

# Псевдогипопаратиреоз Ia типа с ранним дебютом у сестер

Л.В. Тыртова, А.С. Оленев, Л.В. Дитковская, Н.В. Паршина, Е.Н. Суспицын

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Pseudohypoparathyroidism Ia type with early debut in sisters of one family

L.V. Tyrtova, A.S. Olenov, L.V. Ditkovskaja, N.V. Parshina, E.N. Suspitsin

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Псевдогипопаратиреоз — редкое генетическое заболевание, характеризующееся устойчивостью органов к паратиреоидному гормону из-за дефекта гуаниннуклеотидсвязывающего белка-альфа (ген GNAS). Пациенты с псевдогипопаратиреозом типа Ia (наследственной остеодистрофией Олбрайта) имеют характерный фенотип (ожирение, округлое лицо, низкорослость, короткая шея, брахидактилия и др.), а также мультигормональную резистентность. Приведено наблюдение двух сестер-полусибсов, имеющих различные клинические проявления наследственной остеодистрофии Олбрайта. Генетические исследования выявили мутацию p.D190MfsX14 (c.568 571 delGACT) гена GNAS1 (OMIM\*139320).

**Ключевые слова:** дети, наследственная остеодистрофия Олбрайта, псевдогипопаратиреоз, подкожные кальцификаты, ген GNAS1, лечение.

**Для цитирования:** Тыртова Л.В., Оленев А.С., Дитковская Л.В., Паршина Н.В., Суспицын Е.Н. Псевдогипопаратиреоз Ia типа с ранним дебютом у сестер. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(4): 93–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-93-98

Pseudohypoparathyroidism is a rare genetic disorder characterised by end-organ resistance to parathyroid hormone due to a defect of the guanine nucleotide-binding protein alpha that simulates activity of the polypeptide 1 (GNAS) gene. Patients with type Ia pseudohypoparathyroidism have different features of Albright's hereditary osteodystrophy and characteristic phenotype (obesity, round face, short stature, short neck, brachidactyly, etc.), multi-hormone resistance. We describe two sisters (half sibs), who presented with different symptoms of pseudohypoparathyroidism and clinically manifested different degree of Albright's hereditary osteodystrophy. Genetic study detected a mutation p.D190MfsX14 (c.568 571 delGACT), in the GNAS 1 gene (OMIM\*139320).

**Key words:** children, Albright's hereditary osteodystrophy, pseudohypoparathyroidism, subcutaneous calcifications, gene GNAS1, treatment.

**For citation:** Tyrtova L.V., Olenov A.S., Ditkovskaja L.V., Parshina N.V., Suspitsin E.N. Pseudohypoparathyroidism Ia type with early debut in sisters of one family. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(4): 93–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-93-98

Наследственная остеодистрофия Олбрайта в настоящее время определяется как крайне редкое гетерогенное заболевание, имеющее генетическую основу. Впервые синдром был описан швейцарскими врачами Е. Martin и J. Bourdillon в 1940 г [1]. В 1942 г. F. Albright и соавт. сообщили о пациентах с симптомами гипопаратиреоза, не поддающегося лечению паратиреоидным гормоном. Причиной этого со-

стояния авторы посчитали наличие резистентности к паратиреоидному гормону и дали болезни название «псевдогипопаратиреоз» [2].

Распространенность псевдогипопаратиреоза составляет 1–9 на 1 000 000 человек, у мальчиков это заболевание встречается в 2 раза реже, чем у девочек [3]. Различают несколько типов псевдогипопаратиреоза, признается необходимость совершенствования классификации с учетом появившихся возможностей диагностики, в первую очередь молекулярно-генетической [4].

Подробнее всего описан Ia тип, который также называется наследственной остеодистрофией Олбрайта. Для болезни характерен аутосомно-доминантный тип наследования мутации гена GNAS, расположенного на хромосоме 20, в регионе 20p13. При наличии мутации на материнском аллеле α-субъединица Gs-белка синтезируется только с отцовского аллеля гена GNAS, образуется половина нормального количества α-субъединиц гетеродимерного Gs-белка, который сопрягает рецептор паратиреоидного гормона с аденилатциклазой и запускает реакцию клеток [5].

