

Гипопаратиреоз в детском и подростковом возрасте

В. В. Смирнов, П. Н. Владимирова

Часть 2. Начало статьи читайте в № 6, 2018 г.

Синдром MELAS

Синдром MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes — митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды). Наследуется по материнской линии, хотя часты спорадические случаи. Семьи с большим числом больных не описаны. В 80–90% случаев выявляются точечные мутации в 3243-м нуклеотиде гена лейциновой транспортной РНК митохондрий [20].

Заболевание системное, начинается в детстве после нормального периода раннего развития. Больные низкорослы, страдают повторными инсультоподобными эпизодами в виде гемипареза, гемианопсии или корковой слепоты. Характерны повторные рвоты, тугоухость. У части больных возникают фокальные или генерализованные припадки, миоклоническая эпилепсия. В тяжелых случаях развивается деменция и глубокая инвалидизация. Больные нередко умирают, не достигнув 20 лет. Основным биохимическим признаком митохондриальной патологии являются лактат-ацидоз с повышением уровня молочной и пировиноградной кислот в крови и ликворе, ацидурия [21].

У некоторых больных с такой же мутацией имелись только сахарный диабет и тугоухость. Выявление мутации позволяет уточнить диагноз. Для исследования используют лейкоциты или мышечную ткань.

Синдром Кернса–Сейра

Синдром Кернса–Сейра — митохондриальное заболевание, проявляющееся птозом, офтальмоплегией, пигментным ретинитом, атаксией, нарушением сердечного ритма. При молекулярно-генетических исследованиях были обнаружены делеции мтДНК. Большинство случаев заболевания носят спорадический характер. Дебют заболевания начинается в возрасте от 4 до 18 лет [22].

Лица мужского и женского пола болеют приблизительно с одинаковой частотой.

Офтальмоплегия сочетается с двусторонним симметричным частичным птозом. Миопатический синдром в типичных случаях имеет нисходящий характер (лицо — плечо — туловище — нижние конечности), однако генерализация процесса необязательна. Слабость мимических мышц в сочетании с птозом и офтальмоплегией придает лицу маскообразное выражение. Слабость мышц гортани и глотки нарушает тембр голоса, вызывает поперхивание при еде и утомление при длительной речи.

Возможно развитие нейросенсорной глухоты, мозжечковой атаксии с интенционным тремором, нистагмом, гиперкинетического синдрома, костно-суставных деформаций. У больных может быть нарушение психических функций, выраженное в различной степени.

Эндокринные расстройства отличаются разнообразием: сахарный диабет, гипогонадизм, гинекомастия, гипоПТ. Частым симптомом, особенно при дебюте заболевания в раннем детском возрасте, является низкорослость.

Клиническая гетерогенность синдрома дает основание выделять полный и неполный варианты. Полный вариант включает большинство вышеописанных симптомов. При неполном наиболее характерным является сочетание прогрессирующей наружной офтальмоплегии, миопатического симптомокомплекса и одного из упомянутых выше облигатных признаков.

Гистохимические и ультраструктурные изменения мышечных волокон в виде феномена рваных красных волокон (RRF) являются важным критерием митохондриальной патологии.

Гипомагниемия

Нарушение магниевого гомеостаза ведет к развитию магнидефицитных состояний, которые обнаружены при многих распространенных заболеваниях (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, синдром хронической усталости, алкоголизм, психические и неврологические заболевания и др.), при стрессе, при воздействии некоторых внешнесредовых факторов или лекарственных средств. Алиментарный дефицит магния сам по себе встречается не часто, также как и функциональный гипопаратиреоз, вызванный недостатком магния.

Наследственные гипомагниемии обусловлены мутациями генов, продукты которых либо непосредственно участвуют в транспорте магния, либо, контролируя транспорт одновалентных катионов, оказывают на него существенное влияние. Одним из таких генов заболевания является TRPM6, сцепленный с локусом 9q22.2 [4]. Его

белковый продукт обеспечивает активный транспорт магния клетками кишечного эпителия.

