ПЩЖ или паратиреоидной карциномы [11-13]. У большинства пациентов с первичным гиперпаратиреозом болезнь протекает очень медленно. Интересно, что гиперкальциемия как проявление РНРТ, встречается у 25% новорожденных [14]. Как правило, такой гиперпаратиреоз разрешается в течение нескольких недель. В целом же, РНРТ у детей и подростков наблюдается значительно реже, чем у взрослых. В старшем детском и подростковом возрасте РНРТ возникает, как правило, спорадически и чаще (в 65% случаев) обусловлен, как и у взрослых, единичной аденомой ПЩЖ. Возраст пораженных подростков колеблется между 3 и 19 годами, составляя в среднем 12,8 лет. Чаще заболевают девушки и женщины [15,16]. Почти все больные подростки имеют симптомы, характерные для вовлечения костной системы или поражения конечных органов в виде нефрокальциноза, нефролитиаза и острого панкреатита [1].

Наиболее эффективное лечение РНРТ – хирургическое. Однако паратиреоидэктомия показана лишь при наличии ряда критериев, среди которых плазменная концентрация кальция, в любое время превышающая 12 мг/дл (3 ммоль/л); наличие гиперпаратиреоидного криза (отдельные эпизоды жизненно-опасной гиперкальциемии); нефролитиаз; нарушенная почечная функция; сниженная плотность костей; возраст не старше 50 лет [17].

Злокачественная гиперкальциемия

У 20-30% пациентов, страдающих злокачественными опухолями, развивается гиперкальциемия [18-21]. При этих заболеваниях гиперкальциемия обусловлена главным образом усиленной костной резорбцией, осуществляемой при помощи факторов, высвобождаемых опухолевыми клетками локально или в системный кровоток. Весьма условно выделяют 4 типа злокачественной гиперкальциемии [21].

1. Локальная остеолитическая гиперкальциемия (ЛОН). Встречается у пациентов с обширным вовлечением костной системы при множественной миеломе и раке молочной железы с метастазами в кости и является наиболее частой причиной ЛОН среди солидных опухолей [22]. При этом опухолевые клетки высвобождают в костную микроокружающую среду факторы, которые стимулируют образование и/

или активность остеокластов. В свою очередь, компоненты костного матрикса, высвобождаваясь в ходе резорбции, действуют хемотаксически на опухолевые клетки, повышая их метастатический потенциал и расширяя таким образом процесс метастазирования. Наиболее важным из упомянутых факторов, по-видимому, является связанный с ПТГ пептид (РТНrP). В нормальных условиях РТНrP функционирует как аутокринный и паракринный фактор. Но в данной клинической ситуации некоторые опухоли могут секретировать весьма значительное количество этого фактора в циркуляторное русло [23]. Далее РТНrP взаимодействует с рецепторами ПТГ/РТНrP 1-го типа и индуцирует злокачественную гиперкальциемия, воспроизводя костные и почечные эффекты ПТГ. К другим факторам, продуцируемым опухолями и, возможно, участвующим в развитии гиперкальциемии, относятся кальцитриол, простагландины, интерлейкины-1 и -6, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и фактор некроза опухоли [1]. Важно отметить, что указанные изменения могут развиваться в условиях сниженного уровня ПТГ в плазме крови [3].

2. Гуморальная злокачественная гиперкальциемия (ННМ) возникает в результате системной секреции РТНrP сквамозной карциномой пищевода, легкого, шейки влагалища, головы, шеи, карциномой почки, мочевого пузыря, яичников, груди, а также нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. В отличие от первичного гиперпаратиреоза, гуморальная злокачественная гиперкальциемия развивается на фоне сниженного плазменного содержания паратиреоидного гормона и нормального уровня кальцитриола [3, 22, 24, 25].

3. Злокачественная гиперкальциемия, индуцированная витамином D. Этот тип гиперкальциемии обусловлен эктопической продукцией кальцитриола некоторыми лимфомами и дисгерминомами [21, 22, 26-28]. Сходная картина может наблюдаться при саркоидозе и туберкулезе, когда макрофаги принимают на себя функцию экстраренального превращения 25-гидроксивитамина D₃ в кальцитриол, что способствует образованию гранулемы. При этом плазменный уровень ПТГ снижен, а содержание кальцитриола повышено [3,29].

4. Эктопическая секреция опухолью паратиреоидного гормона. В литературе описано лишь несколько случаев этого редкого типа злокачественной гиперкальциемии [22, 30].

Наследственные формы гиперкальциемии

Сегодня идентифицирован ряд форм наследственной гиперкальциемии. Чаще встречаются варианты, при которых РНРТ сочетается с разнообразными эндокринными и неэндокринными новообразованиями. К таким синдромам относятся множественная эндокринная неоплазия (MEN) и гиперпаратиреоидный челюстно-опухолевый синдром (НРТ-ЖТ). Кроме

отмеченных синдромов к наследственным формам гиперкальциемии относятся семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН), неонатальный тяжелый первичный гиперпаратиреоз (NSHPT), семейный изолированный гиперпаратиреоз (FHPT) и аутосомный доминантный мягкий гиперпаратиреоз (ADMH) [10, 11, 23, 31].

Синдромные формы наследственного первичного гиперпаратиреоза

Объединяют редкие аутоиммунные доминантные нарушения, при которых гиперкальциемия возникает на фоне двух и более, как правило, эндокринных опухолей, одной из которых является гиперплазия или аденома ПЩЖ.

При MEN1 наряду с опухолью ПЩЖ фиксируются новообразования островков поджелудочной железы (у 40% пациентов), передней доли гипофиза (у 30% пациентов) или опухоли коры надпочечников (у 30% пациентов). Параллельно могут возникать опухоли и других органов. При этом, как правило, поражаются все 4 ПЩЖ. Причиной являются инактивирующие мутации гена супрессора опухолей *MEN1*, локализованного у 70% пораженных на хромосоме 11q13.

Отличительным признаком синдрома MEN2A является сочетание опухолей ПЩЖ (у 20-40% пациентов), сопровождаемых первичным гиперпаратиреозом, с медулярной тиреоидной карциномой (у 99-100% пациентов) и феохромоцитомой (у 50% пациентов). Причиной заболевания являются герминативные активирующие мутации протоонкогена *RET*, картированного на хромосоме 10q11.21.

Крайне мало сведений существует пока относительно синдрома, названного MEN4. Известно, что при этом нарушении наряду с опухолями ПЩЖ, приводящих к РНРТ, фиксируются новообразования надпочечников, гипофиза и гонад. А причиной нарушения являются инактивирующие мутации гена *CDKN1B*, картированного на хромосоме 12p13.

При редком синдроме НРТ-ЈТ, выявленном у 300 человек из 100 семей, определяется сочетание единичной или множественных опухолей ПЩЖ (аденомы или карциномы), к которым впоследствии присоединяются оссифицирующие фиброзы верхней или нижней челюстей, овариальные опухоли и реже – почечные повреждения. Заболевание развивается как следствие мутаций гена супрессора опухолей *CDC73*, локализованного на хромосоме 1q25-q31.

Перечисленные синдромные заболевания обычно проявляются в возрасте 25-45 лет и требуют в зависимости от состояния частичной резекции ПЩЖ, субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии [10, 11, 23, 31]. Одновременно следует подчеркнуть важную роль не только клинических и биохимических исследований, но, в первую очередь,

генетического скрининга таких больных для своевременной диагностики и планирования наиболее эффективного лечения [11].

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН)

ФНН характеризуется умеренным повышением плазменной концентрации Ca^{2+} , неадекватно низкой экскрецией Ca^{2+} с мочой и несоответствующим гиперкальциемии нормальным уровнем паратиреоидного гормона в плазме крови [32,33]. Заболевание не относится к жизненно-опасным и протекает относительно доброкачественно.

Не так давно выяснено, что ФНН объединяет три генетически различных нарушения, обозначаемых как ФНН1, ФНН2 и ФНН3. ФНН1 составляет 65% от всех случаев ФНН и возникает как результат гетерозиготных мутаций с потерей функции гена *CASR*, локализованного на хромосоме 3q21.1. ФНН2 вызывается мутациями гена *GN411* (хромосома 19p13.3), ведущими к потере функции субъединицы альфа 11 G-протеина ($G\alpha_{11}$), который высоко экспрессирован в ПЩЖ и действует как сигнальный партнер рецептора CaSR. Эти мутации были зарегистрированы у 10% пациентов с ФНН. ФНН3 ассоциирована с миссенсными мутациями гена адаптер-связанного протеинового комплекса 2 (*AP2σ1*), картированного на хромосоме 19q13.3, которые ответственны за 20% случаев ФНН [31, 34-37].

При соблюдении соответствующей диеты лекарственная терапия, направленная на снижение уровня плазменного кальция, не показана. Не показано также и хирургическое исследование ПЩЖ, поскольку паратиреоидэктомия не излечивает данное расстройство [10, 23, 31]. В последние годы появляется все больше рекомендаций относительно использования при ФНН кальцимиметиков, что будет рассмотрено ниже.

Неонатальный тяжелый первичный гиперпаратиреоз (NSHPT)

NSHPT – довольно редкое заболевание, возникающее в период внутриутробного развития и проявляющееся в первые 6 месяцев после рождения ребенка [38-41]. Заболевание характеризуется высокой симптоматической ПТГ-зависимой гиперкальциемией у новорожденных, тяжелыми костными деформациями и переломами костей во время родов, что отражает нарушенную минерализацию и остеокластную резорбцию костей. Повреждение костей грудной клетки обуславливает угрозу развития респираторных симптомов. Новорожденные с NSHPT могут также иметь полнурию, дегидратацию, гипотонию, гепатоспленомегалию, анемию, отставание в развитии. Концентрация Ca^{2+} в плазме крови находится в пределах от умеренно повышенной (12-14 мг/дл) до очень высокой (25-30 мг/дл). При

этом гиперкальциемия возникает на фоне абсолютной или относительной гипокальциурии. Уровень ПТТ в 5-10 и более раз превышает верхнюю границу нормы. Кроме гиперкальциемии и гипокальциурии, новорожденные с NSHPT имеют гипофосфатемию и остеопению, значительное увеличение ПЩЖ, задержку развития, множественные переломы и респираторный дистресс [34, 42].

Наиболее часто NSHPT вызывается гомозиготными, реже – смешанными гетерозиготными мутациями гена *CASR* [43, 44]. В последнем случае новорожденный наследует по одной инактивирующей мутации *CASR* от каждого из родителей. Повидимому, именно этим объясняется более тяжелое течение заболевания по сравнению с FHH. В то же время, не так давно появились первые сведения о пациентах, имеющих *de novo* мутации, при отсутствии соответствующих генных дефектов у родителей [45, 46]. Таким образом, согласно представлениям, существующим сегодня, NSHPT могут вызывать следующие причины:

1. Гетерозиготность в результате единокровного союза двух лиц, страдающих FHH;
2. Получение двух мутантных аллелей гена *Casr* от двух отдаленных родственников, страдающих FHH;
3. *de novo* мутационное событие с или без наследования мутантного родительского аллеля [47].

