

ХРОНИЧЕСКИЙ ГИПОПАРАТИРЕОЗ У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ДИНАМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ



© Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, Е.В. Ковалева

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

Гипопаратиреоз является редкой патологией кальций-фосфорного обмена и чаще всего развивается после хирургического вмешательства на органах шеи. В связи с увеличением распространенности заболеваний щитовидной и околощитовидных желез, лечение которых может привести к развитию гипопаратиреоза, данная проблема становится все более актуальной. Ведение пациента с хроническим гипопаратиреозом основано на подборе персонализированной схемы лечения, динамическом контроле осложнений заболевания и профилактике побочных эффектов терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопаратиреоз, клиническая картина, лечение, динамический контроль, послеоперационная гипокальциемия.

CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM IN ADULTS: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND TREATMENT

© Natalia G. Mokrysheva, Anna K. Eremkina, Elena V. Kovaleva

Endocrinology Research centre, Moscow, Russia

Hypoparathyroidism is a rare calcium and phosphate metabolic disorder. Most often it develops after neck surgery. The recent studies show increased morbidity in thyroid and parathyroid pathology which are the most common causes of hypoparathyroidism. Thus makes this problem more relevant and urgent. Management of a patient with chronic hypoparathyroidism is based on personalized treatment regimen, disease monitoring and prevention of therapy adverse events.

KEYWORDS: hypoparathyroidism, clinical features, treatment, management, postsurgical hypocalcemia.

ВВЕДЕНИЕ

Гипопаратиреоз – заболевание, характеризующееся недостатком паратиреоидного гормона (ПТГ), приводящим к гипокальциемии, гиперфосфатемии и повышению фракционной экскреции кальция с мочой.

Эпидемиология

Распространенность гипопаратиреоза, по результатам эпидемиологических исследований, проведенных в Дании, США и Норвегии, варьирует в пределах 10,2–37 случаев на 100 тыс. населения [1–4]. В России подобных данных нет в связи с отсутствием крупномасштабных исследований частоты встречаемости данного состояния.

Этиология

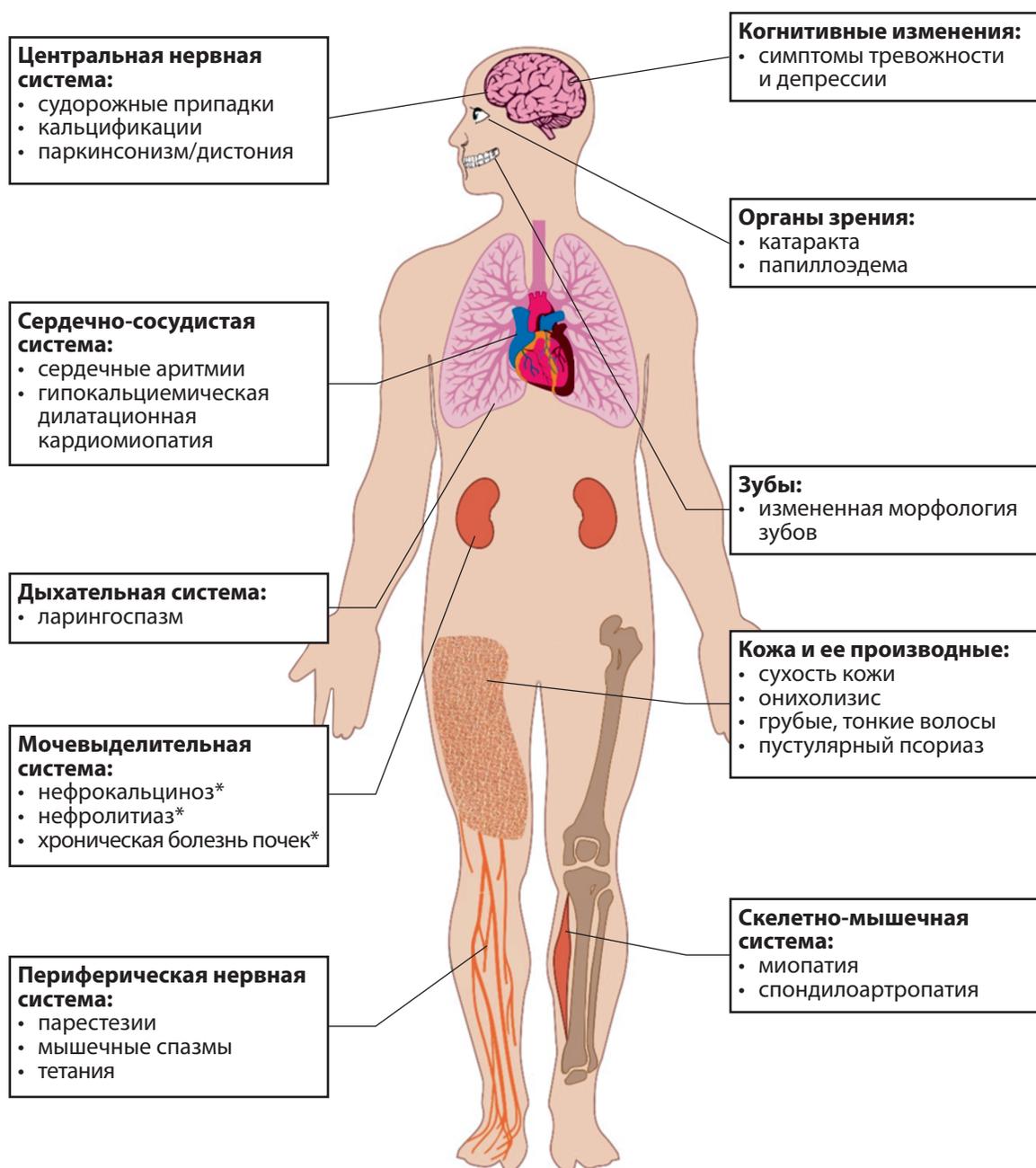
Самой распространенной причиной гипопаратиреоза (63–91%) является повреждение, удаление либо нарушение кровоснабжения околощитовидных желез (ОЩЖ) в ходе хирургического вмешательства на органах шеи. Риск возникновения послеоперационного гипопаратиреоза зависит в первую очередь от объема операции и опыта хирурга. Наиболее часто послеоперационный гипопаратиреоз развивается после хирургического лечения рака щитовидной железы и диффузного токсического зоба [5, 6]. Тотальная паратиреоидэктомия, показанная при множественном поражении ОЩЖ (синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 и 2 типов, вторичный гиперпаратиреоз на фоне хронической болезни почек), также может приводить к развитию по-