Магний необходим для секреции ПТГ паращитовидными железами, и его истощение или избыток могут вызывать гипоПТ и последующую гипокальциемию. Считается, что это связано с отсутствием или избытком магния, играющим роль в генерации неполного циклического АМФ в паращитовидных железах, мешающих синтезу и секреции ПТГ [23].

Поскольку у больных гипоПТ сохраняется пассивный транспорт ионов магния, оральное введение большого количества магния может им помочь. Разработаны и другие пути введения магния пациентам (внутримышечное, внутривенное, назогастральное).

Остеопетроз

Остеопетроз (мраморная болезнь) — это описательный термин для группы редких наследственных болезней скелета, которые характеризуются повышением плотности костей, вследствие нарушения развития и функции остеокластов.

Заболевание является результатом нарушения развития функции остеокласта и мутаций как минимум в 10 генах (TNFSF11, CA2, CLCN7, OSTM1 и др.), которые были идентифицированы как причинные у человека и обнаруживались в 70% всех случаев остеопетроза [24].

Общая распространенность этих состояний недостаточно изучена. Заболеваемость аутосомно-рецессивным остеопетрозом (АРО) составляет 1:250 000 новорожденных, а аутосомно-доминантным (АДО) — 1:20 000.

Классический АРО характеризуется низким ростом, диффузным уплотнением костей скелета, повышенной хрупкостью их с тенденцией к патологическим переломам, компрессионными невропатиями, гипокальциемией с сопутствующими тетаническими судорогами и угрожающей жизни панцитопенией. Дебют заболевания у пациентов с АДО начинается в детском или подростковом возрасте с преимущественно костных симптомов, таких как переломы и остеомиелиты.

Псевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз (ПГПТ, наследственная остеодистрофия Олбрайта) — гетерогенная группа наследственных заболеваний костной системы, модулирующих гипопаратиреоз, связанный с клеточной резистентностью к ПТГ. Распространенность заболевания составляет 7,9 на 1 000 000 человек.

Данные о типе наследственной передачи противоречивы: Х-сцепленный доминантный, аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный типы. В большинстве случаев развитие наследственной остеодистрофии Олбрайта связано с мутациями в расположенном на хромосоме 20 локусе 20q13 гена GNAS1, кодирующего белок Gsa, связанного с рецептором ПТГ [25]. Этот дефект блокирует активацию клеточной аденилатциклазы, катализирующей синтез цАМФ, нарушающей гормонально-рецепторное взаимодействие. Подобный фенотип выявлен и у больных с интерстициальной делецией длинного плеча хромосомы 2 локуса 2q37. Снижение или отсутствие биологического действия ПТГ стимулирует выработку его [26].

ПГПТ типа 1А

ПГПТ типа 1А связан с дефицитом гуанин-нуклеотид-связывающего белка (Gsa-белок). Пациенты гетерозиготны: одна аллель Gsa нормальная, другая — мутантна и продуцирует неактивный Gsa-белок или со слабой активностью. При этом ПТГ, связываясь с рецепторами тканей-мишеней, не способен активизировать цАМФ и вызвать тканевой ответ. Вероятно, подобный механизм лежит в основе развития нечувствительности тканей других органов и эндокринных желез (гипофункция щитовидной железы в результате резистентности к тиреотропному гормону, нечувствительность гонад к лютеинизирующему гормону, костной ткани к соматотропному гормону, аденогипофиза к релизинг-гормонам, а также сниженный ответ печени на введение глюкагона). При данном типе патологии не наблюдается характерной для нормы повышенной экскреции цАМФ с мочой в ответ на экзогенное введение ПТГ [27]. Клинические проявления вариабельны по выраженности и возрасту. Симптомы развиваются постепенно, и обычно не возникает подозрения на эту патологию у ребенка на первом году жизни.