Дальнейшему исследованию патогенеза FHH и NSHPT, как и открытию новых возможностей лечения этих заболеваний, способствует создание моделей нокаутных животных, имеющих гетерозиготные и гомозиготные мутации *CASR* [48]. Пока же в случаях тяжелой NSHPT единственным радикальным методом лечения остается хирургическое вмешательство с тотальной паратиреоидэктомией, обеспечивающее благоприятные жизненные перспективы [11, 23, 42]. Если же симптомы заболевания не слишком опасны, и удастся взять под контроль плазменную концентрацию Ca^{2+} , вполне можно ограничиться консервативным лечением [49], основные принципы которого будут рассмотрены ниже.

Семейный изолированный гиперпаратиреоз (FHHPT)

FHHPT характеризуется наследственным РНРТ, возникающим без ассоциации с другими опухолями и идентифицирован более чем в 100 семьях. Генетическая причина заболевания остается неизвестной, а диагноз основывается на исключении перечисленных выше других наследственных нарушений, связанных с РНРТ и генных мутаций, затрагивающих *MEN1*, *RET*, *CDKN1*, *CDC73* и *CASR* [23]. Существует предположение, что этиологическим фактором являются мутации протоонкогена *GCM2* (хромосома 6p24.2), который кодирует транскрипционный фактор, необходимый в основном для развития

щитовидной железы, но экспрессированный также в развивающихся и зрелых клетках ПЩЖ [31].

Аутосомный доминантный мягкий гиперпаратиреоз (ADMH)

Это наследственное нарушение было впервые зафиксировано в 2000 году в большой шведской семье. Проявления заболевания весьма напоминают фенотип FHHPT. Предположительно в его основе лежит герминативная инактивирующая мутация, проявляющаяся в аминокислотной замене в хвостовом домене протеина *CaSR* [10].

Приобретенные формы гиперкальциемии

Интоксикация витамином D

У детей, потребляющих избыточное количество этого витамина или его метаболитов, может развиваться гипервитаминоз D. Это связано с тем, что у детей существенно снижена верхняя граница толерантности к витамину D. Если для взрослых она находится на уровне 10 000 ЕД в день, то у детей младшего возраста эта граница снижена до 2000-4000 ЕД в день [50, 51].

Интоксикация витамином D может возникать у новорожденных, чьи матери потребляли избыточные количества этого витамина и/или его дериватов в период беременности [50]. У таких детей выявляется повышенный плазменный уровень промежуточного 25(OH)D, но не кальцитриола, что, повидимому, объясняется недостатком у них адекватной активности почечной 25(OH)D-1альфа гидроксилазы. В то же время, значительно повышенный уровень кальцитриола в плазме встречается у новорожденных с гиперкальциемией, возникшей вследствие некроза подкожной жировой клетчатки, довольно редкого нарушения, появляющегося у некоторых новорожденных после осложненных родов. В этом случае гиперкальциемия может развиваться в течение нескольких дней или недель после родов и является результатом продукции избыточного кальцитриола макрофагами в ходе тканевой реакции на некроз жировой ткани. Высвобождение кальция из некротизированной жировой ткани и повышенная активность простагландина E вызывают дальнейшее усугубление гиперкальциемии [52-54]. Наиболее общим клиническим признаком у таких детей является отставание в развитии, что сочетается с весьма значительной 15%-ной смертностью [53].

Аутоиммунная гипокальциурическая гиперкальциемия (АНН)

В последние годы появились сведения о пациентах с приобретенной аутоиммунной гипокальциурической гиперкальциемией (АНН), обусловленной

образованием инактивирующих антител к кальций-чувствительным рецепторам [55-57]. Эти пациенты имеют зависимую от ПТГ гиперкальциемию при наличии других аутоиммунных нарушений и, как правило, проявляют гипокальциурию. Идентифицированные антитела к CaSR притупляют медируемую рецептором активацию фосфолипазы С и киназы MAPK, ослабляя за счет этого функцию рецептора [55]. Как и ожидалось, высвобождение паратиреоидного гормона из клеток паращитовидных желез, инкубированных с сывороткой пациентов с АНН, было более высоким при любом уровне Ca^{2+} в сравнении с контрольной сывороткой. В почке антитела, по-видимому, взаимодействуя с CaSR, не позволяют снизить реабсорбцию в ТЛВПГ и за счет этого обеспечивают возникновение гипокальциурии, несмотря на гиперкальциемию, как это происходит у пациентов с семейной гипокальциурической гиперкальциемией [55, 56]. Так что инактивирующие антитела могут вызывать клиническую и биохимическую картину, сходную с таковой при ФНН [58].

Другие причины приобретенной гиперкальциемии

Некоторые инфекционные заболевания, особенно в детском возрасте, могут сопровождаться гиперкальциемией. Повышенное содержание кальция в крови часто фиксируется при лихорадке от кошачьих царапин (cat scratch fever), гистоплазмозе, кокцидиомикозе, лепре и туберкулезе [1,59]. Полагают, что при этом активированные Т-лимфоциты и макрофаги повышают активность 25(OH)D-1-альфа гидроксилазы с последующим увеличением образования кальцитриола из 25(OH)D [60].

Довольно часто причиной гиперкальциемии становится иммобилизация или длительный постельный режим. При этом наблюдается значительное снижение активности остеобластов и, соответственно, усиление остеокластной резорбции костей. Этот дисбаланс в костном ремоделировании и ведет к избыточной мобилизации кальция, как и фосфатов, из костей, обеспечивая развитие остеопороза [61].

Приобретенные формы гиперкальциемии, могут весьма неблагоприятно сказываться на функции почек за счет развития гиперкальциурии и нарушения способности концентрировать мочу. Повышенная концентрация кальция ведет к активации почечных CaSR, что обуславливает снижение канальцевой реабсорбции Ca^{2+} в ТЛВПГ. Тяжелая длительная гиперкальциурия в конце концов может привести к повреждению почечной ткани, нефрокальцинозу и нефролитиазу. Кроме того, длительная гиперкальциурия способствует вымыванию гипертоничности медуллярного интерстиция, что снижает способность почки концентрировать мочу. Не исключено, что это, посредством снижения реабсорбции солей в ТЛВПГ, наряду с другими причинами, способствует

развитию дегидратации, характерной для пациентов с гиперкальциемией тяжелой степени [58].

Тиазидные диуретики, как известно, повышают почечную реабсорбцию Ca^{2+} и вызывают легкую гиперкальциемию, обычно исчезающую после прекращения приема препаратов. Длительное применение больших доз кальция карбоната в качестве антацидного средства, кроме гиперкальциемии, может спровоцировать развитие алкалоза и даже почечной недостаточности [62]. Использование препаратов лития также может вызвать гиперкальциемию посредством повышения порога возбудимости клеток ПЩЖ, вырабатывающих ПТГ, что требует более высокого плазменного уровня кальция для прекращения секреции гормона [63]. И наконец, большие дозы витамина А и его аналогов могут индуцировать гиперкальциемию, по-видимому, за счет активации процесса костной резорбции [3].

Лечение доброкачественных гиперкальциемий

Поскольку РНРТ в подавляющем большинстве случаев обусловлен единичной доброкачественной аденомой ПЩЖ, единственным радикальным и эффективным методом лечения является хирургическое удаление этой гиперфункционирующей ткани. Современные критерии хирургического вмешательства, включая бессимптомно протекающий РНРТ, следующие: содержание плазменного Ca^{2+} на 1 мг/дл и более превышает верхнюю границу нормы; гиперкальциурия – более 400 мг/день (10 ммоль/день); сниженный более чем на 30% клиренс креатинина в сравнении с соответствующими половыми и возрастными нормами; возраст – моложе 50 лет; соответствующие показатели минеральной плотности костной ткани [64, 65]. Как правило, операция по удалению пораженной ткани ПЩЖ дает хороший результат. В 70% случаев фиксируется полное излечение пациентов. Редко возникающее осложнение в виде гипопаратиреоза и симптоматической гипокальциемии, которое проявляется в виде быстрого отложения кальция и фосфатов в костях (синдром "голодной кости"), требует энтерального или парентерального назначения препаратов кальция с активными метаболитами витамина D [66].

Пациенты с РНРТ, которым по каким-либо причинам противопоказано хирургическое лечение, должны получать медикаментозную терапию. При этом больным следует избегать приема некоторых препаратов, способствующих росту плазменной концентрации кальция (тиазидные диуретики, препараты лития). Относительно низко-кальциевой диеты существуют противоречивые мнения, поскольку ограничение потребления кальция приводит к росту плазменной концентрации ПТГ, а высокое потребление кальция с пищей способствует гиперкальциемии, особенно у пациентов с повышенным содержанием

кальцитриола. Поэтому рекомендуемое потребление пищевого кальция должно находиться в пределах 800-1000 мг в сутки [67]. Следует признать, что на сегодняшний день не удалось создать лекарственных препаратов, эффективно снижающих плазменное содержание и Ca^{2+} , и ПТГ.

Относительно эффективности бисфосфонатов при первичном гиперпаратиреозе существует много неясностей. Неоднократно предпринимавшиеся попытки использовать эти препараты для лечения РНРТ в целом не дали пока обнадеживающих результатов [68-72].

Подобно бисфосфонатам эстрогенные гормоны и препараты, созданные на их основе, снижают резорбцию костей и улучшают их минеральную плотность у постменопаузных женщин с РНРТ, не влияя существенно на уровень ПТГ и вызывая минимальные изменения плазменного кальция [73]. Аналогичные результаты были получены и при использовании селективного модулятора эстрогенных рецепторов ралоксифена [74]. Однако риски, связанные с длительным применением таких препаратов, пока глубоко не изучены [12].

В последнее время все больший интерес вызывают так называемые кальцимитетики, аллостерические модуляторы кальций-чувствительных рецепторов. Эти препараты повышают чувствительность CaSR ПЩЖ к циркулирующему кальцию, что ведет к снижению секреции ПТГ и к уменьшению плазменного содержания катиона. При этом концентрация внутриклеточного кальция возрастает [37, 75, 76]. Получены неплохие результаты лечения кальцимитетиками вторичного гиперпаратиреоза [77, 78]. Наибольшее распространение получил препарат цинакальцет, пероральный кальцимитетик, взаимодействующий с трансмембранным доменом CaSR и повышающий аффинитет этого рецептора к кальцию. Показано, что цинакальцет снижает секрецию ПТГ, как и риск неблагоприятных эффектов при вторичном гиперпаратиреозе, обусловленном почечной недостаточностью у пациентов, нуждающихся в гемодиализе [75, 79-81]. У больных, страдающих РНРТ, также была выявлена эффективность цинакальцета [82]. В дозах 30, 40 или 50 мг в день на протяжении 15 дней препарат нормализовал плазменную концентрацию кальция в пределах суток и уровень ПТГ уже через 2-4 часа после первого введения. Данные эффекты сохранялись на протяжении всего периода лечения [83]. В более объемном исследовании, проведенном на 78 пациентах с РНРТ, лечение цинакальцетом в дозах 30-50 мг дважды в сутки на протяжении одного года устойчиво нормализовало уровень Ca^{2+} в плазме у 73% испытуемых. Плазменная концентрация ПТГ также снижалась в среднем на 37% уже через 2 часа после введения и постепенно возвращалась к исходному уровню в течение 8 часов [84]. В другом исследовании из 45 пациентов, получавших цинакальцет на протяжении 2 лет, 87% уже через

3 часа после первого введения имели нормальную плазменную концентрацию Ca^{2+} [85]. Получены положительные результаты применения цинакальцета в условиях гиперкальциемии, развившейся после трансплантации почки [86]. Наблюдалось снижение гиперкальциемии при использовании цинакальцета и у пациентов с гиперпаратиреозом, индуцированным применением препаратов лития [87].