В силу того, что материнский локус GNAS отвечает за экспрессию Gs-белка в щитовидной железе, гонадах и гипофизе, наблюдается резистентность

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Тыртова Людмила Викторовна — д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии, зав. эндокринологическим отделением клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Оленев Алексей Сергеевич — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии, врач эндокринологического отделения клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Дитковская Лилия Викторовна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии, эндокринологии и абитологии, врач эндокринологического отделения клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Паршина Наталья Васильевна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Суспицын Евгений Николаевич — к.м.н., доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

к другим гормонам, чьи рецепторы сопряжены с Gs-белком, таким как тиреотропный, лютеотропный и фолликулостимулирующий. Резистентность к тиреотропному гормону проявляется в виде гипотиреоза, чаще субклинического; возможна диагностика гипотиреоза уже по результатам неонатального скрининга. Клиническими признаками гипогонадизма обычно являются задержка пубертата, аменорея или олигоменорея и/или бесплодие. Сообщается о снижении чувствительности к соматотропин-рилизинг гормону, к инсулину у взрослых [6–8]. Корреляции между разновидностями мутации гена *GNAS*, степенью эпигенетического дефекта (метилования *GNAS*) и тяжестью заболевания не установлено [9, 10]. Заболевание выявляется раньше при структурных дефектах гена *GNAS*, чем при эпигенетических дефектах [11].

Для наследственной остеодистрофии Олбрайта характерен типичный фенотип: ожирение, округлое лицо, низкорослость, короткая шея, крыловидные шейные складки, укорочение пястных и плюсневых костей, связанное с преждевременным закрытием эпифизов (брахидактилия), причем из-за укорочения III и IV пястных костей II палец кажется самым длинным. Пациенты могут иметь нарушения со стороны органов обоняния, слуха и зрения (катаракта), дистрофию ногтей, гипоплазию эмали, умственную отсталость [12–14]. Отмечается образование подкожных оссификатов различной локализации, которые иногда присутствуют уже с рождения. В некоторых случаях они могут переходить на более глубокие ткани, имитируя тем самым прогрессирующую костную гетероплазию. Учитывая, что у некоторых пациентов с прогрессирующей костной гетероплазией имеются фенотипические признаки наследственной остеодистрофии Олбрайта и резистентность к гормонам, в настоящее время предлагают указанное состояние считать формой псевдогиперпаратиреоза [15].

Резистентность к паратиреоидным гормонам развивается по окончании раннего неонатального периода [16]. Первоначально происходит повышение показателя паратиреоидного гормона и фосфора, затем снижение уровня кальция в крови, хотя в некоторых случаях нормокальциемия сохраняется на протяжении всей жизни. Клиническими проявлениями гипокальциемии могут быть симптомы спазмофилии, тетанические судороги, позднее прорезывание зубов. Минеральная плотность костей сохраняется нормальной [17]. Рентгенологически определяется остеосклероз, периостоз трубчатых костей, лентовидные уплотнения метафизов, преждевременное обызвествление реберных хрящей, кальцификация стенок периферических артерий, связок, сухожилий, почек, мышц, сосудов и оболочек головного мозга, базальных ганглиев, гипоталамических структур, мозжечка [18].

Лечение направлено на нормализацию уровня кальция и неорганического фосфора в крови. У пациентов с нормокальциемией целью терапии

будет снижение показателя паратиреоидного гормона и приближение его к норме, так как до настоящего времени не исключено влияние гиперпаратиреоидизма на костную ткань (скелетная деминерализация) [4]. Заместительная терапия включает назначение внутрь солей кальция и активных метаболитов витамина D, так как помимо резистентности к паратиреоидному гормону нарушено превращение витамина D в активную форму. Доза препаратов подбирается индивидуально под контролем уровня паратиреоидного гормона, неорганического фосфора и кальция в крови, а также отсутствия гиперкальциемии [9, 14, 19]. При выявлении гипотиреоза и гипогонадизма лечение осуществляется как при любых других формах гормональной недостаточности. Не существует специфических методов лечения различных проявлений наследственной остеодистрофии Олбрайта, в частности подкожных кальцификатов [4]. Медикаментозная коррекция дефицита гормона роста существенно увеличивает скорость роста и должна начинаться как можно раньше ввиду раннего закрытия зон роста у больных с данной генетической патологией [20].

