ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ, 2017, Т. 11, №2 DOI: 10.14341/serg2017270-80

Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения

Т.А. Гребенникова*, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва, Россия

Гипопаратиреоз характеризуется гипокальциемией при нормальном или низком уровне паратиреоидного гормона (ПТГ). ПТГ регулирует уровень кальция в крови, влияя на реабсорбцию кальция и фосфора в почках, а также витамин D-зависимое всасывание кальция из желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенной причиной гипопаратиреоза является повреждение околощитовидных желез в ходе хирургического вмешательства в области шеи, в основном по поводу заболеваний щитовидной железы. Стандартные методы лечения включают в себя назначение препаратов кальция и витамина D для поддержания уровня кальция на нижней границе референсного интервала с целью предупреждения гиперкальциурии. Однако в ряде случаев компенсация гипокальциемии требует использования высоких доз препаратов кальция и витамина D, что сопровождается выраженным колебанием уровня кальция крови, внескелетной кальцификацией и ухудшением функции почек. В настоящее время наиболее перспективным методом лечения гипопаратиреоза является заместительная терапия рекомбинантным человеческим ПТГ(1-84), который представляет собой полноразмерный ПТГ. ПТГ(1-84) способствует поддержанию стойкой нормокальциемии, улучшая качество жизни пациентов. Однако влияние ПТГ(1-84) на функцию почек, костный обмен и профилактику других осложнений гипопаратиреоза требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *гипопаратиреоз, гипокальциемия, паратиреоидный гормон, гиперфосфатемия, терипаратид, рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон 1-84.*

Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment

Tatiana A. Grebennikova*, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypoparathyroidism is characterized by hypocalcaemia and normal or low levels of parathyroid hormone (PTH). The most common cause of hypoparathyroidism is damage to the parathyroid glands during anterior neck surgery. Conventional management of hypoparathyroidism is focused upon maintaining the serum calcium with oral calcium and active vitamin D, often requiring high doses and giving rise to concerns about long-term consequences including extracellular calcification and kidney stones. With current treatment, patients may suffer from large swings in serum calcium and are at a substantial risk of chronic renal failure, extracellular calcification. Replacement therapy of recombinant human PTH(1-84) can open up new opportunities for better control and improvement of quality of life.

Key words: *hypoparathyroidism, hypocalcaemia, parathyroid hormone, hyperphosphatemia, teriparatide, PTH(1-84).*

Введение

Гипопаратиреоз представляет собой редкое эндокринное заболевание, характеризующееся дефицитом паратиреоидного гормона (ПТГ) или резистентностью к его действию, что приводит к гипокальциемии и в ряде случаев к гиперфосфатемии и гиперкальциурии [1]. ПТГ – это пептидный гормон, состоящий из 84 аминокислотных остатков и секретирующийся в околощитовидных железах (ОЩЖ). На поверхности паратироцитов находятся кальций-чувствительные рецепторы (CaSRs), что позволяет ОЩЖ контролировать синтез ПТГ по типу отрицательной обратной связи: при гипокальциемии секреция ПТГ повышается, и наоборот [2]. ПТГ выполняет биологические функции через связывание и активацию рецептора PTH/PTHrP в почках и костной ткани и способствует повышению уровня кальция в крови следующими путями:

© "Эндокринная хирургия", 2017

1) высвобождение кальция из костной ткани за счет усиления резорбции;

2) стимуляция 1α-гидроксилазы в почках, что приводит к увеличению активного 1,25(OH)2-витамина D (кальцитриола), способствуя повышению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте и его реабсорбции в дистальных почечных канальцах;

3) снижение реабсорбции фосфатов.

Клиническая картина гипопаратиреоза в основном является следствием гипокальциемии, при этом выраженность симптомов коррелирует с уровнем кальция крови и длительностью заболевания (за счет адаптации организма). При легкой степени гипокальциемии появляются общая слабость, парестезии, мышечные судороги, а в тяжелых случаях наблюдаются спутанность сознания, тетания, застойная сердечная недостаточность, бронхоспазм и ларингоспазм [1, 3]. При этом субклинический гипопаратиреоз обычно является случайной находкой при рутинном обследовании. Гиперфосфатемия в свою очередь может приводить к кальцификации базальных ганглиев. Гипопаратиреоз также способствует развитию остеомаляции у взрослых и рахита у детей [2].

Этиология

Согласно эпидемиологическим исследованиям, в США распространенность гипопаратиреоза составляет 24–37 случаев на 100 000 человек населения [4, 5], из них примерно 75% женщины и 25% мужчины [6], около 75% пациентов с гипопаратиреозом старше 45 лет [2]. Эпидемиологическая оценка гипопаратиреоза в России не проводилась.

