

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© Д.Ш. Умярова, Т.А. Гребенникова, Н.В. Тарбаева, Ж.Е. Белая

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

Гипопаратиреоз представляет собой редкое эндокринное заболевание, характеризующееся недостаточностью паратгормона (ПТГ), развитием гипокальциемии и нарушением ремоделирования костной ткани.

Целью лечения является нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена и нивелирование клинических проявлений. Традиционная схема терапии заболевания включает применение препаратов кальция и витамина D, в дозах необходимых для поддержания уровня кальция на нижней границе референсного интервала.

Однако лечение гипопаратиреоза в случае трудно корригируемой гипокальциемии представляет определенные сложности для врача-клинициста. Вместе с тем, компенсация заболевания необходима для предотвращения внекостной кальцификации. Ежедневные подкожные инъекции ПТГ (1–84) и ПТГ (1–34) патогенетически обоснованы для заместительной терапии гипопаратиреоза. Однако использование препаратов ПТГ должно быть ограничено группой пациентов, у которых не удастся достичь компенсации заболевания на фоне терапии препаратами витамина D и кальция.

В данной статье описывается клинический случай идиопатического гипопаратиреоза с выраженной клинической картиной на фоне трудно корригируемой гипокальциемии, осложненный синдромом Фара. Идиопатический гипопаратиреоз является следствием аутоиммунной деструкции паратитовидных желез и выставляется путем исключения всех известных причин гипопаратиреоза.

Лечение терипаратидом позволило снизить дозы препаратов кальция и витамина D и достичь компенсации заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Гипопаратиреоз; гипокальциемия; гиперфосфатемия; эктопическая кальцификация; терипаратид; клинический случай

TREATMENT OF SEVERE IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM: A CASE REPORT

© Diliara Sh. Umiarova, Tatiana A. Grebennikova, Natalia V. Tarbaeva, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypoparathyroidism is a rare disorder characterized by parathyroid hormone (PTH) insufficiency, the development of hypocalcemia and alteration of bone tissue remodeling.

The goal of treatment is to normalize the indicators of calcium-phosphorus metabolism and leveling of clinical manifestations. Standard treatment of hypoparathyroidism consists of oral calcium and active forms of vitamin D, in doses necessary to maintain calcium levels at the lower limit of the reference interval.

Nevertheless, treatment of the disease exerts certain difficulties in clinical practice. At the same time, compensation of the hypoparathyroidism is necessary to prevent ectopic calcification. Daily subcutaneous delivery of PTH (1–84) and PTH (1–34) has emerged as a promising therapeutic tool. However, its use should be restricted to patients insufficiently controlled with the standard treatment with active vitamin D and calcium.

We present a clinical case of idiopathic hypoparathyroidism with severe clinical presentation of hypocalcaemia and ectopic calcification. Idiopathic hypoparathyroidism is a consequence of autoimmune destruction of the parathyroid glands and is exhibited by excluding all known causes of hypoparathyroidism.

PTH (1–34) treatment allowed reducing the dose of calcium and vitamin D and achieving compensation of the disease.

KEYWORDS: Hypoparathyroidism; hypocalcaemia; hyperphosphatemia; ectopic calcification; teriparatide; case report

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипопаратиреоз характеризуется сниженной функцией околощитовидных желез, что приводит к недостаточной секреции паратгормона (ПТГ), или резистентностью клеток и тканей к его действию [1]. Дефицит ПТГ обуславливает нарушение обмена кальция и фосфора, что клинически проявляется повышением нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной активности с развитием судорож-

ного синдрома [2]. Гипопаратиреоз относится к редким эндокринным заболеваниями с распространенностью среди общей популяции 0,2–0,3%, поэтому в ряде случаев в клинической практике возникают трудности при установлении генеза болезни и подборе адекватной терапии [1].

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с идиопатическим гипопаратиреозом, осложненным тяжело корригируемой гипокальциемией и внескелетной кальцификацией.