слеоперационного гипопаратиреоза. Описаны случаи отсроченного развития послеоперационного гипопаратиреоза спустя годы после операции на органах шеи, возникшего вследствие изменений сосудов, кровоснабжающих оставшиеся ОЩЖ.

К более редким причинам развития гипопаратиреоза относится аутоиммунное поражение ОЩЖ, которое может быть как изолированным, так и в составе аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа (АПС 1 типа) [7]. Гипопаратиреоз встречается в рамках поликомпонентных генетических синдромов, например, при синдроме Ди-Джорджи, синдроме Бараката (HDR-синдром), синдроме Саньяд-Сакати (HRD-синдром) и др. Среди других причин гипопаратиреоза также выделяют пострadiационный (возникший после терапии радиоактивным йодом диффузного токсического зоба) и метастатический (инфильтрация ОЩЖ метастазами из других органов) [8–10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И СИМПТОМЫ ГИПОПАРАТИРЕОЗА

Клинические проявления гипопаратиреоза различны и затрагивают почти все системы организма (рис. 1) [11]. Основным симптомом гипопаратиреоза является повышение нервно-мышечной возбудимости как следствие низких показателей кальциемии. Предполагается, что в основе кальцификации мягких тканей, наблюдаемой при длительно текущем заболевании, лежит хроническая гиперфосфатемия.



* – осложнения главным образом стандартной терапии препаратами кальция и витамина D

Рис. 1. Клинические проявления гипопаратиреоза (по материалам Mannstadt M. и др. [11]).

Периферическая нервная система

Недостаток кальция в организме приводит к частичной деполяризации потенциала покоя на мембране нейронов, тем самым увеличивая вероятность запуска потенциала действия. Как следствие, повышаются нервно-мышечная возбудимость и общая вегетативная реактивность. Усиление чувствительности сенсорного (чувствительного) нейрона проявляется в виде парестезий в конечностях и в околоротовой области; моторного (двигательного) нейрона – мышечными спазмами, вплоть до тетании: от классического карпопедального спазма до жизнеугрожающего ларингоспазма. Повышение нервно-мышечной возбудимости может быть диагностировано с помощью пробы Хвостека (подергивание мышц лица при постукивании по области выхода тройничного нерва) и пробы Труссо (появление судорог в кисти («рука акушера») через 1–3 минуты после сдавливания плеча манжетой для измерения артериального давления) (рис. 2) [12–15].



Рис. 2. Проба Труссо, «рука акушера». Симптом Хвостека.

Тяжелая гипокальциемия ассоциирована как с локальными, так и генерализованными судорогами тонико-клонического типа. Именно генерализованные судороги ранее считались признаками низкого уровня кальция крови, хотя они сопровождаются только 4–8% случаев тяжелой гипокальциемии [16].

Центральная нервная система

По данным исследований, проведенных в США и Индии, частота кальцификации различных отделов головного мозга у пациентов с гипопаратиреозом составляет в среднем 52–74% [16, 17]. Чаще всего кальцификации визуализируются в базальных ганглиях, среди других локализаций – белое вещество головного мозга, таламус, зубчатое ядро. Хотя точной причины, приводящей к формированию внескелетной кальцификации, не установлено, прогрессирование кальцификации тесно связано с изменениями обмена фосфора.

Установлено, что два гена: натрий-зависимый фосфорный транспортер 2 типа (*PIT2*, также известный как *SLC20A2*) и ксенотропный и политропный рецептор ретровируса 1 (*XPR*), ассоциированные с семейной изолированной кальцификацией базальных ганглиев (синдром Фара), кодируют белки-переносчики фосфора, таким образом подтверждая гипотезу о роли фосфора в развитии эктопической кальцификации при хроническом гипопаратиреозе [18, 19].

Клинические проявления кальцификации различных отделов центральной нервной системы у пациентов с длительным анамнезом гипопаратиреоза неспецифичны. Прямой связи с симптомами паркинсонизма (неврологические нарушения движения, характеризующиеся тремором, брадикинезией, ригидностью и постуральной нестабильностью) и дистонии (неврологические расстройства движения, связанные со «скручиванием» или аномальными фиксированными позами) не выявлено, и эти нарушения отмечаются гораздо реже, чем, например, кальцификация базальных ганглиев [15, 16, 20]. Вопрос о наличии взаимосвязи между объемом, локализацией обызвествлений и неврологическими симптомами остается противоречивым [16, 17, 20].

Сердечно-сосудистая система

В ряде случаев гипопаратиреоз сопровождается нарушением сердечного ритма. В исследовании Vered I. и соавт. у пациентов с гипопаратиреозом и длительной некомпенсированной гипокальциемией на электрокардиограммах наблюдалось удлинение интервала QT, наряду с изменениями U и T зубцов [21]. Необходимо отметить, что большинство из этих симптомов разрешаются после компенсации заболевания и достижения стойкой нормокальциемии.

Хронический гипопаратиреоз тяжелого течения может сопровождаться развитием гипокальциемической дилатационной кардиомиопатии, которая, как правило, обратима на фоне компенсации заболевания. Частота развития кардиомиопатии у пациентов с гипопаратиреозом невелика [22].