### Клиническое наблюдение

В эндокринологическом отделении клиники университета обследованы две единоутробные сестры (полусибсы) 6 и 3 лет с псевдогиперпаратиреозом. Отцы девочек — двоюродные братья, не имеющие четких родственных связей с матерью пациенток. Генеалогический анамнез неполный в связи с отсутствием данных о родителях матери.

**Наблюдение 1.** Пациентка А., 6 лет, поступила в клинику с диагнозом: оссифицирующий миозит, врожденный гипотиреоз, последствия перинатального поражения ЦНС. При поступлении жалобы на очаги уплотнения в мягких тканях, боли в нижних конечностях при ходьбе: в течение последнего года при повышении температуры тела наблюдалось вытягивание ног по типу «ноги балерины».

Из анамнеза известно, что мать девочки страдает распространенной кожной формой очаговой склеродермии; младшая единоутробная сестра (пациентка К.) страдает врожденным гипотиреозом, ожирением, задержкой психомоторного развития и имеет очаги уплотнения в мягких тканях.

Пробанд от первой беременности, протекавшей на фоне склеродермии, анемии, хронической фетоплацентарной недостаточности, многоводия. Роды в срок с амниотомией. При рождении масса тела 3200 г, длина — 53 см. Оценка по шкале Апгар 2/6 баллов. В связи с синдромом угнетения ЦНС была переведена на второй этап выхаживания, выписана из больницы в возрасте 1 мес. Развивалась с психомоторной задержкой.

С рождения отмечался участок уплотнения неправильной формы в области левого бедра, размеры кото-

рого со временем увеличивались, с 4-го месяца жизни происходило нарастание числа участков уплотнения в области тела и на правой голени. В возрасте 5 мес произведена биопсия уплотнения и гистологическое исследование — выявлена синусоидальная гемангиома с отложением извести. Уровень кальция и фосфора не исследовался; тиреотропный гормон 11,1 мЕД/л (норма 0,46–4,6 мЕД/л),  $T_4$  свободный 7,8 ммоль/л (норма 10–28,2 ммоль/л). Диагностирован оссифицирующий миозит с прогрессирующим течением, врожденный гипотиреоз. Пациентке начата терапия ибандроновой кислотой 0,5 мг внутривенно и левотироксином 62,5 мкг в сутки через рот. В последующем девочка регулярно получала левотироксин под контролем уровня тиреотропного гормона, ибандроновую кислоту не назначали. Со временем наблюдалось прогрессирующее увеличение числа и размеров участков уплотнений. Нерегулярно проводились измерения в крови содержания ионизированного кальция (1,03–0,99 ммоль/л, при норме 1,12–1,32 ммоль/л) и неорганического фосфора (1,97–2,0 ммоль/л при норме 1,45–1,78 ммоль/л). Перед госпитализацией в нашу клинику исследовался уровень паратиреоидного гормона в крови (615 пг/мл, повторно 306 пг/мл при норме 9–52 пг/мл).

При поступлении: девочка среднего роста 115 см, избыточного питания (масса тела 24,5 кг, избыток 16%). Обращают на себя внимание лунообразное лицо, брахидактилия, дистрофия эмали зубов, короткая шея, нарушение осанки по сколиотическому типу, асимметрия нижних конечностей. Кожа бледно-розовая, в области задней поверхности левого бедра с переходом в подколенную ямку — уплотнение в виде множественных конгломератов кальцинатов размером до 12 см (рис. 1), в области нижней трети правой голени — элемент в виде кальцината диа-



Рис. 1. Уплотнение в виде конгломератов множественных кальцинатов диаметром до 12 см в области задней поверхности левого бедра у пациентки А, 6 лет (собственные данные).  
Fig. 1. Patient A. (6 years old). In the posterior surface of the left hip conglomerate of multiple calcification with a diameter of 12 cm (own data).

метром до 5 см, мелкие очаги диаметром 0,5–2 см на груди, животе, спине, верхних конечностях. Половое развитие допубертатное. Движение в левом коленном суставе не в полном объеме, при ходьбе хромота. Интеллект умеренно снижен, очаговой неврологической симптоматики нет.

При анализе крови отмечено снижение уровня магния и ионизированного кальция, повышение уровня неорганического фосфора, паратиреоидного и тиреотропного гормонов (табл. 1). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек: умеренная гепатомегалия, деформация желчного пузыря. УЗИ щитовидной железы не выявило убедительных признаков патологии.