Таблица 1. Лабораторное обследование пациента П. при первом обращении

Параметр	Значение	Референсный интервал
Паратгормон, пг/мл	↓ 6,59	15–65
Кальций общий, ммоль/л	↓ 1,51	2,15–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	↓ 0,73	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	↑ 1,57	0,74–1,52
Магний, ммоль/л	0,7	0,7–1,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	103	50–150
Остеокальцин, нг/мл	↓ 15,4	14–46
С-концевой телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	0,382	0,01–0,7
Витамин D, нг/мл	40	30–100
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	↓ 2,2	2,5–8
ТТГ, мМЕ/л	0,587	0,25–3,5

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент В., 70 лет, обратился в отделение нейро-эндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на судороги в мышцах верхних и нижних конечностей, возникающих до 7 раз в сутки, преимущественно в ночное время, а также на шум в голове, снижение слуха, трудности в письме и общую слабость.

Из анамнеза известно, что генерализованные судороги появились в возрасте 35 лет, тогда же впервые выявлен низкий уровень кальция в крови (со слов, 0,9 ммоль/л). В дебюте болезни несколько лет проводилось лечение бычьим ПТГ. Практически весь период заболевания пациент получал терапию препаратами кальция в больших дозах (4–7 г/сут). Несмотря на проводимую терапию, у больного сохранялись жалобы на судороги, а улучшение общего состояния происходило только при проведении внутривенных инфузий глюконата кальция.

Только последние 2 года пациент принимал карбонат кальция до 4 г/сут в сочетании с активными метаболитами витамина D до 2 мкг/сут.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

На момент осмотра: рост 163 см, масса тела 73 кг, индекс массы тела 27,5 кг/м². На фоне приема 1 мкг альфа-кальцидола и 2 г кальция отмечались положительные симптомы Хвостека и Труссо. При проведении теста рисования «спирали Архимеда» выявлен эссенциальный тремор. При общении с пациентом отмечены мнестические нарушения.

При лабораторном обследовании выявлена выраженная гипокальциемия, гиперфосфатемия в сочетании с низким уровнем ПТГ (Табл. 1). При анализе суточной мочи на кальций диагностирована гипокальциурия (Табл. 1), что в совокупности с вышеперечисленными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена свидетельствуют о наличии гипопаратиреоза.

Дефицит ПТГ приводит к снижению скорости костного ремоделирования, что лабораторно подтверждается низким уровнем маркеров костного обмена – остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (Табл. 1). Недостаточное обновление костной ткани приводит к повышению ее минеральной и трабекулярной плотности (Табл. 2). Минеральная плотность кости (МПК)

Таблица 2. Рентгеновская денситометрия пациента П.

Область исследования	T-критерий, SD
L1-L4	2,2
Neck	1,4
Total hip	2,0
TBS (L1-L4)	0,1

Примечание: TBS (trabecular bone score) – трабекулярный костный индекс, показывающий микроархитектонику костной ткани. Определяется при проведении стандартной денситометрии поясничных позвонков.

возрастает в большей степени, как видно из таблицы 2, по сравнению с косвенными данными о плотности трабекулярных структур.

У пациента не было оперативных вмешательств и лучевого воздействия на области шеи, как наиболее частых причин развития гипопаратиреоза, другая патология околощитовидных желез (ОЩЖ) исключена по результатам УЗИ. Наследственные формы заболевания в данном случае маловероятны ввиду начала заболевания в 35 лет, тогда как генетически обусловленные формы манифестируют в раннем детском возрасте. Учитывая отсутствие поражения других эндокринных желез, аутоиммунный генез также исключен. Синдром мальабсорбции и патология желудочно-кишечного тракта были опровергнуты посредством гастроскопии и колоноскопии. Таким образом, методом исключения наиболее вероятных причин заболевания установлен диагноз «идиопатического гипопаратиреоза».

Из анамнеза выяснено, что в возрасте 64 лет пациент перенес острый инфаркт миокарда. В январе 2018 года ввиду кальцификации стенок сосудов проведено стентирование передней нисходящей артерии. Для исключения других очагов эктопической кальцификации вследствие гипопаратиреоза проведена МСКТ головного мозга, по результатам которой диагностирован синдром Фара – кальцификация базальных ганглиев (Рис. 1). Данное осложнение длительно текущего декомпенсированного гипопаратиреоза является следствием приема высоких доз препаратов кальция на фоне гиперфосфатемии. У данного пациента синдром Фара клинически проявляется эссенциальным тремором и мнестическими нарушениями.