Приведенные здесь клинические данные позволили сформулировать вывод, согласно которому цинакальцет, как и другие кальцимитетики, представляет собой многообещающие средства для лечения упорной гиперкальциемии при гиперпаратиреозе, когда хирургическое лечение не показано или невозможно [37, 76, 88]. Применение этого препарата рекомендовано также, когда с помощью паратиреоидэктомии не удалось существенно снизить плазменный уровень паратиреоидного гормона [89]. В последние годы появились свидетельства эффективности цинакальцета и при гиперкальциемии, обусловленной ГНН [37, 90, 91]. В то же время, следует отметить мнение о необходимости дальнейшего углубленного изучения этой проблемы [76].

Лечение тяжелой злокачественной гиперкальциемии и гиперпаратиреоидного гиперкальциемического криза

Развитие гиперкальциемии у пациентов со злокачественными заболеваниями является плохим прогностическим признаком и без срочного и активного вмешательства может закончиться фатально. В таком вмешательстве в первую очередь нуждаются пациенты с плазменным содержанием кальция, превышающим 12 мг/дл [92]. При гиперкальциемии тяжелой степени и злокачественной гиперкальциемии основным методом лечения является регидратация с помощью внутривенного введения солевых растворов. Дело в том, что высокая гиперкальциемия обладает мощным диуретическим эффектом, ведущим к сокращению объема внеклеточной жидкости и дегидратации. Для защиты от потери натрия почка повышает его канальцевую реабсорбцию. Однако это сочетается с параллельным усилением реабсорбции кальция, что усугубляет гиперкальциемию. Введение физиологического раствора разрывает этот порочный круг и является краеугольным камнем в лечении тяжелой гиперкальциемии [21, 23]. Раствор следует вводить в виде непрерывной инфузии (3-6 л за 24-48 часов), что способно снизить плазменную концентрацию Ca^{2+} примерно на 1,0-3,0 мг/дл (0,25-0,75 ммоль/л) за счет ослабления сопутствующей почечной реабсорбции натрия и кальция и увеличения почечной экскреции Ca^{2+} посредством усиления его фильтрации в клубочках [89]. При этом следует стремиться к достижению выделения мочи на уровне 200 мл/час. Только после восстановления нормального объема внутрисосудистой жидкости,

если это необходимо, могут быть назначены небольшие дозы петлевого диуретика (чаще – 10–20 мг фуросемида) для дальнейшего снижения плазменного уровня кальция. При тяжелой гиперкальциемии, рефрактерной к применению солевых растворов, показано использование препаратов кальцитонина (миокальцин) с подкожным или внутримышечным введением каждые 6–12 часов в дозе 4 ЕД/кг. Это позволяет добиться быстрого, но, к сожалению, кратковременного эффекта из-за столь же быстро развивающейся толерантности. Дальнейшего снижения плазменной концентрации Ca^{2+} помогает достичь применение бисфосфонатов, которые, по мнению ряда клиницистов, являются сегодня препаратами выбора при тяжелой гиперкальциемии [93, 94]. Молекулы бисфосфонатов связываются с кальцием и накапливаются на поверхности костей. Здесь они поглощаются остеокластами и, препятствуя их активации, созреванию и миграции, замедляют остеолитический процесс [94, 95]. Неплохие результаты получены при использовании бисфосфонатов в педиатрической клинике [96–98]. Наиболее эффективным в настоящее время является золедроновая кислота. Показано, что золедроновая кислота, как и другой препарат, памидронат динатрий, быстро снижает уровень Ca^{2+} в плазме крови и моче у пациентов с гиперкальциемией, обусловленной самыми разными причинами, а достигнутый эффект сохраняется неделями [1, 95]. Одновременно пациенты нуждаются в тщательном мониторинге, поскольку такие мощные препараты могут вызывать тяжелую гипокальциемию, гипофосфатемию и гипомagneмию. Кроме того, у части больных (около 20%) может развиться острая реакция на первоначальную внутривенную инфузию бисфосфонатов в виде симптомов гриппоподобной болезни. В последнее время появились сведения о возможном развитии остеонекроза челюстей у пациентов, длительно получавших бисфосфонаты [1]. Наибольшему риску, по-видимому, подвергаются больные с множественной миеломой и метастатической карциномой костей. Вдвое чаще поражается нижняя челюсть, особенно, если лечению предшествовали недавние стоматологические манипуляции [99]. И наконец, в случае резистентной угрожающей жизни гиперкальциемии показано использование гемодиализа с низко-кальциевым диализатом. При развитии гиперкальциемического криза у пациентов с РНРТ паратиреоидэктомии, как правило, избежать не удастся [93, 94]. Правда, недавно опубликованы первые обнадеживающие сведения о применении кальцимитетика цинакальцета при лечении новорожденного с NSHPT, хотя, по мнению авторов, эффективность такого лечения в значительной степени определяется типом мутации гена *CASR* [100].

При гиперкальциемии более легкой степени зачастую ограничиваются применением петлевых диуретиков, кальцитонина и бисфосфонатов [3]. Правда, к использованию петлевых диуретиков следует все же

подходить с осторожностью, поскольку они могут наряду с увеличением экскреции кальция индуцировать избыточный диурез и дегидратацию с последующим падением скорости клубочковой фильтрации, что может усугубить гиперкальциемию [1].

Гипокальциемия

Аутосомная доминантная гипокальциемия

Аутосомная доминантная гипокальциемия (ADH), как и синдром Барттера V типа, обусловлена активирующими мутациями гена *CASR*, кодирующего протеин кальций-чувствительного рецептора. Сегодня идентифицировано 2 типа ADH. ADH1 является зеркальным отображением FHH 1 типа и обусловлена активирующими мутациями гена *CASR* [34], что ведет к подавлению секреции ПТГ при физиологическом уровне внеклеточного Ca^{2+} и развитию гипокальциемии. Заболевание охватывает довольно широкий круг расстройств от тяжелой гипокальциемии, возникшей еще в неонатальный период, до легкой формы, характеризуемой бессимптомным течением и выявляемой в качестве случайной находки [101]. У пациентов наряду с гипокальциемией обнаруживаются гиперфосфатемия, гиперкальцийурия и низкий уровень ПТГ. При этом повышенная секреция Ca^{2+} с мочой обеспечивается не только уменьшением уровня ПТГ в плазме крови, что ведет к снижению реабсорбции Ca^{2+} в почечных канальцах, но и повышенным функционированием мутантного CaSR в дистальном нефроне, что также обуславливает ослабление реабсорбции катиона [102]. К проявлениям можно отнести стоматологические нарушения, кальцификацию базальных ганглиев, нефролитиаз, почечную недостаточность, задержку умственного развития. Первоначально заболевание было отнесено к семейному изолированному гипопаратиреозу, для которого характерны дефицит ПТГ, гипокальциемия и гиперфосфатемия. Впоследствии это нарушение определили как аутосомную доминантную гипокальциемию, связанную с дефицитом локуса хромосомы 3q13, который содержит ген *CASR*. В результате активирующей мутации этого гена и возникает ADH [39, 103]. Таким образом, данное заболевание можно считать прямой противоположностью описанной ранее семейной гипокальцийурической гиперкальциемии.

На сегодняшний день идентифицировано около 40 активирующих (в основном – миссенсных) мутаций гена *CASR*, индуцирующих аутосомную доминантную гипокальциемию. Большинство из них затрагивают трансмембранные участки и большую внеклеточную петлю протеина CaSR [41, 104, 105].

Выделение 2 типа ADH обязано недавнему открытию активирующих мутаций гена, кодирующего альфа субъединицу G-протеина G_{11} (*GN11*). Пациенты с такими мутациями проявляют широкий круг гипокальциемических симптомов в диапазоне

от парестезий до приступов тетании [106-110]. У ряда пациентов заболевание может протекать бессимптомно.

Лечение больных с АДН представляет собой не простую задачу. Попытки нормализовать уровень Ca^{2+} в крови с помощью регулярного приема препаратов витамина D чреваты тенденцией к повышению содержания кальция в моче с последующим почечным повреждением и развитием нефролитиаза. Поэтому более эффективным считается применение тиазидовых диуретиков, повышающих, как известно, почечную канальцевую реабсорбцию Ca^{2+} и посредством этого увеличивающих его плазменную концентрацию [111]. В литературе появились также сведения о целесообразности назначения пациентам с АДН кальцилитиков и рекомбинантного человеческого ПТГ [37, 75, 112, 113].

Синдром Барттера V типа (SB)

Синдром Барттера (SB) – генетически детерминированное редкое гетерогенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением почечной канальцевой реабсорбции электролитов. В последние годы эта тубулопатия удостоилась достаточно пристального внимания нефрологов и получила детальное освещение в том числе и в отечественной литературе [114-118]. Здесь лишь отметим особенности редко встречающегося наследственного заболевания, получившего название синдром Барттера V типа.

К синдрому Барттера V типа сегодня относят тубулопатию, возникающую вследствие активирующих мутаций гена, кодирующего протеин кальций-чувствительного рецептора, что обуславливает усиление функции последнего. Активирующие мутации ведут к тому, что CaSR , неадекватно реагируя на плазменный рост концентрации Ca^{2+} , ингибирует каналы ROMK, обеспечивающие процесс почечного рециклинга K^+ . В результате уменьшения содержания K^+ в клетке снижается эффективность $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспортера в ТЛВПГ, что проявляется уменьшением положительного трансэпителиального потенциала. А это, в свою очередь, ведет к ослаблению парацеллюлярного движения двухвалентных катионов, в том числе и Ca^{2+} из просвета канальца, что и обуславливает потерю объема и кальциевое опустошение. Это обеспечивает возникновение характерного для SB биохимического профиля, отражающего развитие солевого опустошения, гипокалиемического метаболического алкалоза, повышенной активности ренина и уровня альдостерона на фоне сниженного артериального давления, добавляет гипокальциемию, гипомagneмию и гиперкальцийурию [119-122]. Функциональные исследования показали, что некоторые идентифицированные мутации (L125P, C131W и A843E) приводят к наиболее тяжелым последствиям активации CaSR [119-121]. Выяснено, например, что мутация A843E

обеспечивает высокую базальную активность кальций-чувствительного рецептора, которая проявляется даже в отсутствие внеклеточного кальция [123].