Наиболее распространенной формой заболевания является послеоперационный гипопаратиреоз, частота встречаемости которого составляет 75% среди всех случаев заболевания [6]. Во время оперативного вмешательства в области шеи, в частности при тиреоидэктомии, возможно нарушение кровоснабжения, повреждение или удаление ОЩЖ. Риск развития послеоперационного гипопаратиреоза весьма отличается в различных центрах и во многом зависит от опыта хирурга и объема хирургического вмешательства [7, 8]. Согласно зарубежным данным, частота развития послеоперационного гипопаратиреоза составляет 38% после тотальной тиреоидэктомии, 21% после паратиреоидэктомии и 9% после гемитиреоидэктомии [6]. Необходимо отметить, что в данном случае гипопаратиреоз часто имеет транзиторный характер, функция ОЩЖ полностью восстанавливается через 6 мес, и только у 1–5% пациентов развивается стойкая форма гипокальциемии [6, 9–12]. Дефицит витамина D до оперативного вмешательства увеличивает риск развития гипопаратиреоза [13], например, в исследовании Y. Erbil и соавт. у пациентов с уровнем витамина D менее 15 нг/мл риск послеоперационной гипокальциемии после тотальной тиреоидэктомии был в 28 раз выше [14]. Поэтому большинство экспертов рекомендуют начинать заместительную терапию препаратами нативного витамина D в дооперационном периоде при планируемых вмешательствах на щитовидной железе [13–15]. Вместе с тем при первичном гиперпаратиреозе восполнение уровня витамина D перед оперативным вмешательством необходимо индивидуализировать для предотвращения риска тяжелой гиперкальциемии. При этом оптимальный уровень витамина D в данной группе пациентов неизвестен, но некоторые исследования показали корреляцию между размером аденомы ОЩЖ и дефицитом витамина D [16].

В детском или подростковом возрасте основной причиной гипопаратиреоза является одно из наследственных заболеваний, приводящих к нарушению эмбриогенеза или аутоиммунному поражению ОЩЖ, а также дефектам рецепторов к ПТГ (табл. 1). Установление конкретной нозологической формы гипопаратиреоза позволяет прогнозировать тяжесть заболевания, вероятность развития патологии других органов и выработать тактику лечения пациентов [17].

К другим редким причинам гипопаратиреоза относятся разрушение ОЩЖ посредством облучения или инфильтративных заболеваний (гемохроматоз, болезнь Вильсона, гранулемы или метастатический рак), неонатальная гипокальциемия и гипомагниемия.

© “Эндокринная хирургия”, 2017

 DOI: 10.14341/serg2017270-80

Таблица 1. Наследственные причины гипопаратиреоза

Нозология	Тип наследования	Ген/дефект	Клинические особенности
С низким уровнем ПТГ			
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1)	Аутосомно-рецессивный	*AIRE*	Хронический кожно-слизистый кандидоз, надпочечниковая недостаточность, алопеция, витилиго, анемия, сахарный диабет 1 типа и другие аутоиммунные нарушения
Синдром Ди Джорджа	Аутосомно-доминантный	*TBX1, NEBL*	Аплазия тимуса и ОЩЖ, расщелина неба, иммунодефицит, врожденные пороки сердца, аномалии развития лицевого скелета
CHARGE-синдром	Аутосомно-доминантный	*CHD7, SEMA3E*	Колобома, пороки сердца, атрезия хоан, замедление роста и развития, аномалии половых органов и ушей, аносмия
Синдром Бараката (HRD-синдром)	Аутосомно-доминантный	*GATA3*	Нейросенсорная тугоухость, аномалии почек
Синдромы Кенни–Каффи, Саньяд–Сакати	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	*TBCE, FAM111A*	Низкорослость, остеосклероз, кальцификация базальных ганглиев, задержка умственного развития, дальнозоркость
Синдром Дубовитца	Аутосомно-рецессивный	Неизвестен	Микроцефалия, задержка роста, фенотипические особенности лица
Синдром Бартера тип 5	Аутосомно-доминантный	*CaSR*	Гипокалиемия и метаболический алкалоз
Синдромы Кернса–Сейра, MELAS, MTPD	Наследование по материнской линии	Дефекты митохондриальной ДНК	Офтальмоплегия, птоз, глухота, кардиомиопатия, сахарный диабет
Изолированный идиопатический гипопаратиреоз	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный	*PTH, GSMB, SOX3*	–
Аутосомно-доминантная гипокальциемия тип 1 и 2	Аутосомно-доминантный	*CaSR, GNA11*	Гипокальциурия, низкий уровень магния крови, ПТГ низкий или нормальный
С высоким уровнем ПТГ			
Псевдогипопаратиреоз типа 1a (остеодистрофия Олбрайта)	Аутосомно-доминантный	*GNAS*	Низкорослость, ожирение, лунообразное лицо, брахидактилия, задержка умственного развития, подкожные кальцификаты
Псевдогипопаратиреоз типа 1b	Аутосомно-доминантный	Дефекты метилирования *GNAS*	–
Остеопетроз	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	*TNFSF11, CA2, CLCN7, OSTM1* и др.	–