В стационаре в связи с тяжелой гипокальциемией и выраженными клиническими проявлениями проводились внутривенные инфузии 10% раствора глюконата

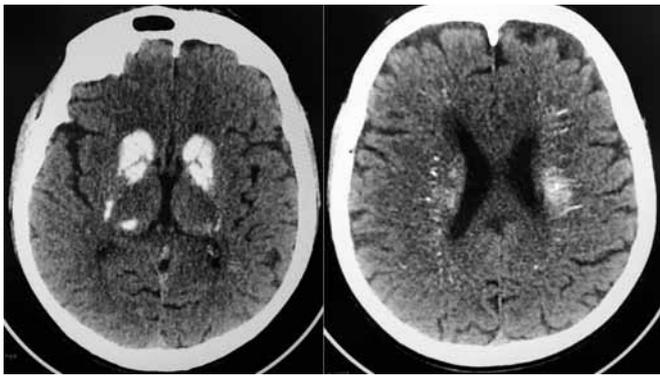


Рис. 1. МСКТ головного мозга. Примечание: Синдром Фара – кальцификация базальных ганглиев (справа) и нервных волокон (слева).

кальция 40 мл в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия с выраженным положительным эффектом в виде нормализации уровня кальция (Рис. 2) и регрессом судорожного синдрома. Поскольку постоянное внутривенное введение препаратов кальция привело бы к снижению качества жизни больного, пациент был переведен на пероральный прием препаратов кальция и активных метаболитов витамина D, на фоне максимальных доз которых (7–9 г кальция и 3–4 мкг альфакальцидола в сутки) удалось добиться компенсации состояния (Рис. 2).

Принимая во внимание наличие серьезных осложнений гипопаратиреоза в виде внескелетной кальцификации, прием препаратов кальция в больших дозах нежелателен, в связи с чем принято решение о назначении альтернативной терапии терипаратидом. Лечение терипаратидом в дозе 20 мкг дважды в день является более физиологичным в данном случае и способствует нормализации биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена на фоне меньших доз альфакальцидола и препаратов кальция. Однако, ввиду отсутствия официальных показаний в инструкции к препарату, его назначение возможно только по проведению врачебной комиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 75% случаев гипопаратиреоз развивается после хирургического вмешательства на области шеи [3], из-за повреждения или удаления ОЦЖ в ходе операции, а также кровоизлияния в них или развития фиброзных процессов. Вторая по встречаемости форма заболевания – аутоиммунный гипопаратиреоз – обусловлена иммуноопосредованным разрушением клеток ОЦЖ. Он встречается как в качестве изолированного заболевания, так и в рамках наследственного аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа, для которого характерны слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз и первичная надпочечниковая недостаточность [4]. Среди детей и подростков основной причиной гипопаратиреоза являются наследственные заболевания, приводящие к нарушению эмбриогенеза или аутоиммунному поражению ОЦЖ, а также дефектам рецепторов к ПТГ. К более редким причинам относят разрушение ОЦЖ после лучевого воздействия или инфильтративных заболеваний (гемохроматоз, болезнь Вильсона, гранулема). Гипомагниемия (вследствие алкоголизма или мальабсорбции) также может привести к развитию гипопара-

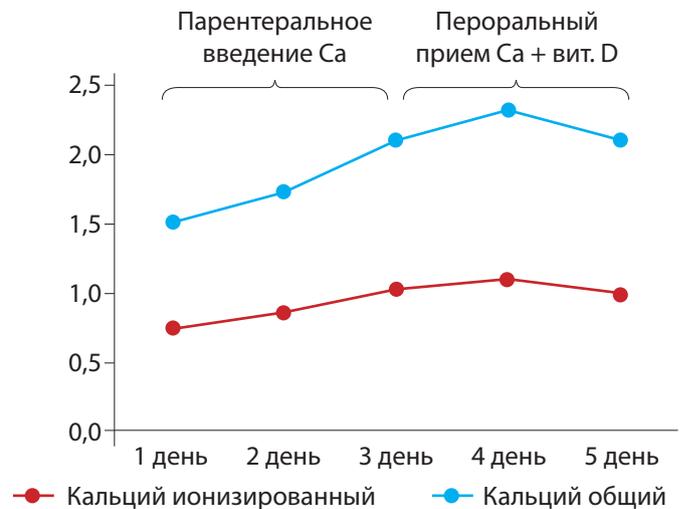


Рис. 2. Динамика уровня кальция на фоне проводимого лечения

тиреоза, т.к. в условиях дефицита магния нарушается синтез ПТГ. В некоторых случаях, как в представленном клиническом примере, генез гипопаратиреоза остается неясным.