Уровни кальция и фосфора могут оставаться в пределах нормы, особенно у детей первого года жизни. Заболевание диагностируется чаще в возрасте 5–10 лет. У больных наблюдаются низкий рост, коренастость, короткая шея, круглое лицо, ожирение, крыловидные складки на шее, брадидактилия, связанная с укорочением метакarpальных и метатарзальных костей (чаще укорочение IV и реже II пальцев). Характерны короткие, широкие фаланги, экзостозы, утолщение свода черепа. Встречается кальцификация мягких тканей, базальных ганглиев. Подобные отложения кальция могут выявляться уже при рождении. Часто дети отстают в интеллектуальном развитии. Возможно поражение других эндокринных желез: гипотиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет. Вследствие гипокальциемии развиваются катаракта и дефект эмали зубов. Помогает в диагностике ПГП типа 1А отсутствие клинического эффекта от парентерального введения ПТГ в виде подъема уровня кальция в крови и увеличения почечной экскреции фосфора с мочой (фосфатурический эффект).

При рентгенологическом исследовании костной системы обнаруживаются укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, генерализованная деминерализация, утолщение костей свода черепа.

ПГПТ типа 1В

При ПГПТ типа 1В имеется дефект самого рецептора. Генетические и биохимические изменения у них наименее выражены. Нормальная экспрессия Gsa-протеина в большинстве тканей. Тяжесть проявлений варьирует. Чаще встречается аутосомно-доминантная модель наследования с гаплотипом 20q13.3.

У больных отсутствует реакция почек на экзогенное введение ПТГ в виде увеличения экскреции цАМФ с мочой, однако, в отличие от ПГПТ типа 1А, уровень Gsa-белка в крови нормальный. В этих случаях костная система реагирует на избыток ПТГ — возникают субпериостальная резорбция, фиброзный остеит, эпифизарные пластинки расширены, неправильной формы. Возможна кистозно-фиброзная дисплазия костей. При этом подтипе наименее выражен симптомокомплекс наследственной остеодистрофии Олбрайта. Женщины поражаются чаще мужчин.

Необходимо иметь в виду возможность скрытого носительства патологии. Поэтому рекомендуется клиническое (выявление субклинического течения болезни) и биохимическое обследование (определение уровней кальция, фосфора, ПТГ крови) предполагаемых носителей заболевания.

ПГПТ типа 1С

ПГПТ типа 1С некоторые авторы отождествляют с псевдогипопаратиреозом, описанным F. Albright в 1942 г. [28]. Клиническая картина сходна с гипоПТ, однако уровни кальция, фосфора в крови и моче остаются в пределах нормы. Показатели ПТГ и Gsa-белка в крови также сохраняются на нормальном уровне. У некоторых больных с ПГПТ типа 1С обнаруживаются делеции *de novo* на хромосоме 2. Не исключено, что этот вариант болезни является подтипом ПГПТ типа 1А.

ПГПТ типа 2

ПГПТ типа 2 клинически сходен с другими типами заболевания, однако имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Не исключено существование и аутосомно-доминантных форм патологии. Патогенез развития связан с внутриклеточной резистентностью к цАМФ. ПТГ при этом связывается с рецепторами и вызывает нормальную ответную реакцию клеток на ПТГ в виде увеличения экскреции цАМФ.

Внутриклеточная нечувствительность к цАМФ не позволяет реализовать действие ПТГ. При этом сохраняется нормальная реакция почек на экзогенное введение ПТГ в виде увеличения экскреции цАМФ с мочой. Высказывается мнение, что ПГПТ типа 2 может быть связан с дефицитом витамина D.

Таким образом, выделенные типы ПГПТ клинически характеризуются пониженной чувствительностью органов-мишеней к ПТГ, однако различаются патогенетическими механизмами формирования нечувствительности тканей, которые обусловлены молекулярно-генетическими дефектами [29].

Клиника

В основе симптомокомплекса при гипоПТ лежит снижение ионизированного кальция, вызывающего повышение нервной и мышечной возбудимости, что приводит к судорожным сокращениям скелетной и гладкой мускулатуры.

Различают явную и латентную, острую и хроническую тетанию.

Симптомы гипоПТ могут варьировать от достаточно легких проявлений, таких как чувство онемения, скованности мышц, похолодание конечностей, дрожь и покалывание в кистях, пальцах, мимических мышцах, до тяжелых мышечных спазмов, тетании и генерализованных судорог [30].