Примечания: AIRE (autoimmune regulator 1) – аутоиммунный регулятор 1; CaSR (calcium-sensing receptor) – кальций-чувствительный рецептор; CHARGE (coloboma, heart defects, atresia choanae, growth retardation, genital abnormalities, and ear abnormalities) – C – колобома, H – пороки сердца, A – атрезия хоан, R – задержка роста и развития, G – аномалии половых органов, E – аномалии уха; TBX1 (T-box 1); NEBL (nebulette).

 © “Эндокринная хирургия”, 2017

Таблица 1 *(окончание)*.

Примечания: CHD7 (chromodomain helicase DNA-binding protein 7) – АТФ-зависимая хеликаза; SEMA3E (semaphorin 3E); GATA3 (GATA-binding protein 3) – GATA-связывающий белок 3; TBCE (tubulin folding cofactor E) – тубулин-специфический шаперон E; FAM111A (family with sequence similarity 111 member A) – семья с последовательностью сходства 111, член семьи A; GCMB (glial cell missing gene); HRD (hypoparathyroidism-retardation-dismorfism) – гипопаратиреоз, задержка развития, дисморфизм; SOX3 (sry-related HMG box); GNA11 (G protein subunit alpha 11); MELAS (mitochondrial encephalopathy, stroke like episodes and lactic acidosis) – митохондриальная миопатия и энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультподобными эпизодами; MTPDS (mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome) – недостаточность митохондриального трифункционального белка.

Клиническая картина

Электролитные нарушения, возникающие при гипопаратиреозе, – гипокальциемия и гиперфосфатемия обусловливают нарушение трансмембранного транспорта ионов калия с увеличением его концентрации во внеклеточном пространстве, что приводит к возникновению потенциала действия и повышению нервно-мышечной возбудимости [18]. Клинически это проявляется в виде парестезий, онемения в области лица, фибриллярных подергиваний, мышечных судорог, бронхоспазма и ларингоспазма [1, 19]. При этом тяжесть симптомов зависит как от абсолютного значения кальция крови, так и от скорости его снижения, в связи с чем пациенты с резким снижением кальция в послеоперационном периоде имеют более выраженную картину гипокальциемии, чем пациенты с хроническим гипопаратиреозом. Выявить скрытую тетанию возможно с помощью определения симптомов Хвостека и Труссо. Наиболее специфичным и чувствительным из них является симптом Труссо. Он считается положительным при возникновении болезненного спазма кисти (“рука акушера”) через 1–3 мин после сдавления плеча манжетой выше систолического давления. Симптом Труссо присутствует у 94% больных с гипокальциемией и у 1% людей с уровнем кальция в пределах референсного интервала [20]. Положительный симптом Хвостека предполагает сокращение мимических мышц в ответ на постукивание в области прохождения лицевого нерва. Данный тест отрицателен у 30% пациентов с гипокальциемией и положителен у 10% людей с нормокальциемией [21, 22].

Гипокальциемия также сказывается и на сердечной деятельности, приводя к развитию кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности ввиду снижения систолической функции миокарда из-за низкого уровня кальция и, вероятно, дефицита ПТГ (в кардиомиоцитах выявлены рецепторы к ПТГ). Характерные электрокардиографические признаки при гипокальциемии включают удлинение интервала QT и инверсию зубца T [2, 23].

Нарушение функции почек является распространенным осложнением у пациентов с гипопаратиреозом. Дефицит ПТГ приводит к снижению реабсорбции кальция в почках, что вызывает гиперкальциурию и нефрокальциноз. Кроме того, при гипопаратиреозе в составе наследственных заболеваний с первичной почечной патологией (например, дисплазия почек при синдроме Ди Джорджа) риск нефролитиаза особенно высок. Следует отметить, что лечение альфакальцидолом и препаратами кальция может привести к развитию мочекаменной болезни, поэтому необходимо мониторировать экскрецию кальция с мочой [2]. Результаты одного из исследований показали, что риск развития хронической болезни почек у пациентов с гипопаратиреозом в 2–3 раза выше, чем в здоровой популяции, а гиперкальциурия выявляется в 38% случаев в данной когорте больных. Следует отметить, что у 31% включенных пациентов с гипопаратиреозом был выявлен нефрокальциноз по результатам компьютерной томографии почек [24].