По данным P. Agarwal и соавт., у пациентов с хроническим идиопатическим гипопаратиреозом отмечалось увеличение толщины комплекса интима-медиа в сонных, почечных артериях и аорте, а также повышение уровня

коронарного кальция той или иной степени выраженности в 10% случаев [23–25]. Индекс коронарного кальция коррелировал с уровнем альбумин-скорректированного кальция крови. Несмотря на существующие доказательства повышения маркеров сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, риски развития патологии сердечно-сосудистой системы (ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма и др.) по результатам крупного датского исследования не отличались от общепопуляционных значений. Однако это было ретроспективное исследование базы данных пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом (n=688) [26]. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению факторов риска и патогенетических аспектов сердечно-сосудистой патологии при хроническом гипопаратиреозе.

Почки

Традиционное лечение препаратами кальция и активными метаболитами витамина D способствует повышению экскреции кальция с мочой, что обусловлено отсутствием ПТГ-опосредованной реабсорбции в дистальном канальце нефрона. Хроническая гиперкальциурия – фактор риска нефрокальциноза и нефролитиаза, а также развития почечной недостаточности. В многочисленных исследованиях распространенность нефрокальциноза среди больных, получающих стандартную терапию препаратами кальция и активными метаболитами витамина D, варьирует в пределах 12–57% [27]. В ранее упомянутом датском исследовании отмечено повышение рисков развития нефролитиаза у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом в 4,82 раза по сравнению с общей популяцией [26].

Пациенты с гипопаратиреозом, принимающие препараты кальция и витамина D, имеют повышенный риск развития хронической болезни почек. В американской когорте 41% пациентов имели скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² (СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м² считается нормой), что в 2–17 раз превышает скорректированные на возраст значения [16]. В двух датских исследованиях отмечено повышение частоты диагностированной почечной недостаточности в 3,10 раза (95% CI 1,73–5,55) и в 6,01 раза (95% CI 2,45–14,75) у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом и гипопаратиреозом другой этиологии, по сравнению с группой здорового контроля [2, 26].

Скелетно-мышечная система и зубная ткань

Гипопаратиреоз ассоциирован со снижением активности костного метаболизма (замедление процессов костеобразования и костной резорбции) и может быть связан как с нормальной, так и с повышенной минеральной плотностью кости (МПК), а также изменениями микроархитектоники костной ткани [28, 29]. Сниженная скорость костеобразования была продемонстрирована снижением количества тетрациклиновых меток в биопсийном материале костной ткани по сравнению с группой контроля [30–32]. Снижение костной резорбции характеризуется уменьшением количества и глубины резорбционных ямок, недостаточным костеобразованием в результате каждого цикла

ремоделирования и снижением прочности кости [29]. По результатам гистоморфометрии и микрокомпьютерной 3D-томографии костной ткани у пациентов с гипопаратиреозом отмечается увеличение МПК, толщины кортикального слоя, повышение плотности трабекулярной кости с нетипичным преобладанием пластинчатых трабекул [33, 34].

В связи с отсутствием полномасштабных исследований риска переломов у пациентов с хроническим гипопаратиреозом клиническое значение аномальной микроархитектоники костной ткани остается предметом дискуссий. По результатам датского исследования случай-контроль, риск переломов костей у пациентов с гипопаратиреозом не отличался от общепопуляционного [2, 26]. Получены интересные данные по структуре переломов. Пациенты с гипопаратиреозом, не связанным с хирургическим вмешательством, по сравнению с общей популяцией имеют большие риски переломов костей верхних конечностей (1,94; 95% CI 1,31–2,85); при этом у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, напротив, эти риски ниже общепопуляционных показателей (0,69; CI 0,49–0,97) [35]. В исследовании Maira L. Mendonça и соавт. было продемонстрировано увеличение частоты морфометрических переломов позвоночника у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом независимо от показателей МПК, полученных при проведении двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DEXA) [36].

Состояние суставов при гипопаратиреозе характеризуется повышением рисков развития спондилоартропатии, характеризующейся оссификацией связок и образованием синдесмофитов [37]. В небольшой серии клинических наблюдений сообщалось о наличии клинически выраженной спондилоартропатии у 3 из 40 пациентов с гипопаратиреозом, с выявлением радиологических изменений в 14 из 40 случаев [38].

При гипопаратиреозе может наблюдаться миопатия скелетных мышц, для которой характерно специфическое повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Миопатия подтверждается наличием гистологических изменений в биопсийном материале и, по-видимому, относится к проявлениям тяжелой гипокальциемии [39, 40]. По сравнению с лицами соответствующего пола и возраста пациенты с гипопаратиреозом имеют значимо сниженную мышечную силу и требуют более длительного времени для прохождения тестов физического функционирования [41].

Патология зубов, описанная у пациентов с гипопаратиреозом, не связанным с хирургическим вмешательством, включает гипоплазию зубной эмали, укорочение корней, гипоплазию или отсутствие зубов [42, 43].

Органы зрения

Гипопаратиреоз ассоциирован с повышенным риском развития катаракты, распространенность данного осложнения составляет 27–55% [44–46]. Взаимосвязь катаракты и тетании была описана многими клиницистами еще в конце XIX в. Одним из первых, кто описал 15 случаев билатеральной катаракты у пациентов с тетанией, был Logetschnikow [47]. В исследовании, проведенном Q.L. Huang в Китае в 1989 г., гипокальциемическая катаракта описана у 32 из 38 пациентов с гипопаратиреозом [48].

Изменения, протекающие в хрусталике, авторы напрямую связывали с уровнем кальция в плазме, а не с длительностью течения гипопаратиреоза. Лабораторные исследования указывали на прямую пропорциональную зависимость кальциемии и внутриглазной жидкости.