На рентгенограмме черепа в боковой проекции кальцификаты не определялись. При компьютер-

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациенток А. и К.

Table 1. The data of laboratory examination of the patients A. and K.

Показатель	Пациентка А., 6 лет	Пациентка К., 3 года	Референсные значения
<b>Анализ крови</b>			
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,07	1,02	1,13–1,3
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,87	2,06	0,85–1,3
Магний, ммоль/л	0,31	0,93	0,8–1,0
Мочевина, ммоль/л	5,55	5,27	2,50–6,00
Креатинин, ммоль/л	0,038	0,039	0,044–0,097
Паратиреоидный гормон, пг/мл	949,2	227,6	9–52
Тиреотропный гормон мЕД/л	6,36	0,59	0,23–3,4
Свободный $T_4$ , пмоль/л	15,2	16,6	10,3–29,6
<b>Анализ мочи</b>			
Кальций, мг/сут	2	—	До 160
Фосфор, г/сут	0,27	—	До 1,0
Удельный вес	1006–1016	1005–1030	

ной томографии (КТ) головного мозга обнаружены обызвествления по ходу сагиттального синуса, в проекции шишковидной железы. На рентгенограмме кистей костный возраст соответствует 8–9 годам. Офтальмологом при осмотре глазного дна выявлена ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Проведено секвенирование полной кодирующей последовательности гена *GNAS1* (OMIM\*139320). Обнаружена гетерозиготная мутация p.D190MfsX14 (с.568 571 delGACT), подтверждающая наследственную остеодистрофию Олбрайта. Ребенку рекомендован постоянный прием препарата кальцитриола (рокальтрол) по 0,25 мкг/сут под контролем уровня кальция и фосфора в крови, постоянный прием левотироксина по 75 мкг/сут.

При повторной госпитализации через 2,8 года у пациентки А. отмечено ухудшение походки и увеличение размеров кальцификатов. Сохранились признаки ангиопатии сетчатки обоих глаз. На фоне лечения уровень паратиреоидного гормона снизился, а показатели кальция и неорганического фосфора в крови оставались на прежнем уровне, экскреция кальция с мочой не увеличена (табл. 2).

При КТ головного мозга данных о наличии патологических изменений не получено, обнаружены участки обызвествления по фальксу, множественные обызвествления мягких тканей в области лобной и теменных костей (рис. 2).

Рекомендовано продолжить прием препарата кальцитриола (рокальтрол) по 0,625 мкг/сут под контролем уровня кальция и фосфора в крови, постоянный прием левотироксина в 112,5 мкг.

**Наблюдение 2.** Больная К. впервые обратилась в нашу клинику в возрасте 3 лет 4 мес с диагнозом: оссифицирующий миозит, врожденный гипотиреоз, миатонический синдром, задержка психомоторного развития легкой степени, симптоматические судороги в анамнезе. Ребенок от второй беременности,

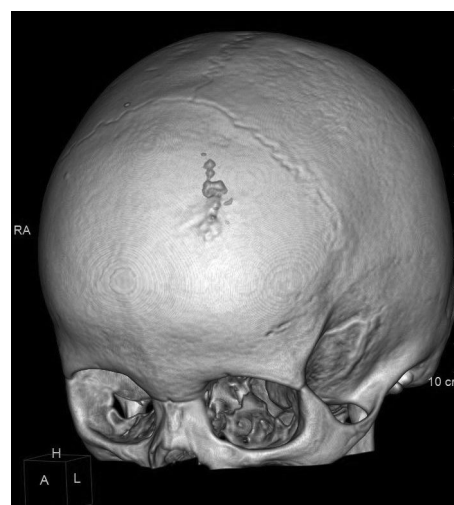


Рис. 2. КТ головного мозга пациентки А. (9 лет). Объемная реконструкция, обызвествления мягких тканей головы в области лобной кости (собственные данные).

Fig. 2. Patient A. (9 years old). A brain CT scan, three-dimensional reconstruction of the calcification of the soft tissues of the head in the region of the frontal bone (own data).

протекающей на фоне склеродермии, миопии, анемии, вторых срочных родов в срок путем кесарева сечения. При рождении масса тела 2830 г, длина тела 48 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. После рождения состояние расценено как тяжелое за счет синдрома угнетения, гипербилирубинемии. С первых месяцев жизни наблюдалась задержка психомоторного развития. Врожденный гипотиреоз выявлен по скринингу новорожденных. Находилась на постоянной заместительной терапии левотироксином, коррекция дозировки осуществлялась по уровню тиреотропного гормона. Гипотиреоз компенсирован на левотироксине в дозе 100 мкг/сут.