Судороги мышц верхних конечностей вызываются преимущественным сокращением мышц-сгибателей. При тетании мышц нижних конечностей превалирует тонус разгибателей конечности и подошвенных сгибателей. Судороги мышц лицевой мускулатуры характеризуются сжатием челюстей, опусканием углов рта, сдвинутыми бровями, полуопущенными веками (сардоническая улыбка или «рыбий рот»). Сведенные мышцы тверды, их с трудом удается расслабить.

При сокращении межреберных мышц и диафрагмы появляются боли в грудной клетке, расстройство дыхания, а при спазме коронарных артерий боли иррадируют в левые лопатку и руку.

Наиболее опасные проявления тетании у детей раннего возраста — это спазм мышц гортани и бронхов. На высоте приступа появляется одышка, общий цианоз, дыхание шумное, изо рта выделяется белая пена, что представляет угрозу для жизни больного [7].

Абдоминальный синдром (боли в животе) обуславливается тетанией мышц передней стенки живота и гладкой

мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Боли внизу живота у таких больных могут быть связаны со спазмом мочевого пузыря.

Мышечные судороги очень болезненны, при этом сознание пациента во время приступа тетании обычно сохранено. При легкой форме заболевания судороги возникают 1–2 раза в неделю, могут длиться минуты. При тяжелой форме возникают неоднократно за сутки и продолжаются несколько часов. Они появляются спонтанно или провоцируются внешними факторами (механическими, болевыми, термическими, электрическими). Спазм мускулатуры, как правило, сопровождается бледностью кожных покровов, сердцебиением, кишечными дисфункциями (тошнотой, рвотой, разжиженным стулом).

Вегетативные нарушения при гипопаратиреозе проявляются самыми разнообразными симптомами: повышенной потливостью, слезотечением, светобоязнью, конъюнктивитом, головокружениями, обмороками, снижением слуха, нарушением зрительной концентрации и сумеречного зрения, болями и нарушением сердечных сокращений, повышением чувствительности к резким звукам, шуму, громкой музыке.

При латентном течении заболевания спазмы мышц могут спровоцировать гиповитаминоз D, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону алкалоза, стресс, острые инфекции, интоксикации [19].

Повышенную нервно-рефлекторную возбудимость во внеприступном периоде можно выявить путем тестирования на симптомы Хвостека, Труссо, Вейса и Шлезингера.

Симптом Хвостека вызывается при поколачивании пальцем или молоточком в области выхода лицевого нерва (на 1 см вперед от козелка). Различают три степени ответа мышц лица на раздражение нерва: Хвостек 1 — сокращение мимической мускулатуры только в области угла рта; Хвостек 11 — сокращение только мышц угла рта и крыльев носа; Хвостек 111 — сокращение всех мимических мышц на стороне постукивания. У 15% здоровых людей с нормальным уровнем Са симптом Хвостека слабopоложительный.

Симптом Вейса — поколачивание у наружного края глазницы вызывает сокращение круговой мышцы орбиты и лобной мышцы.

Симптом Труссо — при наложении на плечо жгута или резиновой манжетки тонометра через 2–3 минуты появляется чувство онемения, парестезии, вслед за этим происходит судорожное сокращение кисти в виде «руки акушера».

Симптом Шлезингера — тетания в разгибательных мышцах бедра с одновременной супинацией стопы при быстром сгибании ноги в тазобедренном суставе с выпрямленным коленным суставом.

При гипокальциемии повышается также болевая чувствительность нервов, надавливание на которые вызывает парестезии, распространяющиеся на области, иннервируемые ими. При тетании повышаются сухожильные рефлексы.

У детей старшего возраста проводят пробу с форсированным дыханием. Развивающийся при этом алкалоз снижает уровень ионизированного кальция в крови (при алкалозе усиливается связывание кальция с белками плазмы), что провоцирует вышеприведенные симптомы.

Хроническое течение гипоПТ приводит к трофическим нарушениям. Характерны сухость, шелушение и изменение пигментации кожи, исчерченность и ломкость ногтей, появление на коже везикул с серозным содержимым, экзема, грибковые заболевания. Волосы тонкие, редкие, секутся. Нередко отмечается нарушение роста волос, гнездное или полное облысение, раннее поседение. Особенно характерно полное выпадение бровей и ресниц. Повреждается ткань зубов, у детей в грудном возрасте нарушается формирование последовательности прорезывания зубов. Обнаруживаются множественные участки гипоплазии эмали и поперечная исчерченность зубов, способствующие развитию кариеса. Дети отстают в росте [31].