Для лечения хронической гипокальциемии при гипопаратиреозе используют традиционную схему лечения: карбонат/цитрат кальция 1–9 г в пересчете на элементарный кальций в сочетании с альфакальцидолом в средней дозе 0,5–2 мкг/сут (до 4 мкг/сут) и колекальциферолом в дозе, необходимой для достижения уровня витамина D более 30 нг/мл. Препараты витамина D способствуют увеличению реабсорбции кальция в почечных канальцах и стимулируют его мобилизацию из костей. Лечение проводят под контролем уровней кальция в крови и суточной моче во избежание передозировки и развития гиперкальциемии и гиперкальциурии. Одни из основных целей лечения – поддержание уровня общего кальция сыворотки на нижней границе референсного интервала и уровня фосфора сыворотки на верхней границе референса, что в большинстве случаев способствует нивелированию симптомов гипокальциемии и препятствует развитию внескелетной кальцификации.

Вместе с тем, традиционная схема терапии может оказаться неэффективной в исключительных случаях. При трудно корригируемой гипокальциемии возможно комплексное лечение с использованием заместительной терапии препаратами ПТГ. В настоящее время в мире существуют две лекарственной формы ПТГ: рекомбинантный человеческий ПТГ (1–84), и генно-инженерный фрагмент молекулы ПТГ (1–34) – терипаратид [5]. В январе 2015 года рекомбинантный человеческий ПТГ (1–84) был одобрен в США для лечения гипопаратиреоза, однако, в РФ на момент публикации препарат не доступен. В свою очередь, терипаратид зарегистрирован для лечения постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин и глюкокортикоидного остеопороза в дозе 20 мкг подкожно (1 инъекция в сутки), но не для лечения гипопаратиреоза. Физиологическое действие терипаратида заключается в импульсной стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты, что сопровождается усилением фосфорно-кальциевого обмена [6].

Впервые патогенетическая терапия гипопаратиреоза с использованием терипаратида вне показаний при хро-

нической гипокальциемии была изучена в перекрестном исследовании, в котором принимали участие 10 взрослых пациентов. Время наблюдения составило 10 недель, по окончании которых удалось достичь стойкой нормокальциемии и нормокальциурии у всех пациентов при введении препарата 1 раз в сутки [7]. В другом исследовании было доказано преимущество двукратных инъекций ПТГ 1–34, что приводило к более эффективной нормализации уровня кальция в крови [8]. В некоторых ситуациях возможно непрерывное подкожное введение ПТГ 1–34 с помощью помпы, которое обеспечивает меньшую вариабельность уровня кальция в крови и моче и стабилизацию уровня магния в пределах референсного интервала. В настоящее время, доставка ПТГ 1–34 с помощью помпы является более физиологичной альтернативой подкожным инъекциям [9].

Другим ограничением к применению терипаратида является максимально установленный срок лечения 2 года, что связано с развитием остеосаркомы при превышении данного периода в исследованиях на крысах [10]. Следует отметить, это осложнение было связано с наличием открытых зон роста у крыс в течение всего жизненного цикла, тогда как у людей зоны роста полностью закрываются к 20–25 годам. Тем не менее, рекомендуется информировать пациента о данных ограничениях при назначении терипаратида.

Компенсация фосфорно-кальциевого обмена при гипопаратиреозе необходима для предотвращения эктопической кальцификации. При идиопатическом гипопаратиреозе синдром Фара наблюдается в 70% случаев, и его прогрессирование коррелирует с гиперфосфатемией [11]. Тем не менее, имеются и другие факторы, располагающие к развитию кальцификации базальных ганглиев, т.к. для гиперфосфатемии вследствие хронической болезни почек синдром Фара не характерен [12].