В датском исследовании у пациентов с гипопаратиреозом, развившимся не в результате хирургического вмешательства, выявлено увеличение риска развития катаракты в 4,21 раза (95% CI 2,13–8,34) по сравнению с группой контроля. Однако у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом риск возникновения катаракты существенно не отличается от населения в целом. Таким образом, предполагается, что возраст начала и/или длительность заболевания являются важными факторами риска развития данного осложнения [2, 26]. В исследовании S. Saha и соавт. отмечено, что пациенты с идиопатическим гипопаратиреозом и катарактой были значительно моложе, чем типичные пациенты с катарактой, а также имели признаки более тяжелого поражения задней капсулы и более высокую частоту поражения передней капсулы [46]. Гипопаратиреоз преимущественно ассоциирован с кортикальной катарактой (постепенное помутнение, начиная с периферии линзы), тогда как типичные возрастные катаракты, более вероятно, будут ядерными (постепенное замутнение центральной части линзы). Этиология и патогенез катаракты при гипопаратиреозе до конца не изучены, хотя установлена взаимосвязь с хронической гипокальциемией.

Папиллоэдема (отек диска зрительного нерва, вызванный повышением внутричерепного давления) также может наблюдаться у пациентов с гипопаратиреозом. Состояние улучшается при коррекции гипокальциемии [49].

Кожа и ее производные

При гипопаратиреозе происходит поражение кожи и ее производных, что проявляется в первую очередь сухостью кожи, хрупкостью ногтей, большей их подверженностью к онихолизису (отслаивание ногтя от мягких тканей ложа). В исследовании S. Sarkar и соавт. у 76% пациентов с хроническим гипопаратиреозом были выявлены те или иные поражения кожи и ее придатков: сухость кожи наблюдалась в 52% наблюдений, у 52–62% – потеря волос подмышечных и лобковых областей, 9,5% имели алопецию, у 38% отмечалась ломкость ногтей с последующим онихолизисом у 29% [50]. Описаны случаи тяжелого пустулезного псориаза, ассоциированного с гипокальциемией, с существенным улучшением на фоне достижения нормокальциемии [51].

Нейрокогнитивные изменения

Гипопаратиреоз связан с повышенным риском нейropsychических заболеваний [52]. В датской когорте пациентов риск госпитализации по поводу нейropsychических патологий, таких как депрессия или биполярное аффективное расстройство, был значительно увеличен в группе послеоперационного гипопаратиреоза (коэффициент риска 2,01, 95% CI 1,16–3,50) и гипопаратиреоза другой этиологии (отношение рисков 2,45; 95% CI 1,78–3,35), по сравнению с сопоставимыми по возрасту и полу группами контроля [35].

Таблица 1. Терапевтические цели по рекомендациям Европейского общества эндокринологов [53]

| Параметры | Цели лечения | Целевой диапазон |
|--|---|---|
| Уровень альбумин-скорректированного кальция крови | Поддержание на нижней границе или несколько ниже нижней границы референсного диапазона (2,11–2,65 ммоль/л) у пациентов без клинических симптомов гипокальциемии | 2,1–2,3 ммоль/л |
| Уровень суточной экскреции кальция (кальций в суточной моче) | Поддержание в пределах целевого диапазона | Мужчины: <7,5 ммоль/сут Женщины: <6,25 ммоль/сут |
| Уровень фосфора сыворотки крови | Поддержание на уровне верхней границы референсного диапазона | 0,8–1,4 ммоль/л |
| Кальций-фосфорный продукт | В пределах целевого диапазона | <4,4 ммоль ² /л ² |
| Уровень магния сыворотки крови | В пределах целевого диапазона | 0,85–1,05 ммоль/л |
| Уровень 25(ОН)витамина D | Как в общей популяции | >30 нг/мл (>75 нмоль/л) |
| Общее самочувствие и качество жизни | Персонализированное лечение | |
| Информированность/образование | Информирование пациента о симптомах гипокальциемии и гиперкальциемии, осложнениях заболевания | |

Таблица 2. Лекарственные препараты для лечения гипопаратиреоза

| Международное непатентованное наименование лекарственного препарата | Средняя суточная доза | Единицы измерения | Кратность приема |
|---|-----------------------|-------------------|------------------|
| Альфакальцидол | 0,5–3 | мкг | 1–3 р/сут |
| Кальцитриол | 0,25–2 | мкг | 1–3 р/сут |
| Карбонат кальция | 1000–3000 | мг | 1–4 р/сут |
| Цитрат кальция | 1000–3000 | мг | 1–4 р/сут |
| Колекальциферол | 1000–2000 | МЕ | 1 р/сут |
| Гидрохлортиазид | 12,5–100 | мг | 1–2 раза/сут |
| Хлорталидон ¹ | 50–100 | мг | 1 р/сут |
| Индапамид | 1,25–5 | мг | 1 р/сут |
| Амилорид | 2,5–5 | мг | 2 раза/сут |
| Препараты магния | 300–400 | мг | 1–3 р/сут |

¹ – не тиазид по строению, но близок по свойствам к тиазидным диуретикам.

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Диагноз гипопаратиреоза устанавливается при наличии гипокальциемии и гиперфосфатемии в сочетании с низким уровнем ПТГ сыворотки крови [53].

Для постановки диагноза используется определение уровня общего кальция в сыворотке крови не менее 2–3 раз с интервалом между исследованиями в 2 недели. В некоторых случаях, при изменениях концентрации плазменных белков, требуется корректировка кальция на уровень альбумина крови. Для расчета альбумин-скорректированного кальция используется формула: общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 – измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)). При сомнительных результатах рекомендовано определение уровня ионизированной фракции кальция в сыворотке крови, который в норме находится в референсном диапазоне 1,03–1,29 ммоль/л.

Измерение ПТГ дает существенную информацию, но вместе с тем его результаты должны быть корректно интерпретированы, так как гипокальциемия может приводить к компенсаторному относительному стимулированию

остаточной продукции ПТГ и маскировать истинный гипопаратиреоз. Таким образом, гипокальциемия на фоне нормальной концентрации ПТГ может быть поводом для динамического наблюдения и дообследования пациента.