При длительном низком уровне Са в крови у пациентов изменяется психика, снижается память, интеллект. Многие пациенты жалуются на когнитивную дисфункцию, в частности на мозговой туман, усталость и легкую утомляемость.

При длительном гипоПТ возможно развитие катаракты, помутнение хрусталика со снижением остроты зрения и развитием слепоты [32, 33].

Осложнения гипопаратиреоза

Нарушение функции почек является наиболее распространенным осложнением, наблюдаемым у пациентов с гипоПТ. Это связано с возрастом пациента, продолжительностью заболевания и уровнем гиперкальциемии во время лечения. Отсутствие ПТГ приводит к неспособности почечных канальцев реабсорбировать кальций, приводя к гиперкальциурии и нефрокальцинозу. Неадекватное лечение гипоПТ препаратами витамина D и кальцием может привести к почечнокаменной болезни, поэтому необходим мониторинг экскреции почечного

кальция. В одном из исследований (в течение 7 лет) было показано, что риск образования камней в почках и развития хронической почечной недостаточности были в 2–3 раза выше у взрослых пациентов с гипоПТ, чем у здоровых людей. То же самое отмечалось у детей [34].

Развитие ларингоспазма и бронхоспазма резко нарушает дыхание и представляет опасность для жизни больных гипоПТ, особенно детей раннего возраста.

Необратимый характер при гипопаратиреозе несут осложнения, обусловленные длительной недостаточностью кальция, — кальцификация тканей мозга и других органов.

Диагностика

Диагностика гипопаратиреоза основана на результатах внешнего осмотра больного, присутствия типичного анамнеза (перенесенные операции на щитовидной или паращитовидных железах, лучевая терапия радиоактивным йодом), симптомов повышенной нервно-мышечной возбудимости (судорожная готовность или приступы тонических судорог).

При гипоПТ уровень $\text{Ca}^{2+} < 1$ ммоль/л, а общего Са < 2 ммоль/л. Содержание в крови свободных ионов Ca^{2+} наиболее точно отражает функциональное состояние ПЩЖ. Нормальная концентрация в сыворотке крови ионизированного Са — 1,1–1,3 ммоль/л, а общего Са — 2,1–2,6 ммоль/л.

Гиперфосфатемия — $> 1,45$ ммоль/л.

Исследование уровней магния и 25-гидроксивитамина D является обязательным перед постановкой гипоПТ!

Качественный анализ на содержание кальция в моче (кальциурия) по Сулковичу: основывается на визуальном определении помутнения, образующегося при смешивании пробы мочи (содержащей растворенные соли кальция) с реактивом Сулковича, в состав которого входит щавелевая кислота. При взаимодействии растворенных в моче солей кальция со щавелевой кислотой образуется нерастворимый осадок (кристаллы щавелевокислого кальция), который визуально определяется как помутнение пробы. Степень помутнения и, следовательно, содержание кальция в исходной пробе мочи определяется визуально от «-» (полное отсутствие помутнения) до «++++» (очень сильное помутнение пробы). Результат определения кальция в моче при анализе по Сулковичу не дает точного результата, поэтому этот анализ используется в качестве скрининг-теста для ранней диагностики нарушений обмена кальция либо для контроля правильности подбора лечебной дозы витамина D с целью избежать передозировки.

У детей старшего возраста можно провести пробу с форсированным дыханием. Развивающийся при этом алкалоз снижает концентрацию ионизированного кальция, что провоцирует двигательную активность в случае латентной тетании.

При рентгенографии можно выявить остеосклероз, обызвествление реберных хрящей. Костно-денситометрические исследования позволяют количественно определить костные потери с оценкой МПКТ (повышенная плотность костей). Магнитно-резонансная томография выявляет отложение Са во внутренних органах, подкожной клетчатке, ганглиях головного мозга.

Кардиальными проявлениями гипокальциемии на электрокардиографии являются удлиненный интервал QT, изоэлектрический интервал ST при неизменном зубце T.