Вероятнее всего, именно низкий уровень ПТГ запускает процесс отложения кальция в базальных ганглиях [13], поэтому заместительная терапия препаратами ПТГ представляется патогенетически обоснованной в комплексном лечении идиопатического гипопаратиреоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время первой линией терапии гипопаратиреоза являются препараты кальция и активные метаболиты витамина D [14]. Однако, наиболее физиологичным способом лечения гипопаратиреоза должна стать заместительная терапия рекомбинантным человеческим ПТГ (1–84) или его фрагментом ПТГ (1–34) – терипаратидом. Эти методы лечения используются для компенсации гипокальциемии, когда традиционная терапия неэффективна или развиваются значимые осложнения, течение которых может усугубляться при применении традиционной терапии с высокими дозами кальция [14].

Определенные сложности связаны с ограничением применения терипаратида до 24 месяцев согласно инструкции. Однако, применение терипаратида для лечения гипопаратиреоза является заместительной терапией в отличие от лечения остеопороза и по всей видимости может быть пролонгировано. Вместе с тем, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17055. doi: 10.1038/nrdp.2017.55.
- Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения. // *Эндокринная хирургия*. – 2017. – Т.11. – №2 — С.70-80. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment. *Endocrine Surgery*. 2017;11(2):70-80. (In Russ.)]. doi: 10.14341/serg2017270-80
- Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2016;101(6):2300-2312. doi: 10.1210/jc.2015-3909.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(20):2068-2079. doi: 10.1056/NEJMra030158.
- Гребенникова Т.А., Ларина И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с неконтролируемой гипокальциемией в сочетании с тяжелым остеопорозом. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — №3. — С. 37—40. [Grebennikova TA, Larina II, Belaya ZhE, Rozhinskaya LY. Clinacil case of Teriparatide use for the treatment of postoperative Hypoparathyroidism with uncontrolled with uncontrolled hypocalcemia combined with severe osteoporosis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2016;19(3):37-40. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2016337-40
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — №2. — С. 32-40. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Anabolicheskaya terapiya osteoporoz. Teriparatide: effektivnost', bezopasnost' i oblast' primeneniya. *Osteoporosis and bone diseases*. 2013;16(2):32-40. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2013232-40
- Winer KK. Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34 vs Calcitriol and Calcium in the Treatment of Hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996;276(8):631. doi: 10.1001/jama.1996.03540080053029.
- Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler Jr GB. A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34 in Treatment of Hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1998;83(10):3480-3486. doi: 10.1210/jcem.83.10.5185.
- Winer KK. Advances in the treatment of hypoparathyroidism with PTH 1–34. *Bone*. 2018. doi: 10.1016/j.bone.2018.09.018.
- Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal Changes in Rats Given Daily Subcutaneous Injections of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) for 2 Years and Relevance to Human Safety. *Toxicol. Pathol.* 2016;30(3):312-321. doi: 10.1080/01926230252929882.
- 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.
- Savazzi GM, Cusmano F, Musini S. Cerebral Imaging Changes in Patients with Chronic Renal Failure Treated Conservatively or in Hemodialysis. *Nephron*. 2001;89(1):31-36. doi: 10.1159/000046040.
- Goswami R, Mollo T, Mishra S, et al. Expression of Osteogenic Molecules in the Caudate Nucleus and Gray Matter and Their Potential Relevance for Basal Ganglia Calcification in Hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2014;99(5):1741-1748. doi: 10.1210/jc.2013-3863.
- 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-G20. doi: 10.1530/eje-15-0628.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гребенникова Татьяна Алексеевна [Tatiana A. Grebennikova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +7 (985) 483-16-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; email: grebennikova@hotmail.com

Умярова Диляра Шамилевна [Diliara Sh. Umiarova, resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9668-3680>; eLibrary SPIN: 5492-7911; email: umiarova.dilyara@mail.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; eLibrary SPIN: 5808-8065; email: ntarbaeva@inbox.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; email: jannabelaya@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Умярова Д.Ш., Гребенникова Т.А., Тарбаева Н.В., Белая Ж.Е. Лечение тяжелого идиопатического гипопаратиреоза на примере клинического случая. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №2. — С.36-40. doi: 10.14341/osteo9878

TO CITE THIS ARTICLE:

Umiarova DS, Grebennikova TA, Tarbaeva NV, Belaya ZE. Treatment of severe idiopathic hypoparathyroidism: a case report. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(2):36-40. doi: 10.14341/osteo9878