Дефицит ПТГ способствует снижению скорости костного ремоделирования [25], что подтверждается при исследовании маркеров костного обмена в крови (снижаются) и биопсии подвздошной кости [26]. При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) наблюдается увеличение минеральной плотности костной ткани (МПК), особенно в участках с преобла-

© “Эндокринная хирургия”, 2017

 DOI: 10.14341/serg2017270-80

данием трабекулярного компонента [24, 27]. Гистоморфометрическое исследование подтверждает повышение трабекулярной плотности, а трехмерная микрокомпьютерная томография подвздошной кости демонстрирует нетипичное преобладание пластинчатых трабекул [27]. Нарушение микроархитектоники костной ткани обусловлено прежде всего низким костным обменом, однако риск переломов при гипопаратиреозе не изучен.

Многие пациенты с гипопаратиреозом жалуются на снижение памяти, усталость, утомляемость [3]. Действительно, результаты исследований подтвердили более высокий уровень тревожности, депрессии и снижение качества жизни в данной когорте больных [1, 28, 29]. Однако в другом систематическом обзоре не выявлено корреляции уровня ПТГ с когнитивной дисфункцией и деменцией [30], поэтому вероятнее всего данные нарушения психической функции связаны с гипокальциемией. Кроме того, при гипопаратиреозе повышен риск развития катаракты [29], нарушения состояния эмали зубов [31] и кальцификации базальных ганглиев [1].

Диагностика

Анамнестические данные и физикальный осмотр позволяют определить тип гипопаратиреоза (приобретенный или наследственный), выявить нарушение нервно-мышечной возбудимости (судороги, тетания, положительные симптомы Труссо и/или Хвостека), заподозрить определенное генетическое заболевание (например, витилиго и кожно-слизистый кандидоз характерны для аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа).

При лабораторном исследовании крови гипокальциемия в сочетании с гиперфосфатемией является диагностическим критерием гипопаратиреоза, так как низкий уровень кальция крови в сочетании с низким уровнем фосфора свидетельствует о почечной патологии и не встречается при гипопаратиреозе любой этиологии [17]. Уровень ПТГ, как правило, низкий или находится на нижней границе референсного интервала, а высокий ПТГ характерен для псевдогипопаратиреоза. Кроме того, рекомендуется измерять сывороточный уровень магния, 25(OH)-витамина D, низкий уровень которых способствует гипокальциемии [1, 19]. Также необходимо исследовать функцию почек и суточную экскрецию кальция с мочой при условии сохраненной скорости клубочковой фильтрации (>60 мл/мин) [12].

Лечение

Цели медикаментозной терапии гипопаратиреоза [32]:

- уменьшение симптомов гипокальциемии;
- поддержание сывороточного уровня общего кальция на нижней границе референсного интервала;
- поддержание сывороточного уровня фосфора на верхней границе референсного интервала;
- минимизация гиперкальциурии;
- поддержание кальций-фосфорного произведения значительно ниже 4,4 ммоль^2/л^2;
- предотвращение эктопической кальцификации.

Препараты кальция и витамина D

В условиях дефицита ПТГ для обеспечения адекватной абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта необходим ежедневный прием препаратов витамина D и кальция. Потребление других лекарственных средств (например, железосодержащих) может снизить всасывание кальция. Следует отметить, что при гипопаратиреозе ошибочно стремиться к повышению сывороточного уровня кальция до верхней границы референсного интервала ввиду риска гиперкальциурии и развития нефрокальциноза. Необходимо найти баланс между содержанием кальция в крови и его экскрецией. Стандартная терапия гипопаратиреоза (табл. 2) включает препараты кальция, нативного витамина D и его активных метаболитов. Среди препаратов кальция используют карбонат или цитрат с частотой 2–4 раза в день, при этом ввиду большего содержания элементарного кальция обычно применяется карбонат (40% против 21%). Однако пациентам с недостаточной секрецией соляной кислоты в желудке, а также принимающим антациды или ингибиторы протонной помпы предпо-

 © “Эндокринная хирургия”, 2017

Таблица 2. Препараты, использующиеся при стандартной схеме терапии гипопаратиреоза

Препарат	Суточная доза
Карбонат кальция	1000–9000 мг в пересчете на элементарный кальций [51]
Цитрат кальция	1000–9000 мг в пересчете на элементарный кальций
Колекальциферол	Для достижения уровня 25(OH) витамина D ≥ 30 нг/мл
Кальцитриол	0,25–2,0 мкг
Альфакальцидол	0,5–4,0 мкг
Гидрохлортиазид	12,5–100 мг
Хлорталидон	25–100 мг
Индапамид	1,25–5 мг
Амилорид	5 мг