Исключение вторичных причин гипокальциемии – гипомagneмией и дефицита витамина D – также должно производиться для правильной постановки диагноза [53].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА

Лечение проводится всем пациентам с хроническим гипопаратиреозом с симптомами гипокальциемии и уровнем альбумин-скорректированного общего кальция менее 2,0 ммоль/л или ионизированного кальция сыворотки крови менее 1,0 ммоль/л. В случае бессимптомного течения хронического гипопаратиреоза и при уровне общего кальция выше 2,0 ммоль/л, но ниже референсного диапазона предлагается пробная терапия с последующей оценкой общего самочувствия (табл. 1, 2).

Диета

Лечение гипопаратиреоза включает в себя соблюдение диеты, обогащенной кальцием (молочные продук-

ты, кунжут, зелень и др.). При развитии гиперфосфатемии рекомендуется низкофосфатная диета (800–1000 мг в сутки) с ограничением потребления рыбы, субпродуктов (печень, почки, сердце и др.), желтков яиц, шоколада, орехов, семечек и др. Всем пациентам, особенно при наличии факторов риска камнеобразования в почках, рекомендован адекватный питьевой режим (не менее 1,5–2 л воды в сутки) [11].

Стандартная терапия препаратами кальция и витамина D

Основными препаратами для лечения хронического гипопаратиреоза являются соли кальция и активные метаболиты/аналоги витамина D. Как правило, применяется карбонат (40% элементарного кальция) или цитрат кальция (21% элементарного кальция) в среднесуточных дозах 1000–3000 мг. Цитрат кальция предпочтителен для пациентов с ахлоргидрией (сниженной секрецией соляной кислоты желудка), а также при одновременном приеме ингибиторов протонной помпы. Более эффективная абсорбция карбоната кальция осуществляется в кислой среде желудка, таким образом, рекомендован прием препарата во время или сразу после приема пищи.

К наиболее часто используемым активным метаболитам витамина D относят альфакальцидол в суточной дозе 0,5–3 мкг (возможно повышение дозы до 6 мкг/сут) и кальцитриол 0,25–2 мкг/сут в 1 или 2 приема. У пациентов с хроническим гипопаратиреозом необходимо поддерживать нормальный уровень 25(OH)витамина D – 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л). Суточная доза колекальциферола составляет 500–1000 МЕ, при необходимости назначают насыщающие дозы препарата. При выявлении стойкой гиперфосфатемии, не поддающейся коррекции диетическими рекомендациями по соблюдению гипофосфатной диеты, возможен прием фосфатбиндеров [53, 54].

Тиазидные диуретики

Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой. Точный механизм, лежащий в основе этого эффекта, неясен. В дистальных канальцах кальций повторно реабсорбируется через эпителиальный кальциевый канал, отличающийся по структуре и функции от других типов кальциевых каналов. Транспорт кальция через базальную мембрану осуществляется с помощью обменного контртранспорта $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

Терапию тиазидными диуретиками целесообразно использовать при гиперкальциемии для увеличения почечной реабсорбции кальция, как правило, в сочетании с низкосолевой диетой. По результатам исследований, тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой примерно на 40% [55]. Эффекты на экскрецию кальция развиваются в среднем в течение 3–4 дней после начала лечения. Доза гидрохлоротиазида составляет от 25 до 100 мг в день. Из-за короткого периода действия, в среднем 8–12 ч, рекомендуется двукратный прием препарата (например, 25–50 мг два раза в день). Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик, также может быть использован для снижения экскреции кальция, одним из преимуществ препарата является более продолжительное действие, около 48 ч [56]. Эффект препаратов дозозависим, однако при использовании высоких

доз тиазидных диуретиков увеличиваются риски таких побочных эффектов, как гипокалиемия, гипомагниемия и гипонатриемия. С целью предотвращения гипокалиемии и гипомагниемии рекомендовано использование препаратов калия и магния, а также калийсберегающих диуретиков (например, амилорида 2,5–5 мг два раза в день). Тиазидные диуретики не рекомендуется использовать при аутоиммунном гипопаратиреозе при синдроме АПС 1 типа с сопутствующей болезнью Аддисона, при аутосомно-доминантной гипокальциемии [57].

Препараты магния

Гипомагниемия наблюдается у пациентов с мальабсорбцией, алкоголизмом, различными канальцевыми нарушениями. Магний влияет на внеклеточные $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -чувствительные рецепторы, участвует в ряде метаболических путей, является важным кофактором в ферментативных реакциях. Снижение концентрации магния в сыворотке крови может вызывать гипокальциемию, индуцируя устойчивость к ПТГ или его дефицит [58]. Магний активирует кальцийчувствительные рецепторы (CaSR) и влияет на синтез и секрецию ПТГ. Мягкая гипомагниемия стимулирует секрецию ПТГ. Напротив, тяжелая гипомагниемия уменьшает секрецию ПТГ. Считается, что этот парадоксальный блок секреции ПТГ обусловлен снижением внутриклеточного магния и, как следствие, его эффекта на α -субъединицах G-белков, связанных с CaSR. Гипомагниемия также вызывает устойчивость тканей к действию ПТГ, в частности в почечных канальцах и в костях.

При наличии гипомагниемии у пациентов с гипопаратиреозом рекомендовано назначение препаратов магния, что позволит улучшить профиль гипокальциемии [53].

Заместительная терапия рекомбинантным человеческим ПТГ

До недавнего времени гипопаратиреоз являлся единственным эндокринным заболеванием, для которого не было разработано патогенетической терапии. На сегодняшний день синтезированы две молекулы рекомбинантного человеческого ПТГ: укороченная, но полностью активная форма ПТГ (1-34) и полноразмерная молекула ПТГ (1-84). Ввиду особенностей фармакокинетики и короткого периода действия ПТГ (1-34), поддержание стабильного профиля кальциемии требует многократных инъекций в течение суток. Проводились исследования по применению ПТГ (1-34) у пациентов с гипопаратиреозом с использованием метода постоянной подкожной инфузии препарата с помощью инсулиновых помп. Тем не менее официально ПТГ (1-34) не зарегистрирован для лечения хронического гипопаратиреоза [59].