У новорожденной в возрасте 2 нед обнаружены кальцификаты тыла правой кисти, в последующем — увеличение образования, появление новых

Таблица 2. Данные лабораторного исследования у сестер А. и К. в динамике на фоне лечения

Table 2. Data of laboratory examinations of the sisters A. and K. in the dynamics on the background of treatment

Показатель	Пациентка А., 9 лет	Пациентка К., 7 лет	Референсные значения
<b>Анализ крови</b>			
Кальций, ммоль/л	2,19	2,2	2,1–2,6
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,9	1,97	0,85–1,3
Мочевина, ммоль/л	4,2	5,0	2,50–6,00
Креатинин, ммоль/л	0,046	0,051	0,044–0,097
Паратиреоидный гормон, пг/мл	530,1	689,9	9–52
Тиреотропный гормон, мкЕД/л	3,0	11,8	0,23–3,4
Свободный T <sub>4</sub> , пмоль/л	19,3	9,4	10,3–23,2
<b>Анализ мочи</b>			
Кальций, мг/сут	10	16	До 160
Фосфор, г/сут	0,2	0,3	До 1,0

очагов. Данные изменения расценивались как проявление оссифицирующего миозита. С раннего возраста у девочки отмечалась избыточная прибавка массы (в 1 год жизни масса тела составляла 15 кг, в 2,5 года — 25 кг), с 3 лет наблюдались пароксизмы (замирание, однократно тонические судороги с потерей сознания), на фоне которых выявлена гипокальциемия (кальций общий 1,6–1,5–1,4 ммоль/л; кальций ионизированный 0,66 ммоль/л). Уровень неорганического фосфора не контролировался. Пациентка с 3 лет получает препарат кальция (500 мг элементарного кальция) и холекальциферол 200 МЕ в сутки, пароксизмы не повторялись. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга органической патологии не выявлено.

Пациентка среднего роста 97 см, избыточного питания (избыток массы тела 37%). Интеллект умеренно снижен. Отмечается лунообразное лицо, брахидактилия, дистрофия зубов. Щитовидная железа не увеличена. На коже груди, конечностей, животе, голове, в подмышечной области у девочки выявлены множественные очаги кальцификатов различных размеров и плотности от 0,5 до 6 см. Половое развитие допубертатное.

При анализе крови отмечено снижение уровня ионизированного кальция, повышение уровня неорганического фосфора, паратиреоидного гормона (см. табл. 1). На рентгеновских снимках правой кисти имеются обызвествления: мягких тканей в проекции I и II межпальцевых промежутков; в I пястной кости основной фаланги I пальца. Первый пястно-фаланговый сустав не дифференцируется, III–V пястные кости деформированы, костный возраст соответствует 4 годам.

При биопсии первичного очага поражения кожи правой кисти выявлены отложения кальция в подкожной клетчатке с формированием единичных гигантов и фиброзной ткани. Глазное дно без очаговой патологии. На рентгенограмме черепа в боковой проекции нет признаков повышения внутричерепного давления, турецкое седло не изменено, отмечен внутренний гиперостоз лобной кости.

Проведено молекулярно-генетическое исследование: секвенирование полной кодирующей последовательности гена *GNAS1* (OMIM\*139320). Обнаружена гетерозиготная мутация p.D190MfsX14 (с.568 571 delGACT), подтверждающая псевдогипопаратиреоз типа Ia. Пациентке рекомендован постоянный прием препарата кальцитриола (рокальтрол) по 0,25 мкг в сутки под контролем уровня кальция и фосфора в крови, прием левотироксина по 100 мкг в сутки под контролем уровня тиреотропного гормона и свободного  $T_4$ .