чтительнее назначать цитрат кальция, так как его абсорбция не требует низкого pH. Активные метаболиты витамина D улучшают всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте и его реабсорбцию в почках [33, 34]. Прием колекальциферола обоснован внекостными (неклассическими) эффектами витамина D – снижением общего онкологического риска, риска падений, положительным влиянием на углеводный обмен [35]. В ряде случаев при гипопаратиреозе фиксируется гипомагниемия, которая способствует патологическому снижению синтеза ПТГ [36], поэтому требуется назначение препаратов магния. При повышении суточной экскреции кальция к терапии могут быть добавлены тиазидные диуретики [2].

Стандартное лечение гипопаратиреоза препаратами кальция и витамина D не всегда является эффективным, как правило, ввиду резистентности к витамину D или наличия симптома мальабсорбции, поэтому разрабатываются альтернативные терапевтические подходы с использованием заместительной терапии препаратами ПТГ [32, 37, 38].

Генно-инженерный фрагмент ПТГ(1-34)

Терипаратид (генно-инженерный фрагмент молекулы ПТГ(1-34)) зарегистрирован для лечения остеопороза в дозе 20 мкг (1 инъекция в сутки) [39], однако в случае тяжелой гипокальциемии может применяться в комплексном лечении гипопаратиреоза off-label дважды в день (40 мкг/сут) [40]. K.K. Winer и соавт. провели ряд исследований по использованию ПТГ(1-34) для лечения гипопаратиреоза различной этиологии у взрослых и детей [41]. В режиме однократных инъекций ПТГ(1-34) удалось достичь нормокальциемии и нормокальциурии, однако через 12 ч после инъекции уровень сывороточного кальция снижался. Поэтому далее было проведено рандомизированное перекрестное исследование введения ПТГ(1-34) дважды в сутки с интервалом 12 ч. По результатам работы, двукратный режим введения ПТГ(1-34) обеспечивал эффективное лечение гипопаратиреоза и лучше снижал вариабельность уровня сывороточного кальция в течение суток по сравнению с введением ПТГ(1-34) 1 раз в день. Кроме того, общая суточная доза ПТГ(1-34) была значимо ниже при двукратном режиме инъекций (46–52 мкг/сут против 60–97 мкг/сут, $p < 0{,}001$) [41].

Более длительное трехлетнее сравнительное рандомизированное исследование показало, что ПТГ(1-34) в режиме двукратных инъекций превосходит терапию кальцитриолом в сочетании с препаратами кальция, поддерживая нормокальциурию и стабильные показатели МПК (Z-критерий) у взрослых и детей с гипопаратиреозом [42–45]. Следует отметить, что у детей, получавших ПТГ(1-34) на протяжении 3 лет, наблюдался нормальный линейный рост и накопление МПК, при этом не было выявлено ухудшения функции почек [43]. Более того, при введении ПТГ(1-34) непрерывно в течение суток с помощью инсулиновой помпы кальций в суточной моче снижался на 50% от исходного, а уровень сывороточного кальция подвергался меньшим изменениям в течение суток по сравнению с инъекциями ПТГ(1-34) дважды в день [44].

© “Эндокринная хирургия”, 2017

 DOI: 10.14341/serg2017270-80

Рекомбинантный человеческий ПТГ(1-84)

Рекомбинантный человеческий ПТГ(1-84) (Натпара*) был одобрен в США для лечения гипопаратиреоза в сочетании с препаратами кальция и витамина D в январе 2015 г. [46], а также в европейских странах в марте 2017 г. Однако в России он в настоящее время не зарегистрирован. ПТГ(1-84) выпускается в форме шприц-ручки и используется в режиме однократных подкожных инъекций в дозах 25, 50, 75 или 100 мкг. Период полувыведения ПТГ(1-84) больше, чем у ПТГ(1-34), что объясняет возможность назначения препарата 1 раз в сутки [47–49].