Гипомagneмия

Гипомagneмия – состояние, определяемое снижением плазменной концентрации Mg^{2+} ниже уровня 1,8 мг/дл (0,74 ммоль/л). Это частое нарушение, определяемое у 12% госпитализируемых пациентов, возрастает до 60-65% у больных, нуждающихся в интенсивной терапии [124]. Она может быть результатом недостаточного поступления магния в организм, сдвига его внутриклеточного содержания (при лечении диабетического кетоацидоза, синдроме "голодной кости"), чрезмерных желудочно-кишечных потерь (хроническая диарея, синдром мальабсорбции, рвота) и наиболее часто – повышенных потерь катиона с мочой [124, 125]. При этом почечное магниево опустошение может быть результатом наследственных и приобретенных нарушений почечной функции [126-128]. Приобретенное почечное магниево опустошение может возникнуть как следствие угнетения реабсорбции Mg^{2+} в толстом восходящем отделе петли Генле и дистальных извитых канальцах в результате объемной экспансии внеклеточной жидкости, длительного применения петлевых и тиазидных диуретиков, аминогликозидных антибиотиков, такролимуса, карбоплатина, ингибиторов протонного насоса [126, 129-132]. Ряд наследственных почечных канальцевых расстройств также сопровождается развитием гипомagneмии [133].

Большинство пациентов с гипомagneмией бессимптомно. Симптомы обычно появляются после того, как плазменная концентрация Mg^{2+} становится ниже 1,2 мг/дл (0,49 ммоль/л). При этом в наибольшей степени страдают сердечно-сосудистая и нервно-мышечная системы. Проявления гипомagneмии включают мышечную слабость, судорожные сокращения мимических мышц лица и мышц кисти в ответ на раздражение (положительные симптомы Хвостека и Труссо соответственно), тетанию и генерализованные припадки, как это бывает при гипокальциемии. Наиболее опасным эффектом гипомagneмии являются сердечные аритмии [134-138].

Попутно отметим, что противоположное состояние, гипермагнемия, сопутствует прогрессированию хронической почечной недостаточности и обусловлена существенным снижением скорости клубочковой фильтрации, что приводит к значительному возрастанию плазменного содержания магния, превышающему 2,2 ммоль/л. Гипермагнемия характеризуется резкой слабостью, сонливостью, нарушениями сознания, вялыми параличами, развитием дыхательной недостаточности, гипотонией, брадикардией вплоть до остановки сердца и, как правило, нивелируется в условиях гемодиализа.

Гипомагниемия с вторичной гипокальциурией (HSH)

HSH или первичная кишечная гипомагниемия – аутомное рецессивное нарушение, которое характеризуется очень низким плазменным уровнем Mg^{2+} и Ca^{2+} , впервые было описано в 1968 году [139]. Заболевание обычно проявляется в первые 3 года жизни в виде неврологических симптомов, характерных для гипомагниемической гипокальциемии, включая тетанию, мышечные спазмы и судорожные припадки [140, 141]. Без лечения эти неврологические нарушения приобретают постоянный характер, приводя к фатальному исходу. Развивающаяся гипокальциемия является вторичной по отношению к паратиреоидной недостаточности и периферической резистентности к ПТГ как результат длительного магниевого дефицита [142].

Имеющиеся немногочисленные данные свидетельствуют о том, что причиной заболевания является первичный дефект насыщаемого кишечного транспорта магния [143]. У ряда пациентов дополнительно предполагается почечная утечка Mg^{2+} , обусловленная нарушением входа катиона в процессе его реабсорбции в эпителиальные клетки ДИК [124, 133]. Генный локус HSH был картирован на хромосоме 9q22 [144, 145]. А затем в семьях, страдающих HSH, практически одновременно двумя группами исследователей были идентифицированы мутации в гене, кодирующем протеин канала TRPM6 [140, 141, 146]. Как уже отмечалось, этот недавно открытый ионный канал, относящийся к семейству TRP, обеспечивает проницаемость катионов Mg^{2+} в эпителиальных клетках тонкого кишечника и почечных канальцев [147, 148].

Обычно гипокальциемия при HSH является резистентной к введению препаратов кальция и витамина D. Поэтому основным методом относительно успешного лечения считается использование энтерального приема больших доз магния, что, как правило, нормализует плазменное содержание кальция и облегчает клиническую симптоматику [149]. Интересно, что дозы применяемого магния могут до 20 раз превышать величину его обычного потребления. Поскольку пероральный прием столь высоких доз магния может индуцировать тяжелую диарею и вызывать резистентность гипомагниемии у некоторых пациентов, иногда возможно использование и парентерального введения препаратов магния. Имеются сведения о хорошем клиническом эффекте и менее выраженных побочных реакциях при назогастральной инфузии таких лекарственных средств [150].

Семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом (FHHNC)

В 1972 году впервые было описано это редкое аутомное рецессивное гипомагниемическое расстройство с почечным опустошением магния и кальция

[151]. У пациентов были также зафиксированы двухсторонний нефрокальциноз и прогрессирующая почечная недостаточность. Последующие клинические исследования позволили в деталях охарактеризовать данную патологию [152-154]. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте в виде периодически возникающей инфекции мочевыводящих путей, полиурии, полидипсии, изостенурии с почечными камнями. У некоторых детей наблюдаются задержка развития, тошнота, боли в животе, эпизоды тетании вплоть до генерализованных припадков [154, 155]. Биохимические характеристики включают гипомагниемию, гипермагниурию и гиперкальциурию. Часто определяется снижение скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, у некоторых пациентов проявляется тенденция к повышению уровня ПТГ, дистальный почечный канальцевый ацидоз, гипоцитратурия и гиперурикемия [127, 154]. Внепочечные симптомы включают тяжелую миопию, нистагм и хориоретинит [152, 153]. К 20-30 годам обычно развивается конечная стадия почечной болезни. 30-75% пациентов требуется гемодиализ [153, 154, 156].

Клинические наблюдения и клиренсные исследования на животных заставили предположить, что первичный дефект при FHHNC следует искать в нарушениях почечного реабсорбционного транспорта Mg^{2+} и Ca^{2+} [157]. И такой дефект был обнаружен. На хромосоме 3q27-29 у больных детей из десяти семей, страдающих FHHNC, были выявлены мутации гена *CLDN16* (ранее – *PCLN-1*), кодирующего клаудин-16 или парацеллин-1 [158]. Впоследствии было установлено, что мутации гена, кодирующего протеин клаудин-19, также вызывают развитие FHHNC [159]. Эксперименты с использованием нокаутных животных подтвердили роль мутаций отмеченных генов. Так, мыши, лишённые генов, кодирующих клаудины-16 и -19, проявляли гипомагниемию с четырёхкратным увеличением мочевой экскреции Ca^{2+} и Mg^{2+} и развитие нефрокальциноза [160]. На то, что дефект локализован именно в ТЛВПГ косвенно указывают данные, полученные при использовании петлевого диуретика фуросемида. Оказалось, что этот мочегонный препарат у пациентов, страдающих FHHNC, не вызывает существенного увеличения фракционной экскреции Ca^{2+} и Mg^{2+} при сохранении натрийуретической реакции. Это говорит о том, что имеется селективный дефект в обеспечении реабсорбции двухвалентных катионов в ТЛВПГ [161]. Таким образом, выявленные дефекты приводят к нарушению почечной реабсорбции Mg^{2+} и Ca^{2+} в ТЛВПГ. Поэтому пациенты с FHHNC почти всегда имеют высокую фракционную экскрецию с мочой Mg^{2+} на фоне неадекватно низкой плазменной концентрации этого катиона. При более легком течении заболевания фиксируются лишь гиперкальциурия и нефролитиаз без наличия гипомагниемии [153]. Интересно отметить, что только лица, имеющие мутации, затрагивающие клаудин-19, но не клаудин-16,

имеют выраженные аномалии зрительного анализатора. По-видимому, это обусловлено тем, что экспрессия именно клаудина-19 обнаруживается в плотных межклеточных контактах сетчатки [159].

К сожалению, ни возмещение потерь с помощью препаратов магния, ни применение тиазидовых диуретиков не способны при данном заболевании нормализовать плазменную концентрацию Mg^{2+} и экскрецию с мочой Ca^{2+} как и приостановить прогрессирование FHHNC [153, 156, 162]. И лишь трансплантация почки нормализует почечное движение Mg^{2+} и Ca^{2+} в этой ситуации [153].

Изолированная доминантная гипомagneмия с гипокальциурией (IDH)

Это заболевание, представляющее собой ауто-сомное доминантное нарушение, впервые было описано в 1987 году. У представителей двух голландских семей периодически возникали генерализованные припадки, причиной которых, как было установлено, явилась первичная гипомagneмия [163]. Интересно, что многие другие пораженные члены этих семей оставались бессимптомными. Обычно гипомagneмия при IDH сочетается с гипокальциурией, что фенотипически напоминает ситуацию, характерную для синдрома Гительмана (SG). Однако пациенты с SG дополнительно имеют гипокалиемический алкалоз, как следствие почечной потери солей, что не является типичным для IDH. Новорожденные, унаследовавшие это заболевание от матери, могут иметь значительное снижение плазменного магния, зачастую превосходящее обычно бессимптомно протекающую материнскую гипомagneмию [164]. Это требует тщательного мониторинга содержания магния в плазме крови в неонатальный период в группе риска с соответствующим магниевым возмещением.

Исследования с энтеральным применением $^{28}Mg^{2+}$ и внутривенной инфузией магния показали, что первичный молекулярный дефект при IDH следует искать в почке [165]. Впоследствии генетический анализ четко показал, что искомый генный локус локализован на хромосоме 11q23 [166]. Удалось идентифицировать ген *FXYD2*, кодирующий γ -субъединицу базолатеральной Na^+-K^+-ATP азы, который при IDH подвергается гетерозиготной *Gly41Arg* мутации в пределах трансмембранного домена субъединицы [166, 167]. Выяснилось, что мутация приводит к нарушению трафика γ -субъединицы к базолатеральной мембране клеток дистального извитого канальца, где происходит активная реабсорбция Mg^{2+} [168]. Одновременно было установлено, что этот эффект обусловлен задержкой мутантного протеина *FXYD2* в комплексе Гольджи, указывая на нарушение посттрансляционного процессинга [167].

В патогенезе IDH остается много неясного. Каким образом дефект базолатеральной Na^+-K^+-ATP азы связан с нарушением канальцевой реабсорбции Mg^{2+} ?

До конца это не известно, хотя существует гипотетическое объяснение этого феномена [169]. По мнению I.C. Meij и соавт. [167], нарушение активности энзима на базолатеральной мембране клеток ДИК приводит к увеличению внутриклеточного содержания Na^+ и к соответствующему уменьшению концентрации K^+ . Это обуславливает деполяризацию апикальной мембраны и снижение входа магния в клетку. Неизвестно также, почему у пациентов с IDH возникает усиление дистальной реабсорбции Ca^{2+} с развитием гипокальциурии [127]. Так что описываемая патология нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

Синдром Гительмана (SG)

Синдром Гительмана, называемый также семейной гипокалиемией-гипомagneмией, является ауто-сомной рецессивной тубулопатией, возникающей в результате значительной почечной потери солей. У больных развиваются гипомagneмия, гипокальциурия и вторичный альдостеронизм, который, в свою очередь, обуславливает возникновение гипокалиемии и метаболического алкалоза [170]. SG выявляют у 1 из 40 000 человек, что позволяет считать его одним из наиболее частых наследственных почечных канальцевых нарушений [171].