Рекомбинантный человеческий ПТГ (1-84) как дополнение к стандартной терапии гипопаратиреоза впервые был одобрен в США в 2015 г. Затем препарат был зарегистрирован в странах Европы [53, 59]. В связи с высокой стоимостью, наличием потенциального риска развития остеосаркомы, ПТГ (1-84) рекомендован к применению только при тяжелом гипопаратиреозе и отсутствии компенсации на фоне лечения препаратами кальция и витамина D. Показаниями к назначению терапии рекомбинантным человеческим ПТГ (1-84) являются [11]:

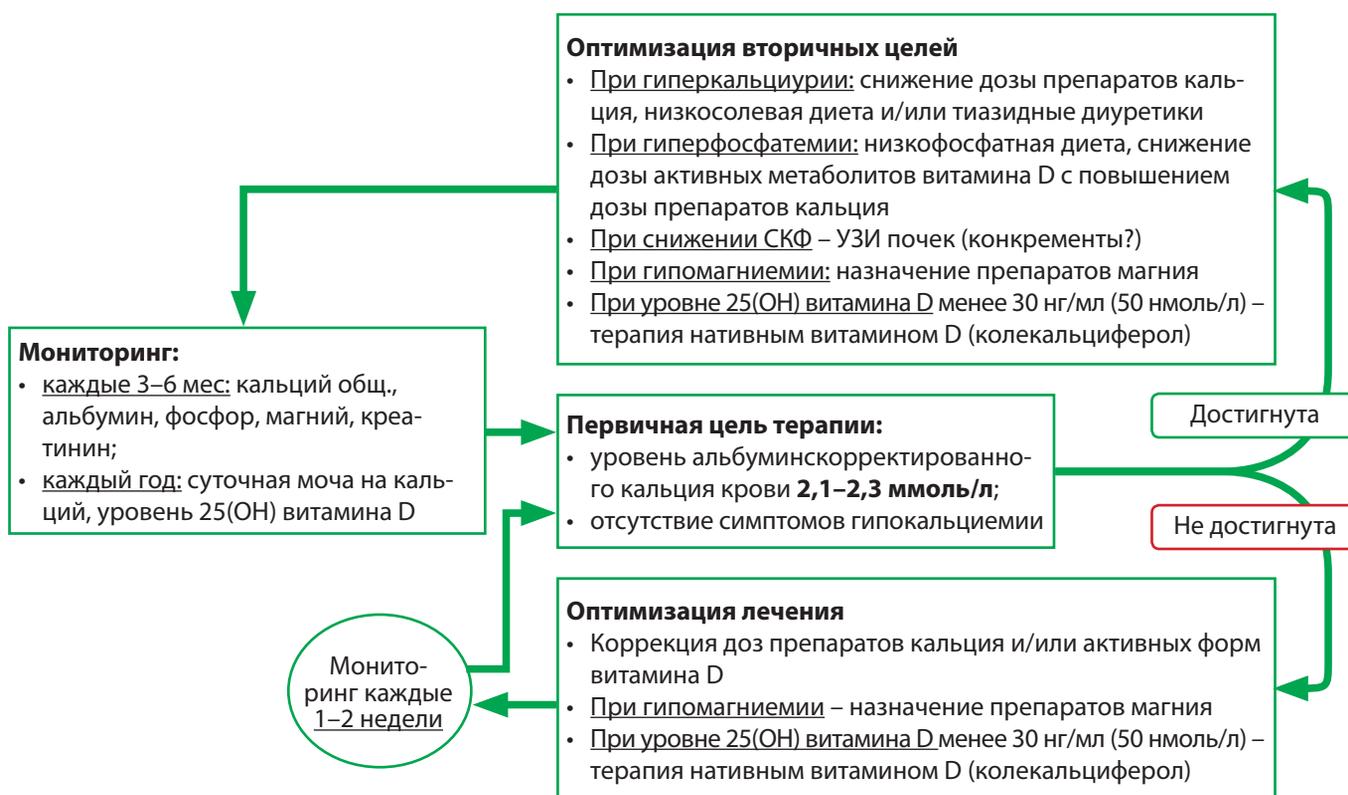


Рис. 3. Алгоритм динамического контроля при ведении пациента с хроническим гипопаратиреозом (по материалам Европейских клинических рекомендаций по ведению пациентов с гипопаратиреозом, 2015 г. [53]).

1. отсутствие компенсации кальций-фосфорного обмена с частыми эпизодами гипокальциемии, неустойчивые показатели уровня кальция крови – чередования гипо- и гиперкальциемии при стандартной схеме лечения;
2. высокие дозы препаратов, необходимые для поддержания целевых показателей кальциемии: для препаратов кальция более 2500 мг в сутки, для активных метаболитов витамина D – альфакальцидол более 3,0 мкг в сутки, кальцитриол более 1,5 мкг в сутки;
3. наличие гиперкальциурии, нефрокальциноза, нефролитиаза или снижение клиренса креатинина на стандартной схеме лечения;
4. гиперфосфатемия или повышение кальций-фосфорного соотношения более 4,4 ммоль²/л² (55 мг²/дл²) на стандартной схеме лечения;
5. расстройства желудочно-кишечного тракта или состояние после бариатрической операции, приводящие к синдрому мальабсорбции;
6. снижение качества жизни на фоне стандартной схемы лечения.

Мониторинг хронического гипопаратиреоза

Пациенты с хроническим гипопаратиреозом нуждаются в динамическом наблюдении, целью которого является профилактика развития осложнений заболевания (рис. 3).