Дифференциальная диагностика

Рахит — заболевание детей грудного и раннего возраста с расстройством костеобразования и недостаточностью минерализации костей, ведущим патогенетическим звеном которого является дефицит витамина D и его активных метаболитов в период наиболее интенсивного роста организма. Ранние характерные изменения выявляются при рентгенографии в концевых участках длинных костей. Доказана также деминерализация диафиза. В крови гипокальциемия сочетается с гипофосфатемией, повышением щелочной фосфатазы и ПТГ.

Остеопороз — заболевание, при котором кости теряют свою прочность, становятся более хрупкими и могут легко ломаться.

В детском возрасте остеопения и остеопороз протекают скрытно и длительно не диагностируются.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что наибольшая частота переломов приходится на периоды ростовых скачков (возраст 5–7 и 12–14 лет) и при отставании накопления костной массы. Переломы костей при остеопорозе возникают даже при небольшой травме, подъеме тяжестей, тряской езде.

Установлено, что риск развития остеопороза у взрослых определяется состоянием кости в детском и подростковом возрасте.

Спазмофилия — своеобразное состояние детей раннего возраста, имеющих признаки рахита, обусловленное нарушением минерального обмена, гипофункцией паращитовидных желез, проявляющееся признаками повышенной нервно-мышечной возбудимости и склонностью к судорогам. Нарушения минерального обмена при спазмофилии выражены более резко, чем при рахите. Основные клинические проявления спазмофилии (спазмы и судороги) объясняются резким недостатком кальция и вызванной этим повышенной возбудимостью нервов. Дополнительными факторами, способствующими возникновению судорог, считают недостаток натрия и хлора, а также выраженный недостаток магния и повышенную концентрацию калия (так как натрий понижает возбудимость нервно-мышечной системы). Возникновение судорог можно объяснить и недостатком витамина В1.

Отличительной особенностью спазмофилии от гипопаратиреоза является наличие рахитических изменений костей у ребенка.

Эпилепсия — заболевания центральной системы, сопровождающееся судорожным синдромом. Судороги при эпилепсии сочетаются с потерей сознания, прикусыванием языка, отхождением пены изо рта, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией.

Гипогликемические судороги чаще характерны для сахарного диабета. Им предшествуют такие симптомы, как обильное потоотделение, постоянное чувство голода, ощущение покалывания губ и пальцев, бледность, сердцебиение, мелкая дрожь, мышечная слабость, головная боль, зевота, невозможность сосредоточиться, неадекватность поведения, галлюцинации. Глюкоза крови снижена. Судороги быстро купируются после введения глюкозы.

Тяжелая гипокальциемия с повышением уровня фосфора в крови развивается при хронической почечной недостаточности в случаях сдвига кислотно-основного равновесия в сторону оснований.

Тетанию может провоцировать алкоголизм, который возникает при длительной неукротимой рвоте или гипервентиляции. Ощелачивание крови способствует снижению количества ионизированного кальция.

Гипокальциемия может развиваться при синдроме мальабсорбции. У таких больных дефицит Са усугубляет снижение витамина D в крови. Дети отстают в физическом развитии. Имеются признаки гипополи- и авитаминоза.

Лечение

Острые проявления гипокальциемии — судорожный синдром, ларинго- и бронхоспазмы, потеря сознания, сердечная недостаточность — требуют urgentных лечебных манипуляций. У новорожденных это уровень общего кальция в сыворотке $< 1,88$ ммоль/л или свободного (ионизированного) $< 0,7$ ммоль/л.

Больному медленно (5 мин), строго внутривенно, струйно вводят 10% хлористый кальций 0,1 мл/кг или 10% глюконат кальция 0,3 мл/кг. В остальных случаях 10% раствор глюконата кальция 2–5 мг/мл внутривенно капельно (20–50 мг/кг кальция в сутки) в 0,9% растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы. Препараты кальция следует продолжать принимать внутрь по 115 мг/кг в сутки в 4–6 приемов, а в старшем возрасте по 50 мг/кг в сутки. Контроль за уровнем ионизированного Са и электрокардиография. При дефиците магния в раствор добавляется 25% раствор сульфата магния [35].