SG обычно проявляется в детстве, хотя во многих случаях верный диагноз ставится лишь в зрелом возрасте. Пациенты жалуются на приступы тетании, особенно на фоне повышенной температуры, рвоты или поноса. Часто возникают парестезии, как правило, на лице. Характерны жалобы на повышенную утомляемость, снижение дневной активности. В отличие от синдрома Барттера, полиурия обычно отсутствует. Некоторые взрослые пациенты страдают хондрокальциозом, по-видимому, являющимся результатом хронической гипомagneмии. При этом возникают припухлость, болезненность и локальное повышение температуры вокруг вовлеченных суставов. Естественно, длительные потери калия и магния не могут не сказаться на сердечной функции. Пациенты с SG имеют повышенный риск развития желудочковых аритмий, у 50% больных на ЭКГ регистрируется умеренное удлинение интервала QT, что, впрочем, далеко не всегда коррелируется с частотой возникновения аритмий [172]. И все же внезапная остановка сердца, зафиксированная у ряда пациентов с SG, требует тщательного мониторинга сердечной деятельности при этом заболевании [173, 174]. Артериальное давление у больных с SG обычно несколько снижено, что не удивительно, учитывая значимую потерю солей [175, 176].

Имеются все основания полагать, что в основе синдрома Гительмана лежат мутации генов, кодирующих два протеина. В большинстве случаев к возникновению этого заболевания приводят мутации гена *SLC12A3*, который кодирует тиазид-чувствительный $NaCl$ -котранспортер *NCC*, специфически

экспрессированный на апикальной мембране клеток начального отдела дистального извитого канальца нефрона [177, 178]. Поэтому, кстати, фенотип синдрома Гительмана весьма похож на почечные эффекты, возникающие при применении тиазидных диуретиков. Сегодня идентифицировано более 140 мутаций с потерей функции, затрагивающих ген *SLC12A3*.

Меньшая часть пациентов с фенотипом синдрома Гительмана, как выяснилось, имеет мутации гена *CLCNKB*, кодирующего почечный хлорный канал ClC-Kb, локализованный на базолатеральной мембране клеток ТЛВПГ и ДИК. Отметим, что мутации этого гена ранее были идентифицированы как вызывающие классический синдром Барттера. Это говорит о значительной вариабельности клинического фенотипа при мутациях ClC-Kb: от антенатального синдрома Барттера с одной стороны спектра, до фенотипа, близкого к синдрому Гительмана, с другой [171, 178].

Как бы там ни было, основные звенья патогенеза синдрома Гительмана заключаются в том, что мутации с потерей функции как NCC, так и ClC-Kb, ведут к нарушению реабсорбции NaCl в ДИК. В результате этого больше натрия достигает собирательных трубок и выделяется из организма, обуславливая некоторое сокращение объема внутрисосудистой жидкости. Это, в свою очередь, приводит к активации РААС с соответствующим повышением активности ренина и содержания альдостерона в плазме крови. Увеличенный уровень альдостерона обеспечивает рост реабсорбции натрия в собирательных трубках посредством эпителиального натриевого канала ENaC в обмен на увеличение секреции калия и водорода. Потеря последних обуславливает развитие гипокалиемии и метаболического алкалоза [171, 179].

Снижение плазменного содержания Mg^{2+} с современных позиций хорошо объясняется уменьшением активности канала TRPM6, предназначенного для активной кишечной абсорбции и активной почечной реабсорбции этого катиона в дистальных извитых канальцах. По-видимому, экспрессия этого канала у пациентов с SG подавлена, что обуславливает, с одной стороны, снижение всасывания Mg^{2+} в кишечнике, с другой стороны, ослабление его почечной канальцевой реабсорбции в ДИК. Это и приводит к снижению плазменного содержания Mg^{2+} [116, 180]. Подтверждают правомерность такого предположения экспериментальные данные, полученные на нокаутных мышях, лишенных гена *SLC12A3*, у которых была выявлена сниженная экспрессия протеина TRPM6 в эпителии ДИК [181]. Не исключено, что в развитие гипомагниемии вносит вклад и развивающаяся при синдроме Гительмана активация РААС. Вполне вероятно, что характерный для SG гиперальдостеронизм также вовлечен в механизм почечного магниевого опустошения [135, 179, 182, 183]. Так, уменьшение содержания Mg^{2+} в плазме фиксировалось уже в первые 2 недели введения альдостерона

крысам [184]. С другой стороны, давно установлено, что недостаток альдостерона, как правило, сочетается с гипермагниемией [185, 186]. Поэтому не вызывает удивления, что применение антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона у пациентов с синдромом Гительмана повышало плазменную концентрацию Mg^{2+} и снижало его фракционную экскрецию [187]. В то же время, хроническая инфузия альдостерона не изменяла почечную экспрессию мРНК магниевого канала TRPM6 у мышей [183]. Заметим также, что весьма значительный гиперальдостеронизм, характерный для антенатального синдрома Барттера, далеко не всегда сопровождается гипомагниемией [188]. Так что этот вопрос пока остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

Относительно механизмов возникновения гипокальциурии при SG существует несколько предположений [114, 116, 180]. Первое из них заключается в том, что создаваемая в результате длительного угнетения реабсорбции NaCl в начальном ДИК гиповолемия вызывает ответное компенсаторное повышение реабсорбции натрия и воды, что индуцирует увеличение электростатического интралюминального потенциала и обуславливает усиление проксимальной парацеллюлярной реабсорбции кальция [180]. В то же время, имеются и иные предположения, указывающие на дополнительное прямое воздействие на реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных извитых канальцах почек. Уменьшение входа натрия через апикальные мембраны ДИК приводит к их деполяризации с последующей активацией потенциал зависимых кальциевых каналов и входа Ca^{2+} в клетку. Кроме того, не исключен и механизм, при котором в ответ на снижение активности апикального NaCl-котранспортера и уменьшение внутриклеточной концентрации Na^+ на базолатеральной мембране ДИК активируется Na^+/Ca^{2+} обмен с выходом Ca^{2+} в интерстиций, что и обуславливает дальнейшее усиление транспорта катиона из внутриканальцевой жидкости в клетку [114, 116, 186, 189].

И все же большинство полученных экспериментальных данных свидетельствует в пользу первого предположения. Микропункционное исследование, проведенное с использованием нокаутных мышей, лишенных гена *SLC12A3*, показало сниженную доставку Na^+ и Ca^{2+} к конечному отделу проксимального канальца, что указывает на компенсаторно повышенную прокси-мальную реабсорбцию этих ионов [190]. Что касается реабсорбции Ca^{2+} в ДИК, в этих же экспериментах было показано, что она у нокаутных и нормальных мышей практически не различалась. Сходные результаты были получены в ходе микропункционных экспериментов, проведенных на обычных мышях, получавших тиазидовые диуретики [181]. Приведенные данные косвенно подтверждают, что гипокальциурический эффект при синдроме Гительмана все же реализуется в ПК нефрона. На это же

указывает тот факт, что гипокальциурия под влиянием тиазидов была зафиксирована и у нокаутных мышей с дефицитом канала TRPV5, имеющих сниженную реабсорбцию Ca^{2+} в ДИК [181]. Это свидетельствует в пользу предположения о том, что механизм, посредством которого развивается гипокальциурия на фоне угнетения тиазид-чувствительного NaCl-котранспорта, как и снижение экскреции Ca^{2+} при SG, не зависит от изменений дистальной реабсорбции этого катиона [188]. К тому же, в оригинальных экспериментах с интратубулярной инфузией гидрохлортиазида у крыс было показано снижение экспрессии апикальных NaCl-котранспортеров с последующей значительной пассивной диффузией Ca^{2+} "выше по течению". Это, по мнению зафиксировавших данный феномен авторов, могло индуцировать апоптоз клеток ДИК и вызывать сокращение зоны абсорбционной поверхности в сегменте, где экспрессия каналов TRP регулирует активную реабсорбцию двухвалентных катионов [191, 192]. Представленные данные перекликаются с результатами другого исследования, проведенного в той же лаборатории. Было показано, что мыши, дефицитные по гену *SLC12A3*, имели тяжелую атрофию клеток ДИК, т.е. фракционный объем в начальных дистальных канальцах был радикально снижен [190]. В этом контексте не ясно, как соотносить приведенные данные с результатами, согласно которым микропункционное исследование не выявило различий в отношении реабсорбции Ca^{2+} в клетках ДИК нормальных и нокаутных по гену *SLC12A3* мышей.

Заканчивая рассмотрение проблемы этиологии и патогенеза наследственных гипوماгнемий, отметим, что здесь остается много не ясного и, совершенно очевидно, что уже в ближайшее время нас ожидают новые открытия.

Лечение гипوماгнемий

Пациенты с легкой и умеренной (1,2-1,7 мг/дл), как правило, бессимптомной гипوماгнемией должны получать недостающий магний с пищей или с помощью магний-содержащих препаратов [135, 193]. При более тяжелых формах гипوماгнемии, характеризующихся появлением симптоматики, назначаются медленные внутривенные инфузии магния сульфата в дозе 3-4 г на протяжении 12-24 часов [194]. Если необходимо, эта доза может быть введена повторно для поддержания плазменной концентрации Mg^{2+} выше физиологического уровня, обеспечивая больший процент катиона, подлежащий экскреции с мочой. Перед магниевым возмещением требуется обязательно предпринять попытки по нормализации почечной функции. Пациенты с почечной недостаточностью должны получать 25-50% от первоначальной дозы, рекомендованной для лиц с нормальной функцией почек [134].

Большинство бессимптомных пациентов с SG не нуждаются в специальном лечении. В их

отношении ограничиваются амбулаторным мониторингом с периодичностью 1-2 раза в год. При каждом визите обращают внимание на возможные жалобы, обусловленные гипокалиемией (утомляемость, мышечная слабость, запоры, сердечные аритмии) и гипوماгнемией (тетания, мышечные спазмы, парестезии, суставные и мышечные боли). Определяют плазменный уровень K^+ , Mg^{2+} и бикарбонатов [171].

В более тяжелых случаях лечение пациентов с SG направлено главным образом на коррекцию выявленных водно-электролитных нарушений. Коррекция гипокалиемии требует использования значительных доз калия хлорида вплоть до 10 мэкв/кг детям и до 500 мэкв/день взрослым [195]. Применение именно этой соли калия продиктовано тем, что другие плохо реабсорбируемые его соли, такие как глюконат или аспарагинат, как оказалось, не корректируют гипокалиемию и могут даже ухудшить течение гипокалиемического алкалоза [180]. Основная проблема, которая может возникнуть при использовании калия хлорида, связана с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Гипокалиемия и гипوماгнемия при SG во многих странах ослабляются также с помощью калийсберегающих диуретиков, таких как амилорид (5-10 мг/1,73 м²/сут) и спиронолактон (200-300 мг/сут). Показано, что вышеприведенные дозы спиронолактона оказывают более значимый эффект в отношении плазменного содержания калия и снижения гипермагниурии [187]. Лечение этими препаратами производят в условиях постоянного мониторинга плазменного уровня ренина и альдостерона, который может расти в связи с сокращением внеклеточного объема жидкости, вызываемого диуретиками. Для ослабления активности РААС полезным может быть применение ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Правда, их использование в связи с сопутствующим антигипертензивным эффектом должно быть ограничено нормотензивными пациентами. Коррекция гипوماгнемии представляет собой не простую задачу, поскольку большие дозы магния сульфата или магния оксида, как известно, оказывают слабительный эффект. Лучше переносится магния хлорид, который во многих странах рекомендуется к применению в суточной дозе 4-5 мг/кг/сут, разделенной на 3-4 приема. В случае острой тетании внутривенно вводят 20% раствор магния хлорида (0,1 ммоль Mg/кг) и повторяют введение каждые 6 часов [171, 180].