Динамический контроль биохимических показателей крови рекомендуется проводить с кратностью 1 раз в 3–6 мес. Исследование суточной экскреции кальция целесообразно выполнять 1 раз в полгода. При коррекции терапии и отсутствии компенсации показателей кальций-фосфорного обмена показан более частый контроль биохимических показателей крови (до нескольких раз в неделю) [11, 53].

Комплексное обследование также включает в себя: ультразвуковое исследование/КТ почек (1 раз в год при наличииотягощенного анамнеза по почечной патологии/не реже чем 1 раз в 5 лет на фоне целевых показателей кальциемии и кальциурии), консультацию офтальмолога с осмотром щелевой лампой (по показаниям), компьютерную томографию головного мозга (по показаниям).

Исследование МПК методом рентгеновской остеоденситометрии (DEXA) не имеет достаточной специфичности для выявления патологии костной ткани и может быть рекомендовано только как один из инструментов диагностики костных нарушений при гипопаратиреозе совместно с оценкой качества костной ткани (трабекулярный костный индекс, TBS), определением маркеров костного метаболизма (остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа) и рентгенографией грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический послеоперационный гипопаратиреоз – относительно редкое заболевание, для которого характерны множественные патологические изменения в различных органах и тканях. Диагностика данного заболевания достаточно проста и основана на результатах лабораторного обследования. Наличие жалоб пациента на судороги, онемение, парестезии и другие симптомы гипокальциемии, особенно в сочетании с перенесенным хирургическим вмешательством на органах шеи, является обязательным показанием к проведению биохимического скрининга кальция. Гипопаратиреоз остается единственным

заболеванием эндокринной недостаточности, для которого заместительная гормональная терапия пока не нашла широкого распространения. Будущее терапии гипопаратиреоза, вне сомнения, принадлежит развитию патогенетических методов лечения. В настоящее время всем пациентам с гипопаратиреозом требуется персонализированный подход с целью достижения целевых показателей кальций-фосфорного обмена, регулярный динамический контроль для

своевременной коррекции лечения и профилактики осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи выполнены на личные средства авторского коллектива..

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and Incidence of Hypoparathyroidism in the United States Using a Large Claims Database. *J Bone Miner Res.* 2013;28(12):2570-2576. doi: 10.1002/jbmr.2004
2. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-1744. doi: 10.1002/jbmr.2501
3. Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3045-3053. doi: 10.1210/jc.2016-1477
4. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284-2299. doi: 10.1210/jc.2015-3908
5. Kakava K, Tournis S, Papadakis G, et al. Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *In Vivo.* 2016;30(3):171-179. PMID: 27107072
6. Edefe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101(4):307-320. doi: 10.1002/bjs.9384
7. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2068-2079. doi: 10.1056/NEJMra030158
8. Goldmuntz E. DiGeorge Syndrome: New Insights. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):963-978. doi: 10.1016/J.CLP.2005.09.006
9. Thakker RV. Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet.* 2001;357(9261):974-976. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04254-9
10. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения. Альманах клинической медицины. – 2016. – Т.44. – №4. – С.477-492. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV. Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment. *Al'manah kliničeskoj mediciny.* 2016;44(4):477-492. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492
11. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17055. doi: 10.1038/nrdp.2017.55
12. Frankenhaeuser B, Hodgkin AL. The action of calcium on the electrical properties of squid axons. *J Physiol.* 1957;137(2):218-244. doi: 10.1113/jphysiol.1957.sp005808
13. Williams GT, Brown M. Laryngospasm in hypoparathyroidism. *J Laryngol Otol.* 1974;88(04):369-374. doi: 10.1017/S0022215100078804
14. Chou CT, Siegel B, Mehta D. Stridor and apnea as the initial presentation of primary hypoparathyroidism. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;80:30-32. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.11.023
15. Jesus JE, Landry A. Chvostek's and Trousseau's Signs. *N Engl J Med.* 2012;367(11):e15. doi: 10.1056/NEJMicm1110569
16. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4507-4514. doi: 10.1210/jc.2012-1808
17. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):200-206. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x
18. Legati A, Giovannini D, Nicolas G, et al. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export. *Nat Genet.* 2015;47(6):579-581. doi: 10.1038/ng.3289
19. Wang C, Li Y, Shi L, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet.* 2012;44(3):254-256. doi: 10.1038/ng.1077
20. ABE S, TOJO K, ICHIDA K, et al. A Rare Case of Idiopathic Hypoparathyroidism with Varied Neurological Manifestations. *Intern Med.* 1996;35(2):129-134. doi: 10.2169/internalmedicine.35.129
21. Vered I, Vered Z, Perez JE, et al. Normal left ventricular performance documented by doppler echocardiography in patients with long-standing hypocalcemia. *Am J Med.* 1989;86(4):413-416. doi: 10.1016/0002-9343(89)90338-0
22. Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev.* 2014;19(2):199-205. doi: 10.1007/s10741-013-9371-1
23. Prakash M, Gupta Y, Bhadada S, et al. Carotid, aorta and renal arteries intima-media thickness in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(2):262-266. doi: 10.4103/2230-8210.149320
24. Cohen GI, Aboufakher R, Bess R, et al. Relationship Between Carotid Disease on Ultrasound and Coronary Disease on CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1160-1167. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.06.007
25. Agarwal P, Prakash M, Singhal M, et al. To assess vascular calcification in the patients of hypoparathyroidism using multidetector computed tomography scan. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(6):785-790. doi: 10.4103/2230-8210.167545
26. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2277-2285. doi: 10.1002/jbmr.1979
27. Levy I, Licht C, Daneman A, et al. The Impact of Hypoparathyroidism Treatment on the Kidney in Children: Long-Term Retrospective Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4106-4113. doi: 10.1210/jc.2015-2257
28. Clarke BL. Bone disease in hypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):545-552. doi: 10.1590/0004-2730000003399
29. Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):463-471. doi: 10.1007/s00198-016-3750-0
30. Dempster DW. Bone Histomorphometry in Hypoparathyroidism. In: Brandi ML, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism.* Milano: Springer Milan; 2015:287-296. doi: 10.1007/978-88-470-5376-2_26
31. Rubin MR, Dempster DW, Sliney Jr. J, et al. PTH (1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2727-2736. doi: 10.1002/jbmr.452
32. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and Structural Properties of the Skeleton in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):2018-2024. doi: 10.1359/jbmr.080803
33. Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, et al. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone.* 2010;46(1):190-195. doi: 10.1016/j.bone.2009.09.020
34. Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, et al. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH (1-84): A randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2012;27(4):781-788. doi: 10.1002/jbmr.1493
35. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical Hypoparathyroidism-Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2504-2510. doi: 10.1002/jbmr.2273
36. Mendonça ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH, et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocr Disord.* 2013;13(1):1. doi: 10.1186/1472-6823-13-1
37. Jakkani RK, Sureka J, Mathew J. Spondyloarthropathy occurring in long-standing idiopathic hypoparathyroidism. *Radiol Case Reports.* 2011;6(4):545. doi: 10.2484/rcr.v6i4.545