В первое исследование эффективности ПТГ(1-84) длительностью 24 мес было включено 30 пациентов с гипопаратиреозом, которые получали препарат в дозе 100 мкг 1 раз в 2 дня. В результате наблюдалось стойкое поддержание нормокальциемии и достоверное снижение потребности в препаратах кальция (с 3 до 1,6 г/сут) и витамина D (с 0,68 до 0,4 мкг/сут) [50]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали ПТГ(1-84) в дозе 100 мкг/сут с плацебо у 62 пациентов в течение 6 мес [51]. В 71% случаев в течение суток после инъекции ПТГ(1-84) наблюдалась гиперкальциемия, однако среднесуточный уровень кальция был в пределах референсных значений. Уровень фосфора в крови и в суточной моче не изменялся. Потребность в применении препаратов кальция и витамина D снизилась по сравнению с группой плацебо на 75 и 73% соответственно. Лечение ПТГ(1-84) способствовало повышению уровня маркеров костного ремоделирования: костноспецифической щелочной фосфатазы (+226 ± 36%), остеокальцина (+807 ± 186%), N-концевого пропептида коллагена 1 типа (+1315 ± 330%) и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (+1209 ± 459%). Вместе с тем на фоне терапии ПТГ(1-84) отмечалось уменьшение МПК в шейке бедренной кости (–1,59% ± 0,57%) и поясничных позвонках (–1,76% ± 1,03%), однако данное исследование было недостаточно продолжительным и не позволяет в полной мере оценить изменения в костной ткани [51].

Четырехлетнее исследование N.E. Cusano и соавт., в которое было включено 27 пациентов с гипопаратиреозом, подтвердило эффективность и безопасность использования ПТГ(1-84), снижение потребности в препаратах кальция и витамина D (на 37 и 45% соответственно) [52]. При долгосрочном применении ПТГ(1-84) уровень кальция в сыворотке крови поддерживался стабильно нормальным, а экскреция кальция и фосфора с мочой снижалась. МПК поясничных позвонков увеличилась на 5,5 ± 9% (p = 0,0001) за 4 года, а МПК шейки бедра и лучевой кости оставалась без изменений. Согласно данным биопсии подвздошного гребня с использованием тетрациклиновых меток было продемонстрировано заметное повышение формирования кости через 3 мес лечения ПТГ(1-84) [53]. Гистоморфометрические показатели достигли максимума через год терапии (+7,1 ± 6,0%, p = 0,001) и сохранялись стабильными через 2 года [53]. Таким образом, ПТГ(1-84) восстанавливает костное ремоделирование при гипопаратиреозе до физиологического уровня.

Регистрационное исследование ПТГ(1-84) REPLACE – это рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы продолжительностью 24 нед, в которое было включено 134 пациента с гипопаратиреозом старше 18 лет. Пациенты получали ПТГ(1-84) 1 раз в сутки с титрованием дозы от 50 до 75 или 100 мкг [54]. По результатам исследования, у 53% пациентов на терапии ПТГ(1-84) стало возможным снижение приема препаратов кальция и витамина D на 50%, у 43% активные метаболиты витамина D были отменены полностью, а доза препаратов кальция снижена до 500 мг/сут при сохранении нормокальциемии [54].

Помимо компенсации гипокальциемии также исследовалось качество жизни пациентов с использованием валидизированных опросников, при этом результаты имеющихся работ противоречивы. Рандомизированное исследование применения ПТГ(1-84) в дозе 100 мкг/сут не выявило повышения мышечной силы и качества жизни у пациентов в течение 6 мес терапии [55]. Вместе с тем наиболее продолжительное пятилетнее исследование показало повышение ка-

 © “Эндокринная хирургия”, 2017

чества жизни пациентов с гипопаратиреозом на фоне терапии ПТГ(1-84) в дозе 100 мкг 1 раз в два дня [56].

Безопасность терапии препаратами ПТГ

В доклинических исследованиях ПТГ(1-34) вызывал остеосаркому у крыс, что зависело от дозы препарата и продолжительности терапии [53]. Поэтому терипаратид зарегистрирован для лечения остеопороза у людей с ограничением длительности терапии двумя годами и возможностью его назначения 1 раз в течение жизни пациента. В США при проведении постмаркетингового эпидемиологического наблюдения за пациентами, получавшими терипаратид продолжительностью более 7 лет, не сообщалось о связи между лечением ПТГ(1-34) и остеосаркомой [57]. Только в нескольких случаях была диагностирована остеосаркома, однако их количество незначительно в сравнении с распространенностью заболевания [58].

Долгосрочные эффекты ПТГ(1-84) неизвестны, поэтому рекомендуется назначать его только тем пациентам, которые не могут достигнуть компенсации гипопаратиреоза на фоне терапии препаратами кальция и витамина D, и в случае, если необходимый результат перевешивает потенциальные риски. Вместе с тем не зарегистрировано ни одного случая развития остеосаркомы на фоне терапии ПТГ(1-84). Однако не рекомендуется назначать ПТГ(1-84) пациентам с исходно повышенным риском развития остеосаркомы, необъяснимым повышением уровня кальция и костноспецифической щелочной фосфатазы в крови, облучения скелета в анамнезе, а также детям до 18 лет (из-за незакрытых зон роста) [32].