В целом длительный прогноз при синдроме Гиттельмана хороший. Однако выраженная утомляемость может серьезно снизить дневную активность и ухудшать качество жизни пациентов [196]. Кроме того, следует учитывать, что ряд больных могут находиться в группе риска сердечных аритмий.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Lietman S.A, Germain-Lee E.L, Levine M.A.* Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22 (4): 508-515.
2. *Busbinsky D.A, Monk R.D.* Electrolyte quinet: calcium. *Lancet.* 1998; 352: 306-311.
3. *Carroll M.F, Schade D.S.* A practical approach to hypercalcemia. *Am. Fam. Physician.* 2003; 67 (9): 1959-1966.
4. *Portale A.A.* Blood calcium, phosphorus, and magnesium. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 4th. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; 116-119.
5. *Strenler G.J.* The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 177-185.
6. *Shane E.* Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 4th. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; 83-187.
7. *Nishiyama S.* Hypercalcemia in children: an overview. *Acta Paediatr. Jpn.* 1997; 39 (4): 479-484.
8. *Rodd C., Goodyer P.* Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13 (6): 542-547.
9. *Solomon B.L., Schaaf M., Smallridge R.C.* Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am. J. Med.* 1994; 96: 101-106.
10. *Iacobone M., Carnaille B., Palazzo F.F., Vriens M.* Hereditary hyperparathyroidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck Arch. Surg.* 2015; 400: 867-886.
11. *Marini F., Cianferotti L., Giusti F., Brandi M.L.* Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: The role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin. Cases Mineral Bone Metabol.* 2017; 14 (1): 60-70.
12. *Walker M.D., Silverberg S.J.* Primary hyperparathyroidism. *Endocrinology.* 2017; Published online 8 Sep. 2017. doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
13. *Mizumtsidi M., Nastas C., Mastorakos G. et al.* Diagnosis, management, histology and genetics of sporadic primary hyperparathyroidism: Old knowledge with new tricks. *Endocrinol. Connect.* 2018; 7 (2): R56-R68.
14. *Longhead J.L., Mudbal Z., Mimouni F. et al.* Spectrum and natural history of congenital hyperparathyroidism secondary to maternal hypocalcemia. *Am. J. Perinatol.* 1990; 7 (4): 350-355.
15. *Kollars J., Zarrong A.E., van Heerden J. et al.* Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 115 (4): 974-980.
16. *Yeh M.W., Ituarte P.H., Zhou H.C. et al.* Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (3): 1122-1129.
17. NH conference: diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 593-597.
18. *Ralston S.H., Gallacher S.J., Patel U. et al.* Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 499-504.
19. *Mundy G.R., Guise T.A.* Hypercalcemia of malignancy. *Am. J. Med.* 1997; 103: 134-145.
20. *Roodman G.D.* Mechanisms of bone metastasis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1655-1664.
21. *Stewart A.F.* Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 373-379.
22. *Hornitz M.J., Stewart A.F.* Hypercalcemia associated with malignancy. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. American Society for Bone and Mineral Research, U S A, 2006; 195-199.
23. *Stokes V.J., Nielsen M.F., Hannan F.M., Thakker R.V.* Hypercalcemic disorders in children. *JBMR.* 2017; 32 (11): 2157-2170.
24. *Hoekman K., Tjandra Y.I., Papapoulos S.E.* The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the maintenance of hypercalcemia in a patient with an ovarian carcinoma producing parathyroid hormone-related protein. *Cancer.* 1991; 68: 642-647.
25. *Srirajasekaran R., McStay M., Toumpanakis C. et al.* Parathyroid hormone-related peptides secreting pancreatic neuroendocrine tumours: Case series and literature review. *Neuroendocrinology.* 2008; 89: 48-55.
26. *Mudde A.H., van den Berg H., Boshuis P.G. et al.* Ectopic production of 1,25-hydroxyvitamin D by B-cell lymphoma as a cause of hypercalcemia. *Cancer.* 1987; 59: 1543-1546.
27. *Seymour J.F., Gagel R.F., Hagemister F.B. et al.* Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 633-640.
28. *Evans K.N., Taylor H., Zehnder D. et al.* Increased expression of 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase in disgerminomas: a novel form of humoral hypercalcemia of malignancy. *Am. J. Pathol.* 2004; 165: 807-813.
29. *Makras P., Papapoulos S.E.* Medical treatment of hypercalcemia. *Hormones.* 2009; 8 (2): 83-95.
30. *Mahoney E.J., Monchik J.M., Donatini G., DeLellis R.* Life-threatening hypercalcemia from a hepatocellular carcinoma secreting intact parathyroid hormone: localization by sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *Endocr. Pract.* 2006; 12 (3): 302-306.
31. *DeLellis R.A., Mangray S.* Heritable forms of primary hyperparathyroidism: A current perspective. *Histopathology.* 2018; 72: 117-132.
32. *Hendy G.N., D'Souza-Li L., Yang B. et al.* Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum. Mutat.* 2000; 16: 281-296.
33. *Foley T.P. Jr, Harrison H.C., Arnaud C.D., Harrison H.E.* Familial benign hypercalcemia. *J. Pediatr.* 1972; 81 (6): 1060-1067.
34. *Hannan F.M., Thakker R.V.* Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 27: 359-371.
35. *Nesbit M.A., Hannan F.M., Howles S.A. et al.* Mutations affecting G-protein subunit alpha 11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2476-2486.
36. *Nesbit M.A., Hannan F.M., Howles S.A. et al.* Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat. Genet.* 2013; 45: 93-97.

37. *Hannan F.M., Babinsky V.N., Thakker R.V.* Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: Insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J. Mol. Endocrinol.* 2016; 57 (3): R127-R142.
38. *Harris S.S., D'Ercole A.J.* Neonatal hyperparathyroidism: The natural course in the absence of surgical intervention. *Pediatrics.* 1989; 83 (1): 53-56.
39. *Pollak M.R., Chou Y.H., Marx S.J. et al.* Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1108-1112.
40. *Damiani D., Aguiar C.H., Bueno V.S. et al.* Primary hyperparathyroidism in children: patient report and review of the literature. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1998; 11 (1): 83-86.
41. *Hauache O.M.* Extracellular calcium-sensing receptor: structural and functional features and association with diseases. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001; 34: 577-584.
42. *Murphy H., Patrick J., Baez-Irizarry E. et al.* Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: A rare cause of life-threatening hypercalcemia. *Eur. J. Med. Gen.* 2016; 59: 227-231.
43. *Kobayashi M., Tanaka H., Tsuzuki K. et al.* Two novel missense mutations in calcium-sensing receptor gene associated with neonatal severe hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2716-2719.
44. *Pollak M.R., Brown E.M., Estep H.L. et al.* Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a Ca²⁺-sensing receptor gene mutation. *Nat. Genet.* 1994; 8: 303-307.
45. *Pearce S.H., Bai M., Quinn S.J. et al.* Functional characterization of calcium-sensing receptor mutations expressed in human embryonic kidney cells. *J. Clin. Invest.* 1996; 98 (8): 1860-1866.
46. *Bai M., Pearce S.H., Kifor O. et al.* In vivo and in vitro characterization of neonatal hyperparathyroidism resulting from a de novo, heterozygous mutation in the Ca²⁺-sensing receptor gene: Normal maternal calcium homeostasis as a cause of secondary hyperparathyroidism in familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (1): 88-96.
47. *Pearce S.H., Trump D., Wooding C. et al.* Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 2683-2692.
48. *Ho C., Conner D.A., Pollak M.R. et al.* A mouse model of human familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Nat. Genet.* 1995; 11: 389-394.
49. *Wilhelm-Bals A., Parvex P., Magdelaine C., Girardin E.* Successful use of bisphosphonate and calcimimetic in neonatal severe primary hyperparathyroidism. *Pediatrics.* 2012; 129: e812-e816.
50. *Glass E.J., Barr D.G.* Transient neonatal hyperparathyroidism secondary to maternal pseudohypoparathyroidism. *Arch. Dis. Child.* 1981; 56 (7): 565-568.
51. *Kelly A., Levine M.A.* Disorders of calcium, phosphate, parathyroid hormone and vitamin D. In: Kappy M.S., Allen D.B., Geffner M.E., eds. *Pediatric practice: endocrinology.* Charles C Thomas Publisher, LTD, Springfield, 2009; 191-256.
52. *Finne P.H., Sanderud J., Aksnes L. et al.* Hypercalcemia with increased and upregulated 1,25-dihydroxyvitamin D production in a neonate with subcutaneous fat necrosis. *J. Pediatr.* 1988; 112 (5): 792-794.
53. *Hicks M.J., Levy M.L., Alexander J., Flaitz C.M.* Subcutaneous fat necrosis of the newborn and hypercalcemia: case report and review of the literature. *Pediatr. Dermatol.* 1993; 10 (3): 271-276.
54. *Burden A.D., Ktafchik B.R.* Subcutaneous fat necrosis of the newborn: A review of 11 cases. *Pediatr. Dermatol.* 1999; 16 (5): 384-387.
55. *Kifor O., Moore F.D. Jr, Delaney M. et al.* A syndrome of hypocalciuric hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 60-72.
56. *Pallais J.C., Kifor O., Chen Y.B. et al.* Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 362-369.
57. *Makita N., Sato J., Manaka K. et al.* An acquired hypocalciuric hypercalcemia autoantibody induces allosteric transition among active human Ca-sensing receptor conformations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007; 104: 5443-5448.
58. *Riccardi D., Brown E.M.* Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010; 298 (3): F485-F499.
59. *Bosch X.* Hypercalcemia due to endogenous overproduction of active vitamin D in identical twins with cat-scratch disease. *JAMA.* 1998; 279 (7): 532-534.
60. *Monkawa T., Yoshida T., Hayashi M., Saruta T.* Identification of 25-hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney Int.* 2000; 58 (2): 559-568.
61. *Stewart A.F., Adler M., Beyers C.M. et al.* Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306 (19): 1136-1140.
62. *Orwoll E.S.* The milk-alkali syndrome: current concepts. *Ann. Intern. Med.* 1982; 97: 242-248.
63. *Mallette L.E., Eichhorn E.* Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 770-776.
64. *Bilezikian J.P., Potts J.T. Jr, Fuleihan G. et al.* Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 5353-5362.
65. *Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T. Jr.* Third international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Guidelines for management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 335-339.
66. *Bilezikian J.P., Silverberg S.J.* Primary hyperparathyroidism. In: Favus M.J, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* American Society for Bone and Mineral Research, U S A, 2006; 181-185.
67. *Farford B., Presutti R.J., Moraghan T.J.* Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 351-355.
68. *Hamdy N.A., Gray R.E., McCloskey E. et al.* Clodronate in the medical management of hyperparathyroidism. *Bone.* 1987; 8 (Suppl 1): S69-S77.
69. *Rossini M., Gatti D., Isaia G. et al.* Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 113-119.