38. Goswami R, Ray D, Sharma R, et al. Presence of spondyloarthropathy and its clinical profile in patients with hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(2):258-263. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03032.x
39. Policepatil SM, Caplan RH, Dolan M. Hypocalcemic myopathy secondary to hypoparathyroidism. *WMIJ*. 2012;111(4):173-175. PMID:22970532
40. Dai CL, Dai C, Sun ZJ, et al. Elevated muscle enzymes and muscle biopsy in idiopathic hypoparathyroidism patients. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(3):286-289. doi: 10.3275/7679
41. Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, et al. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism. *J Bone Miner Res*. 2016;31(7):1440-1448. doi: 10.1002/jbmr.2812
42. BÖRGLUM JENSEN S, ILLUM F, DUPONT E. Nature and frequency of dental changes in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Eur J Oral Sci*. 1981;89(1):26-37. doi: 10.1111/j.1600-0722.1981.tb01274.x
43. Srirangarajan S, Satyanarayan A, Ravindra S, Thakur S. Dental manifestation of primary idiopathic hypoparathyroidism. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(4):524-526. doi: 10.4103/0972-124X.138755
44. STEINBERG H, WALDRON BR. IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM. *Medicine (Baltimore)*. 1952;31(2):133-154. doi: 10.1097/00005792-195205000-00001
45. Arlt W, Fremerey C, Callies F, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):215-222. doi: 10.1530/eje.0.1460215
46. Saha S, Gantyal SP, Aggarwal S, et al. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(4):405-411. doi: 10.1007/s00774-016-0767-6
47. Мальчугина А.А., Атаршиков Д.С., Липатов Д.В., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз и катаракта // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2009. – Т.5. – №4. – С.9-14. [Mal'chugina AA, Atarshchikov DS, Lipatov DV, Mel'nichenko GA. Gipoparatireoz i katarakta. «Kliničeskaja i eksperimental'naja tiringologija» («Clinical and experimental thyroidology»). 2009;5(4):9-14 (In Russ.)] doi: 10.14341/ket2009549-14
48. Huang Q.L. Clinical observations and calcium determinations in hypocalcemic cataract. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 1989;25(5):268-270. PMID: 2633901
49. Ayuk J, Matthews T, Tayebjee M, Gittoes NJ. A blind panic. *Lancet*. 2001;357(9264):1262. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04408-1
50. Sarkar S, Mondal M, Das K, Shrimal A. Mucocutaneous manifestations of acquired hypoparathyroidism: An observational study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(5):819-820. doi: 10.4103/2230-8210.100637
51. Guerreiro de Moura CAG, de Assis LH, Góes P, et al. A Case of Acute Generalized Pustular Psoriasis of von Zumbusch Triggered by Hypocalcemia. *Case Rep Dermatol*. 2015;7(3):345-351. doi: 10.1159/000442380
52. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke B. Understanding the Burden of Illness Associated with Hypoparathyroidism Reported Among Patients in the Paradox Study. *Endocr Pract*. 2014;20(7):671-679. doi: 10.4158/EP13328.OR
53. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628
54. Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM – DEFINITIONS AND MANAGEMENT. *Endocr Pract*. 2015;21(6):674-685. doi: 10.4158/EP14462.DSC
55. Middler S, Pak CYC, Murad F, Bartter FC. Thiazide diuretics and calcium metabolism. *Metabolism*. 1973;22(2):139-146. doi: 10.1016/0026-0495(73)90264-3
56. Porter RH, Cox BG, Heaney D, et al. Hostetter TH, Stinebaugh BJ, Suki WN. Treatment of Hypoparathyroid Patients with Chlor-thalidone. *N Engl J Med*. 1978;298(11):577-581. doi: 10.1056/NEJM197803162981101
57. Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;7:172. doi: 10.3389/fendo.2016.00172
58. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(4):403-410. doi: 10.1097/00041552-200207000-00006
59. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В., Крупинова Ю.А. Рекомбинантный паратиреоидный гормон человека в терапии гипопаратиреоза // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89. – №10. – С.80-86. [Eremkina AK, Mokrysheva NG, Kovaleva EV, Krupinova YA. Recombinant human parathyroid hormone in the therapy of hypoparathyroidism. *Therapeutic archive*. 2017;89(10):80-86. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh2017891080-86.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Ковалева Елена Владимировна, аспирант [Elena V. Kovaleva, postgraduate student]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: hypopara.enc@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, Sc.D., prof.]; <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, Ph.D.]; <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Хронический гипопаратиреоз у взрослых: клиническая картина, диагностика, лечение, динамический контроль // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т.15. — No. 4 — С. 74-82. doi: 10.14341/OMET9699

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV. Chronic hypoparathyroidism in adults: clinical features, diagnosis, management and treatment. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4): 74-82. doi: 10.14341/OMET9699