При повторной госпитализации у пациентки К. в возрасте 7 лет 9 мес выявлены новые очаги уплотнений под кожей туловища и рук, увеличение избытка массы тела (масса 35 кг, избыток 54%) на фоне нормального роста 123 см. Постоянно получала

левотироксин 125 мкг/сут, препарат альфакальцидола по 0,5 мкг 1 раз день. На фоне такой терапии пароксизмы не повторялись, в крови содержание кальция нормализовалось, однако уровень фосфора и паратиреоидного гормона остался повышенным (см. табл. 2). При УЗИ щитовидной железы отмечено уменьшение в объеме до 1,2 см<sup>3</sup>, гипоехогенность и неоднородность эхоструктуры; в левой доле гипоехогенный очаг до 6 мм. При КТ головного мозга данных о наличии патологических изменений не получено; обнаружены множественные очаги обызвествления мягких тканей черепа в области лобной и теменных костей.

Рекомендовано лечение активными метаболитами витамина D (препарат кальцитриола) в дозе 0,5 мкг/сут под контролем уровня кальция и фосфора в крови; постоянный прием левотироксина 125 мкг/сут под контролем показателей тиреотропного гормона и свободного  $T_4$ .

## Обсуждение

Мы представили клиническое наблюдение двух сестер (полусибсов) с псевдогипопаратиреозом Ia типа (наследственной остеоидистрофией Олбрайта) — редким генетическим детерминированным заболеванием. Ранняя диагностика затруднена из-за отсутствия некоторых клинических признаков и типичных изменений в биохимическом анализе крови при рождении и в неонатальном периоде [4, 5]. При наличии фенотипа наследственной остеоидистрофии Олбрайта рекомендуют проводить анализ крови с определением содержания ионизированного кальция, неорганического фосфора и паратиреоидного гормона. Выявление гиперфосфатемии, гиперкальциемии на фоне повышенного уровня паратиреоидного гормона подтверждает диагноз [4, 14]. При случайной лабораторной находке следует исключать дефицит витамина D и почечную недостаточность. При клинической картине наследственной остеоидистрофии Олбрайта и нормальном уровне паратиреоидного и тиреотропного гормонов, отсутствии кардинальных признаков синдрома Барде–Бидля и Прадера–Вилли вероятно наличие у пациента псевдопсевдогипопаратиреоза. Перспективны молекулярно-генетические исследования для решения неуточненных вопросов механизмов развития наследственной остеоидистрофии Олбрайта и других вариантов псевдогипопаратиреоза [14, 21–23].

Особенностью приведенных нами клинических случаев псевдогипопаратиреоза Ia типа является начало заболевания с выраженных кальцификатов и более поздним развитием типичной клинической картины болезни. Очевидно, затрудняло раннюю диагностику отсутствие исследований уровня фосфора и паратиреоидного гормона в крови. Данные клинические примеры демонстрируют необходимость одновременного исследования уровня кальция,

фосфора и паратиреоидного гормона при наличии клинических показаний, в том числе кальцификатов.

### Закключение

Псевдогипопаратиреоз 1а типа — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования,