В исследовании REPLACE у одного пациента, получавшего ПТГ(1-84) 100 мкг ежедневно, была выявлена гиперкальциемия, которая была купирована после снижения дозы препарата до 50 мкг/сут [54]. В исследовании N.E. Cusano и соавт. наблюдалось 11 случаев умеренной гиперкальциемии у 8 пациентов в течение четырехлетней терапии ПТГ(1-84), при этом большинство эпизодов произошло в течение первых 6 мес в период титрации дозы [56]. К другим нежелательным явлениям при инициации терапии ПТГ(1-84) относились гипокальциемия, парестезии, мышечные спазмы, головная боль и тошнота, которые в основном проходили через 6 мес после начала лечения [54, 59]. Эти нежелательные явления, наиболее вероятно, являются следствием недостаточно компенсированного гипопаратиреоза и гипокальциемии в первые 6 мес терапии.

Заключение

Гипопаратиреоз – это этиологически гетерогенная патология, поэтому обследование пациентов должно включать подробный сбор анамнеза для своевременного выявления генетических и аутоиммунных форм заболевания. При мягком течении гипопаратиреоза достаточно назначения препаратов кальция и витамина D для поддержания баланса между уровнем кальция в крови и в моче. Однако в случае трудно контролируемой гипокальциемии целесообразным является применение препаратов ПТГ.

Заместительная терапия ПТГ(1-84) представляется оптимальной для физиологического восполнения дефицита ПТГ. Вместе с тем необходимо проведение исследований для оценки влияния ПТГ(1-84) на качество жизни, функцию почек, кальцификацию внутренних органов и риск переломов.

Дополнительная информация

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

Список литературы (References)

1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Jr., et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-2337. doi: 10.1002/jbmr.483.
2. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:172. doi: 10.3389/fendo.2016.00172.
3. Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(12):3844-3852. doi: 10.1245/s10434-014-3846-8.
8. Кузнецов Н.С., Симакина О.В., Ким И.В. Предикторы послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии и методы его лечения. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – №2. – С. 20–30. [Kuznetsov NS, Simakina OV, Kim IV. Predictors of postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy and methods of treatment. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012; 8(2):20-30. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20128220-30.
9. Stack BC Jr, 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.
10. Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J, et al. Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD010370. doi: 10.1002/14651858.CD010370.pub2.
11. Ritter K, Elfenbein D, Schneider DF, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res.* 2015;197(2):348-353. doi: 10.1016/j.jss.2015.04.059.
12. 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.
13. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, et al. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2011;35(2):324-330. doi: 10.1007/s00268-010-0872-y.
14. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2009;197(4):439-446. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.01.032.
15. Sam AH, Dhillo WS, Donaldson M, et al. Serum parathyroid hormone is not an accurate predictor of postthyroidectomy hypocalcemia in vitamin D – deficient patients: a pilot study. *Clin Chem.* 2011;57(8):1206-1207. doi: 10.1373/clinchem.2011.162909.
16. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3607-3618. doi: 10.1210/jc.2014-1417.
17. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Маказан Н.В. Гипопаратиреоз у детей: клинические варианты, современная диагностика и лечение (лекция для врачей). // Доктор.Ру. – 2014. – Т. 11. – №99. – С. 27-30. [Orlova EM, Sozaeva LS, Makazan NV. Hypoparathyroidism in children: clinical forms, modern diagnosis, and treatment lecture for doctors. *Doctor Ru.* 2014;11(99):27-30. (In Russ.)].
18. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol.* 2007;121(3):237-241. DOI: 10.1017/S0022215106003501.
19. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359(4):391-403. doi: 10.1056/NEJMcp0803050.
20. Schaaf M, Payne CA. Effect of diphenylhydantoin and phenobarbital on overt and latent tetany. *N Engl J Med.* 1966;274(22):1228-1233. DOI: 10.1056/NEJM196606022742203.
21. Hoffman E. The Chvostek sign; a clinical study. *Am J Surg.* 1958;96(1):33-37.
22. Fonseca OA, Calverley JR. Neurological manifestations of hypoparathyroidism. *Arch Intern Med.* 1967;120(2):202-206.
23. Ballane GT, Sfeir JG, Dakik HA, et al. Use of recombinant human parathyroid hormone in hypocalcemic cardiomyopathy. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1113-1120. doi: 10.1530/EJE-11-1094.
24. 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.
25. Minisola S, Dionisi S, Pacitti MT, et al. Gender differences in serum markers of bone resorption in healthy subjects and patients with disorders affecting bone. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):171-175.
26. Christen P, Ito K, Muller R, et al. Patient-specific bone modelling and remodelling simulation of hypoparathyroidism based on human iliac crest biopsies. *J Biomech.* 2012;45(14): 2411-2416. doi: 10.1016/j.jbiomech.2012.06.031.
27. 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.
28. Cusano NE, Rubin MR, Irani D, et al. Use of parathyroid hormone in hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(11):1121-1127. doi: 10.1007/bf03346763.
29. 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.
30. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127574. doi: 10.1371/journal.pone.0127574.
31. Nikiforuk G, Fraser D, Poyton HG, McKendry JB. Calcific bridging of dental pulp caused by iatrogenic hypercalcemia.