70. Parker C.R., Blackwell P.J., Fairbairn K.J., Hosking D.J. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 4482-4489.
71. Chow C.C., Chen W.B., Li J.K. *et al.* Oral alendronate increases bone mineral density in post-menopausal women with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 581-587.
72. Khan A.A., Bilezikian J.P., Kung A.W. *et al.* Alendronate in primary hyperparathyroidism: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3319-332.
73. Orr-Walker B.J., Evans M.C., Clearwater J.M. *et al.* Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in post-menopausal women with primary hyperparathyroidism: Four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2161-2166.
74. Rubin M.R., Lee K.H., McMahon D.J., Silverberg S.J. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1174-1178.
75. Nemeth E.F., Goodman W.G. Calcimimetic and calcilic drugs: Feats, flops, and futures. *Calcif. Tissue Int.* 2016; 98: 341-358.
76. Marx S.J. Calcimimetic use in familial hypocalciuric hypercalcemia – A perspective in endocrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; Copyright 2017, 5 pages. Doi: 10.1210/jc.2017-01606.
77. Nagano N., Nemeth E.F. Functional proteins involved in regulation of intracellular Ca²⁺ for drug development: The extracellular calcium receptor and an innovative medical approach to control secondary hyperparathyroidism by calcimimetics. *J. Pharmacol. Sci.* 2005; 97 (3): 355-360.
78. Волгина Г.В., Балкарова О.В., Штандель В.С., Ловчинский Е.В. Кальцимиметики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза. *Лечащий врач.* 2011; 3: 79-82.
- Volgina G.V., Balkarova O.V., Shtandel V.S., Lovchinskij E.V. Kaltsimimetiki – noviy etap v lechenii giperparatireoza. *Lechashchiy vrach.* 2011; 3: 79-82. (Transl. From Russian).
79. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L. *et al.* Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (15): 1516-1525.
80. Platt C., Inward C., McGraw M. *et al.* Middle-term use of Cinacalcet in paediatric dialysis patients. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25 (1): 143-148.
81. Стетюк Е.А., Синохин В.Н. Новая парадигма в лечении вторичного гиперпаратиреонизма. Гемодиализ для специалистов (Электронный журнал). URL: www.hd13.ru/article/1280 (дата публикации 21.01.2009).
- Stetsyuk E.A., Sinyubin V.N. Novaya paradigma v lechenii vtorichnogo giperparatireoidizma. *Gemodializ dlya spetsialistov (Elektronniy zhurnal)*. URL: www.hd13.ru/article/1280 (date of publication). (Transl. From Russian).
82. Peacock M., Bilezikian J.P., Klassen P.S. *et al.* Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 135-141.
83. Shoback D.M., Bilezikian J.P., Turner S.A. *et al.* The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5644-5649.
84. Nemeth E.F., Heaton W.H., Miller M. *et al.* Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 308: 627-635.
85. Peacock M., Scumpia S., Bolognese M.A. *et al.* Long-term control of primary hyperparathyroidism with cinacalcet HL (AMG 073). *J. Bone Miner. Res.* 2003; 18 (Suppl): 17.
86. Kruse A.E., Eisenberger U., Frey F.J., Mohaupt M.G. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1311-1314.
87. Sloand J.A., Shelly M.A. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48 (5): 832-837.
88. Vabe C., Benomar K., Espiard S. *et al.* Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orph. J. Rare Dis.* 2017; 12: 19. doi: 10.1186/s13023-017-0570-z.
89. Makras P., Papapoulos S.E. Medical treatment of hypercalcemia. *Hormones.* 2009; 8 (2): 83-95.
90. Mayr B., Schnabel D., Dörr H-G., Schiffl C. Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: Current treatment concepts. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174 (5): R189-R208.
91. Howles S.A., Hannan F.M., Babinsky V.N. *et al.* Cinacalcet for symptomatic hypercalcemia caused by AP2S1 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1396-1398.
92. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (Suppl 17): S3-S9.
93. Hamdy N.A., Papapoulos S.E. Management of malignancy-associated hypercalcaemia. *Clin. Rev. Bone Mineral. Metab.* 2002; 1: 65-76.
94. Papapoulos S.E. Bisphosphonates: how do they work? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 22: 831-847.
95. Very A., D'Andrea M.R., Bonginelli P., Gasparini G. Clinical usefulness of bisphosphonates in oncology: Treatment of bone metastases, antitumoral activity and effect on bone resorption markers. *Int. J. Biol. Markers.* 2007; 22: 24-33.
96. Attard T.M., Dhawan A., Kaufman S.S. *et al.* Use of disodium pamidronate in children with hypercalcemia awaiting liver transplantation. *Pediatr. Transplant.* 1998; 2 (2): 157-159.
97. Shoemaker L.R. Expanding role of bisphosphonate therapy in children. *J. Pediatr.* 1999; 134 (3): 264-267.
98. Srivastava T., Alon U.S. Bisphosphonates: from grandparents to grandchildren. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 1999; 38 (12): 687-702.
99. Vabtssevanos K., Kyrgidis A., Verrou E. *et al.* Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (32): 5356-5362.
100. Gannon A.W., Monk H.M., Levine M.A. Cinacalcet monotherapy in neonatal severe hyperparathyroidism: A case study and review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (1): 7-11.
101. Fitzpatrick L.A., Bilezikian J.P. Acute primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 1987; 82: 275-282.
102. Roszko K.L., Bi R.D., Mannstadt M. Autosomal dominant hypocalcemia (Hypoparathyroidism) types 1 and 2. *Front. Physiol.* 2016; 7: 458.

103. *Finegold D.N., Armitage M.M., Galiani M. et al.* Preliminary localization of a gene for autosomal dominant hypoparathyroidism to chromosome 3q13. *Pediatr. Res.* 1994; 36 (3): 414-417.
104. *Egbuna O.I., Brown E.M.* Hypercalcemic and hypocalcemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008; 22 (1): 129-148.
105. *Hirai H., Nakajima S., Miyauchi A. et al.* A novel activating mutation (C129S) in the calcium-sensing receptor gene in a Japanese family with autosomal dominant hypocalcemia. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 41-44.
106. *Mannstadt M., Harris M., Bravenboer B. et al.* Germine mutations affecting Galpha11 in hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2532-2534.
107. *Nesbit M.A., Hannan F.M., Howles S.A. et al.* Mutations affecting G-protein subunit alpha 11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2476-2486.
108. *Li D., Opas E.E., Tuluc F. et al.* Autosomal dominant hypoparathyroidism caused by germline mutation in GNA11: Phenotypic and molecular characterization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: E1774-E1783.
109. *Piret S.E., Gorvin C.M., Pagnamenta A.T. et al.* Identification of a G-protein subunit- α 11 gain-of-function mutation, Val340Met, in a family with autosomal dominant hypocalcemia type 2 (ADH2). *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 1207-1214.
110. *Tenbola S., Voutilainen R., Reyes M. et al.* Impaired growth and intracranial calcification in autosomal dominant hypocalcemia caused by a GNA11 mutation. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175: 211-218.
111. *Sato K., Hasegawa Y., Nakae J. et al.* Hydrochlorothiazide effectively reduces urinary calcium excretion in two Japanese patients with gain-of-function mutations of the calcium-sensing receptor gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (7): 3068-3073.
112. *Mayr B., Glaudo M., Schöfl C.* Activating calcium-sensing receptor mutations: Prospects for future treatment with calcilytics. *TEM.* 2016; 1154: Pages 10. doi: 10.1016/j.tem.2016.05.005.
113. *Mittelman S.D., Hendy G.N., Fefferman R.A. et al.* A hypocalcemic child with a novel activating mutation of the calcium-sensing receptor gene: Successful treatment with recombinant human parathyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (7): 2474-2479.
114. *Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В.* Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. *Нефрология.* 2004; 8 (4): 11-24.
- Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Lampatov V.V.* Diseases and syndromes resulting from genetic impairments of the renal transport of electrolytes. *Nefrologiya.* 2004; 8 (4): 11-24. (Transl. From Russian).
115. *Кисина А.А., Рысс Е.С., Яковенко А.А. и др.* Синдромы Барттера и Гительмана в практике "взрослого" нефролога. *Нефрология.* 2006. 10 (1): 93-98.
- Kisina A.A., Ryss E.S., Yakovenko A.A. et al.* Bartter and Hittelman syndromes in practice "adult" nephrologists. *Nefrologiya.* 2006; 10 (1): 93-98. (Transl. From Russian).
116. *Каюков И.Г., Смирнов А.В., Шабунин М.А. и др.* Редкие заболевания в практике "взрослого" нефролога: состояния, ассоциированные с гипокальциемией. Сообщение III. Синдромы Барттера и Гительмана. *Нефрология.* 2009; 13 (4): 86-102.
- Kaikov I.G., Smirnov A.V., Shabunin M.A. et al.* Rare diseases in practice of "adult" nephrologist: conditions associated with hypokalaemia. Communication III. Bartter and Gitelman syndromes. *Nefrologiya.* 2009; 13 (4): 86-102. (Transl. From Russian).
117. *Левинашвили Ж.Г., Савенкова Н.А.* Барттер синдром у детей. *Нефрология.* 2012; 16 (3): 25-33.
- Leviashvili J.G., Savenkova N.D.* Bartter syndrome in children. *Nefrologiya.* 2012; 16 (3): 25-33. (Transl. From Russian).
118. *Laghmani K., Beck B.B., Yang S.S. et al.* Polyhydramnios, transient Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1853-1863.
119. *Vargas-Poussou R., Huang C., Hulín P. et al.* Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (9): 2259-2266.
120. *Watanabe S., Fukumoto S., Chang H et al.* Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet.* 2002; 360 (9334): 692-694.
121. *Zhao X.M., Hauache O., Goldsmith P.K et al.* A missense mutation in the seventh transmembrane domain constitutively activates the human Ca^{2+} receptor. *FEBS Lett.* 1999; 448 (1): 180-184.
122. *Koulouridis E., Koulouridis I.* Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes. *World J. Pediatr.* 2015; 11 (2): 113-125.
123. *Abonen P., Myllarniemi S., Sipilä I., Perheentupa J.* Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322 (26): 1829-1836.
124. *Agus Z.S.* Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016; 25 (4): 301-307.
125. *Brasier A.R., Nussbaum S.R.* Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am. J. Med.* 1988; 84: 654-660.
126. *Shah G.M., Kirschenbaum M.A.* Renal magnesium wasting associated with therapeutic agents. *Miner. Electrolyte Metab.* 1991; 17: 58-64.
127. *Konrad M., Weber S.* Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (1): 249-260.
128. *Konrad M., Schlingmann K.P., Gudermann T.* Insights into molecular nature of magnesium homeostasis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286: F599-F605.
129. *Foster J.E., Harpur E.S., Garland H.O.* An investigation of the acute effect of gentamicin on the renal handling of electrolytes in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 261: 38-43.
130. *Ettinger L.J., Gaynon P.S., Kralio M.D. et al.* A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. *Cancer.* 1994; 73: 1297-1301.
131. *Nijenhuis T., Hoenderop J.G., Bindels R.J.* Down regulation of Ca^{2+} and Mg^{2+} transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J. Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 549-557.
132. *Epstein M., McGrath S., Low F.* Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1834-1836.
133. *de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J.* Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiol. Rev.* 2015; 95:

1-46.