проявляющееся характерными клиническими признаками и мультигормональной резистентностью. При выявлении у ребенка гиперфосфатемии и гипокальциемии следует определять уровень паратиреоидного гормона, проводить молекулярно-генетическое исследование.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Martin E., Bourdillon J. Un cas de tetanie idio-pathique chronique: echec therapeutique de la grele d'un adenome parathyro'dien. *Rev Med Suisse* 1940; 60: 1166–1177.
- Albright F., Burnett C.H., Smith P.H., Parson W. Pseudohypoparathyroidism — an example of «Seabright–Bantam syndrome»: report of three cases. *Endocrinology* 1942; 30: 922–932.
- <http://www.orpha.net/consor/> (Дата обращения 14.04.2017)
- Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 3020–3030. DOI: 10.1210/jc.2011–1048.
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): [www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM) (дата обращения 14.04.2017)
- Cho S.Y., Yoon Y.A., Ki C.S., Huh H.J., Yoo H.W., Lee B.H. et al. Clinical characterization and molecular classification of 12 Korean patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121(9):539–545. DOI: 10.1055/s-0033-1349867
- de Sanctis L., Bellone J., Salerno M., Faleschini E., Caruso-Nicoletti M., Cicchetti M. et al. GH secretion in a cohort of children with pseudohypoparathyroidism type 1a. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 97–103. DOI: 10.1007/BF03347406
- Muniyappa R., Warren M.A., Zhao X., Aney S.C., Courville A.B., Chen K.Y. et al. Reduced insulin sensitivity in adults with pseudohypoparathyroidism type 1a. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11):1796–801. DOI: 10.1210/jc.2013–1594.
- Потешкин Ю.Е. Клинический случай псевдогипопаратиреоза у мужчины 33 лет. *Фарматека* 2013; 16 (269): 92–95. [Poteskin Yu.E. Clinical case pseudohypoparathyroidism men 33 years. *Farmateka* 2013; 16 (269): 92–95. (in Russ)]
- Wu Y.L., Hwang D.Y., Hsiao H.P., Ting W.H., Huang C.Y., Tsai W.Y. et al. Mutations in Pseudohypoparathyroidism 1a and Pseudopseudohypoparathyroidism in Ethnic Chinese. *PLoS One* 2014; 9(3): e90640. DOI: 10.1371/journal.pone.0090640
- Ellis F.M., de Sanctis L., Bollati V., Tarantini L., Filopanti M., Barbieri A.M. et al. Quantitative analysis of methylation defects and correlation with clinical characteristics in patients with pseudohypoparathyroidism type I and GNAS epigenetic alterations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 508–517. DOI: 10.1210/jc.2013–3086
- Fernández-Rebollo E.I., Lecumberri B., Gaztambide S., Martinez-Indart L., Perez de Nanclares G., Castaño L., Spanish PHP Group. Endocrine profile and phenotype-(epi)genotype correlation in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5):996–1006. DOI: 10.1210/jc.2012–4164
- Hacıhamdioğlu B., Arslan M., Sari E., Kurtçu K., Yesilkaya E. Brachydactyly mental retardation syndrome in differential diagnosis of pseudopseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26 (7–8): 793–795. DOI: 10.1515/jpem-2012-0375
- Маказан Н.В., Орлова Е.М., Карева М.А. Псевдогипопаратиреоз. *Проблемы эндокринологии* 2015; 61 (3): 47–56. [Makazan N.V., Orlova E.M., Kareva M.A. Pseudohypoparathyroidism. *Problemy ehndokrinologii* 2015; 61 (3): 47–56. (in Russ)]
- Otheman Y., Khalloufi H., Benhima I., Ouanass A. Manifestations neuropsychiatriques révélant une pseudohypoparathyroïdie avec un syndrome de Fahr. *L'Encéphale* 2011; 37 (1): 54–58. Doi: 10.1016/j.encep.2010.03.001
- Adegbite N.S., Xu M., Kaplan F.S., Shore E.M., Pignolo R.J. Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1788–1796. DOI: 10.1002/ajmg.a.32346
- Turan S.I., Fernandez-Rebollo E., Aydin C., Zoto T., Reyes M., Bounoutas G. et al. Postnatal establishment of allelic Gas silencing as a plausible explanation for delayed onset of parathyroid hormone resistance owing to heterozygous Gas disruption. *Bone Miner Res* 2014; 29 (3): 749–760. DOI: 10.1002/jbmr.2070
- Long D.N., Levine M.A., Germain-Lee E.L. Bone mineral density in pseudohypoparathyroidism type 1a. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4465–4475.
- Bringhurst F.R., Demay M.B., Kronenberg H.M. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen, H.M. Kronenberg (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2011; 1237–1304.
- Mantovani G., Ferrante E., Giavoli C., Linglart A., Cappa M., Cisternino M. et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type 1a: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5011–5017. DOI: 10.1210/jc.2010–1649
- Fernandez-Rebollo E., Perez de Nanclares G., Lecumberri B., Turan S., Anda E., Pérez-Nanclares G. et al. Exclusion of the GNAS locus in PHP-1b patients with broad GNAS methylation changes: evidence for an autosomal recessive form of PHP-1b? *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1854–1863. DOI: 10.1002/jbmr.408
- Bastepe M. Genetics and epigenetics of parathyroid hormone resistance. *Endocr Dev* 2013; 24: 11–24. DOI: 10.1159/000342494. Epub 2013 Feb 1
- Николаева Е.А. Значение достижений медицинской генетики для решения проблемы нарушения развития у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61 (2): 5–11. [Nikolaeva E.A. Significance of the achievements of medical genetics to solve developmental disorders in children. *Ros vestn perinatal i pediatri* 2016; 61 (2): 5–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-5-11 (in Russ)]

Поступила 07.05.17

Received on 2017.05.07

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки, конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors of this article confirmed the lack of financial support, conflict of interest, which should be reported