 © “Эндокринная хирургия”, 2017

Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981; 51(3):317-319.
32. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2313-2324. doi: 10.1210/jc.2015-3910.
33. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3):266-281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
34. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения. // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – №24. – С. 1614-1619. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Padeniya – vazhnaya sotsial'naya problema pozhilykh lyudei. Osnovnye mekhanizmy razvitiya i puti preduprezhdeniya. *Russian medical journal.* 2009;17(24):1614-1619. (In Russ.)].
35. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №4. – С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662460-84.
36. Garrahy A, Murphy MS, Sheahan P. Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Head Neck*. 2016;38(4):613-619. doi: 10.1002/hed.23937.
37. Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyreoid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(1):47-55. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.001.
38. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273-2283. doi: 10.1210/jc.2015-3907.
39. 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 ZhE, Rozhinskaya LY. Anabolicheskaya terapiya osteoporoza. Teriparatid: effektivnost', bezopasnost' i oblast' primeneniya. *Osteoporosis and osteopathy.* 2013;16(2):32-40. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2013232-40.
40. 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. Clinical case of teriparatide use for the treatment of postoperative hypoparathyroidism with uncontrolled hypocalcemia combined with severe osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathy*. 2016;19(3):37-40. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2016337-40.
41. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB, Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3480-3486. doi: 10.1210/jcem.83.10.5185.
42. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4214-4220. doi: 10.1210/jc.2002-021736.
43. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(6):2680-2688. doi: 10.1210/jc.2009-2464.
44. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):391-399. doi: 10.1210/jc.2011-1908.
45. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB, Jr. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *J Pediatr*. 2014;165(3):556-563 e551. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.060.
46. Natpara [package insert]. Bedminster, NJ: NPS Pharmaceuticals, Inc; 2015. Available on: http://ir.npsp.com/releasedetail.cfm?releaseid=892722.
47. Clarke BL, Kay Berg J, Fox J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study. *Clin Ther.* 2014;36(5):722-736. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.04.001.
48. Wang H, Liu J, Yin Y, et al. Recombinant human parathyroid hormone related protein 1-34 and 1-84 and their roles in osteoporosis treatment. *PLoS One*. 2014;9(2):e88237. doi: 10.1371/journal.pone.0088237.
49. Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, et al. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. *J Bone Miner Res*. 2013;28(10): 2232-2243. doi: 10.1002/jbmr.1964.
50. Rubin MR, Sliney J, Jr., McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int.* 2010;21(11):1927-1934. doi: 10.1007/s00198-009-1149-x.
51. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2358-2370. doi: 10.1002/jbmr.470.
52. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):137-144. doi: 10.1210/jc.2012-2984.
53. Rubin MR, Dempster DW, Sliney J, Jr., 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.

54. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):275-283. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70106-2.
55. Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, et al. Effects of PTH(1–84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2014;25(6):1717-1726. doi: 10.1007/s00198-014-2677-6.
56. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. PTH(1–84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocr Metab.* 2014;99(10):3694-3699. doi: 10.1210/jc.2014-2267.
57. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: Study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2429-2437. doi: 10.1002/jbmr.1768.
58. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2419-2428. doi: 10.1002/jbmr.1800.
59. Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, Valkusz Z. An open-label extension study of parathyroid hormone RHPTH(1-84) in adults with hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016;22(5): 523-532. doi: 10.4158/EP15936.OR.

Информация об авторах (Authors info)

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

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; e-mail: jannabelaya@gmail.com.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Galina A. Melnichenko,** MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5634-7877; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru.

Как цитировать

Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №2. – С. 70–80. doi: 10.14341/serg2017270-80

To cite this article

Grebennikova TA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment. *Endocrine Surgery.* 2017;11(2):70-80. doi: 10.14341/serg2017270-80

Рукопись получена: 04.08.2017. **Одобрена:** 09.09.2017. **Опубликована online:** 01.10.2017.

Received: 04.08.2017. **Accepted:** 09.09.2017. **Published online:** 01.10.2017.

© “Эндокринная хирургия”, 2017