134. *Assadi F. Hypomagnesemia. An evidence-based approach to clinical cases. IJKD. 2010; 4: 13-19.*
135. *Снасов А.А. Магний в медицинской практике. Отрок, Волгоград, 2000; 272 с.*
- Spasov A.A. Magniy v meditsinskoj praktike. Volgograd, Otrok, 2000; 272 s. (Transl. From Russian).*
136. *Vallee B., Wacker W.E., Ulmer D.D. The magnesium deficiency tetany syndrome in man. N. Engl. J. Med. 1960; 262: 155-161.*
137. *Dyckner T. Serum magnesium in acute myocardial infarction. Relation to arrhythmias. Acta Med Scand 1980; 207: 59-66.*
138. *Augus Z.S. Hypomagnesemia. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10: 1616-1622.*
139. *Paunier L., Radde I.C., Koob S.W. et al. Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. Pediatrics. 1968; 41: 385-402.*
140. *Schlingmann K.P., Weber S., Peters M. et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. Nat. Genet. 2002; 31 (2): 166-170.*
141. *Walder R.Y., Landau D., Meyer P. et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. Nat. Genet. 2002; 31 (2): 171-174.*
142. *Anast C.S., Mobs J.M., Kaplan S.L., Burns T.W. Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency. Science. 1972; 177: 606-608.*
143. *Milla P.J., Aggett P.J., Wolff O.H., Harries J.T. Studies in primary hypomagnesemia: Evidence for defective carrier-mediated small intestinal transport of magnesium. Gut. 1979; 20: 1028-1033.*
144. *Walder R.Y., Shalev H., Brennan T.M. et al. Familial hypomagnesemia maps to chromosome 9q, not to the X chromosome: Genetic linkage mapping and analysis of a balanced translocation breakpoint. Hum. Mol. Genet. 1997; 6: 1491-1497.*
145. *Walder R Y., Borochowitz Z., Shalev H et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia (HSH): Narrowing the disease region on chromosome 9. Am. J. Hum. Genet [Abstract]. 1999; 65: A451.*
146. *Komiyama Y., Runnels L.W. TRPM channels and magnesium in early embryonic development. Int. J. Dev. Biol. 2015; 59 (0): 281-288.*
147. *Chubanov V., Gudermann T., Schlingmann K.P. Essential role for TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. Pflugers Arch. 2005; 451 (1): 228-234.*
148. *Schlingmann K.P., Waldegger S., Konrad M. et al. TRPM6 and TRPM7 – Gatekeepers of human magnesium metabolism. Biochim. Biophys. Acta. 2007; 1772 (8): 813-821.*
149. *Shalev H., Phillip M., Galil A. et al. Clinical presentation and outcome in primary familial hypomagnesaemia. Arch. Dis Child. 1998; 78: 127-130.*
150. *Cole D.E., Koob S.W., Vieth R. Primary infantile hypomagnesemia: Outcome after 21 years and treatment with continuous nocturnal nasogastric magnesium infusion. Eur. J. Pediatr. 2000; 159: 38-43.*
151. *Michelis M.F., Drash A.L., Linarelli L.G. et al. Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sibship with distal renal tubular acidosis (Evaluation of the pathophysiological role of parathyroid hormone). Metabolism. 1972; 21: 905-920.*
152. *Nicholson J.C., Jones C.L., Powell H.R. et al. Familial hypomagnesaemia-hypercalciuria leading to end-stage renal failure. Pediatr. Nephrol. 1995; 9: 74-76.*
153. *Praga M., Vara J., Gonzalez-Parra E. et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. Kidney Int. 1995; 47: 1419-1425.*
154. *Btinigno V., Canonica C.S., Bettinelli A. et al. Hypomagnesemia-hypercalciuria-nephrolithiasis: A report of nine cases and a review. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 605-610.*
155. *Kari J.A., Farouq M., Alsbaya H.O. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. Pediatr. Nephrol. 2003; 18: 506-510.*
156. *Weber S., Schneider L., Peters M. et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. J. Am. Soc. Nephrol. 2001; 12: 1872-1881.*
157. *Rodriguez-soriano J., Vallo A., Garcia-Fuentes M. Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. Pediatr. Nephrol. 1987; 1: 465-472.*
158. *Simon D.B., Lu Y., Choate K.A. et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. Science. 1999; 285: 103-106.*
159. *Konrad M., Schaller A., Seelow D. et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN 19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. Am. J. Hum. Genet. 2006; 79: 949-957.*
160. *Hou J., Renigunta A., Konrad M. et al. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. J. Clin. Invest. 2008; 118: 619-628.*
161. *Blanchard A., Jeunemaitre X., Coudol P. et al. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. Kidney Int. 2001; 59: 2206-2215.*
162. *Kuwertz-Broking E., Frund S., Bulla M. et al. Familial hypomagnesemia-hypercalciuria in 2 siblings. Clin. Nephrol. 2001; 56: 155-161.*
163. *Geven W.B., Monnens L.A., Willems H.L. et al. Renal magnesium wasting in two families with autosomal dominant inheritance. Kidney Int. 1987; 31: 1140-1144.*
164. *Meij I., Ily K.E., Monnens L. Severe hypomagnesemia in a neonate with isolated renal magnesium loss. Nephron. 2000; 84: 198.*
165. *Meij I.C., Saar K., van den Heuvel L.P. et al. Hereditary isolated renal magnesium loss maps to chromosome 11q23. Am. J. Hum. Genet. 1999; 64: 180-188.*
166. *Meij I.C., Koenderink J.B., van Bokhoven H. et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na⁽⁺⁾,K⁽⁺⁾-ATPase gamma-subunit. Nat. Genet. 2000; 26: 265-266.*
167. *Meij I.C., Koenderink J.B., De Jong J.C. et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na⁺,K⁺-ATPase gamma-subunit. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003; 986: 437-443.*
168. *Pu H.X., Scanzano R., Blostein R. Distinct regulatory effects of the Na,K-ATPase gamma subunit. J. Biol. Chem. 2002; 277: 20270-20276.*
169. *Glaudemans B., Knoers N.V., Hoenderop J.G., Bindels R.J. New molecular players facilitating Mg⁽²⁺⁾ reabsorption in the distal convoluted tubules. Kidney Int. 2010; 77 (1): 17-22.*

170. Gitelman H.J., Graham J.B., Welt L.G. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1966; 79: 221-235.
171. Knoers N.V., Levchenko E.N. Gitelman syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2008; 3: 22. Pub-lished online 2008 July 30. URL: 10.1186/1750-1172-3-22.
172. Fogila P.E.G., Bettinelli A., Tosetto C. et al. Cardiac work up in primary hypokalemia-hypomagnesemia (Gitelman syndrome). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1398-1402.
173. Riveira-Munoz E., Chang Q., Godefroid N. et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (4): 1271-1283.
174. Scognamiglio R., Negut C., Calò L.A. Aborted sudden cardiac death in two patients with Bartter's/Gitelman's syndromes. *Clin. Nephrol.* 2007; 67: 193-197.
175. Fava C., Montagnana M., Rosberg L. et al. Subjects heterozygous for genetic loss of function of the thiazide-sensitive cotransporter have reduced blood pressure. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 413-418.
176. Ji W., Foo J.N., O'Roak B.J. et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat. Genet.* 2008; 40: 592-599.
177. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Побочные эффекты современных диуретиков. Метаболические и токсико-аллергические аспекты. ЦЭРИС, Новосибирск, 2003; 224 с.
Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F. Pobochnie efekty sovremennykh diuretikov. Metabolicheskie i toksiko-allergicheskie aspekty. TSERIS, Novosibirsk, 2003; 224 s. (Transl. From Russian).
178. Knoers N.V.A.M., Starremans P.G.J.F., Monnens L.A.H. Hypokalemic tubular disorders. In: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C, eds. *Textbook in Clinical Nephrology.* Third. Oxford University Press, Oxford, 2005; 995-1004.
179. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Альдостерон. Физиология, патофизиология, клиническое применение антагонистов. Феникс, Ростов-на-Дону, 2007; 396 с.
Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V. Aldosteron. Fiziologiya, patofiziologiya, klinicheskoe primenenie antagonistov. Feniks, Rostov-na-Donu, 2007; 396 s. (Transl. From Russian).
180. Graziani G., Fedeli C., Moroni L. et al. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects. *QJM.* 2010; 103 (10): 741-748.
181. Nijenhuis T., Vallon V., van der Kemp A.W. et al. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1651-1658.
182. Chhokar V.S., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al. Loss of bone minerals and strength in rats with aldosteronism. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H2023-H2026.
183. Sontia B., Montezano A.C., Paravicini T. et al. Downregulation of renal TRPM7 and increased inflammation and fibrosis in aldosterone-infused mice: effects of magnesium. *Hypertension.* 2008; 51: 915-921.
184. Chhokar V.S., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation.* 2005; 111: 871-878.
185. Horton R., Biglieri E.G. Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1962; 22: 1187-1192.
186. Ellison D.H. Divalent cation transport by the distal nephron: insights from Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000; 279 (4): F616-F625.
187. Colussi G., Rombola G., De Ferrari M.E. et al. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am. J. Nephrol.* 1994; 14: 127-135.
188. Dimke H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Hereditary tubular transport disorders: implications for renal handling of Ca²⁺ and Mg²⁺. *Clin. Sci.* 2010; 118: 1-18.
189. Friedman P.A. Codependence of renal calcium and sodium transport. *Annu. Rev. Physiol.* 1998; 60: 179-197.
190. Loffing J., Vallon V., Loffing-Cueni D. et al. Altered renal distal tubule structure and renal Na⁺ and Ca²⁺ handling in a mouse model for Gitelman's syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2276-2288.
191. Loffing J., Loffing-Cueni D., Hegyi I. et al. Thiazide treatment of rats provokes apoptosis in distal tubule cells. *Kidney Int.* 1996; 50 (4): 1180-1190.
192. Nijenhuis T., Hoenderop J.G.J., Loffing J. et al. Thiazide-induced hypocalciuria is accompanied by a decreased expression of Ca²⁺ transport proteins in kidney. *Kidney Int.* 2003; 64: 555-564.
193. Seyberth H.W., Weber S., Kömbhoff B. Bartter's and Gitelman's syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.* 2017; 29 (2): 179-186.
194. Augus Z.S. Hypomagnesemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1616-1622.
195. Shaer A. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 322: 316-322.
196. Cruz D.N., Shaer A.J., Bia M.J. et al. Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* 2001; 59: 710-717.

Дата получения статьи: 05.04.2018

Дата принятия к печати: 11.06.2018

Submitted: 05.04.2018

Accepted: 11.06.2018