После купирования приступа тетании подбирается оптимальная доза кальция и витамина D [36].

Самыми часто употребляемыми препаратами Са являются карбонат кальция и цитрат кальция. Их назначают в дозе 1,5–3 г в сутки. У больных с низкой секрецией желудочной кислоты цитрат кальция является предпочтительным препаратом для лечения гипокальциемии, так как он легко абсорбируется без кислой среды в желудке. Карбонат кальция необходимо принимать с пищей, в отличие от цитрата кальция. При снижении магния в сыворотке назначают препараты с данным микроэлементом (магния глицерофосфат, сернокислая магнезия), так как магний необходим для нормальной секреции ПТГ [8, 35].

Поддерживающая терапия направлена на повышение содержания кальция и снижение концентрации неорганического фосфора в сыворотке крови путем длительного пожизненного применения витамина D или его активных метаболитов. Среди последних уже в течение многих лет с успехом применяется альфакальцидол, кальцитриол и др. Начальная доза зависит от уровня Ca^{2+} : если его уровень $< 0,8$ ммоль/л — 1,0–1,5 мкг, при $> 0,8$ до 1,0 ммоль/л — 0,5–1,0 мкг/сут.

Целью терапии является поддержание уровня кальция в сыворотке крови в диапазоне 2,1–2,4 ммоль/л при нормализации кальция в моче для сведения к минимуму почечных осложнений (мочекаменная болезнь, дисфункция почек) и предотвращения отложений кальция в паренхиматозных органах.

После подбора индивидуальной адекватной дозы витамина D рекомендуется контроль уровня Са ежемесячно.

При гипоПТ назначается диета с повышенным содержанием кальция и обедненная фосфором. Ограничивают молочные продукты, содержащие много кальция и, особенно, фосфора.

Эти рекомендации приняты на первой международной конференции по гипопаратиреозу, проведенной во Флоренции в мае 2015 г., Европейским эндокринологическим сообществом (European society of endocrinology, ESE) и Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American association of clinical endocrinologists, AACE) [37, 38].

Относительно новым является заместительное лечение первичного гипоПТ синтетическим ПТГ. В США зарегистрирован рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон (rhPTH) 1–84 (Natpara). Препарат назначается больным в качестве дополнительной терапии при лечении гипопаратиреоза у лиц, у которых последний недостаточно контролируется кальцием, активным витамином D и магнием [39, 40]. В России этот препарат не зарегистрирован.

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
2. Chen R. A., Goodman W. G. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology // American journal of physiology — renal physiology. 2004; 286 (6): 1005–1011. DOI: 10.1152/ajprenal.00013.2004.
3. Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Дана. Пер. с англ. В. И. Кондора. М.: Медицина, 1987. 672 с.
4. Зиновьев В. Н., Иежица И. Н., Спасов А. А. Гомеостаз магния: механизмы и наследственные нарушения // Биомедицинская химия. 2007, т. 53, вып. 6, с. 683–704.
5. Forman J. P., Giovannucci E., Holmes M. D. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension // Hypertension. 2007. Vol. 49. P. 1063–1069.
6. Патофизиология / Под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Г. В. Порядина. М., 2014.
7. Орлова Е. М., Созаева Л. С., Макажан Н. В. Гипопаратиреоз у детей: клинические варианты, современная диагностика и лечение (лекция для врачей) // Доктор.Ру. 2014. Т. 11. № 99. С. 27–30.
8. Дедов И. И., Петеркова В. А. Справочник детского эндокринолога. Литтерра, 2014. 528 с.
9. Li D., Opas E. E., Tuluc F., Metzger D. L., Hou C., Hakonarson H. et al. Autosomal dominant hypoparathyroidism caused by germline mutation in GNA11: phenotypic and molecular characterization // J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: E177483.
10. Betterl C., Garelli S., Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease // Autoimmunity Reviews. 2014. 13. 417–422.
11. Lima K., Abrahamsen T. G., Wolff A. B., Husebye E., Alimohammadi M., Kampe O. et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome // European Journal of Endocrinology. 2011; 165 (2): 345–352. DOI: 10.1530/eje-10–1206.
12. Husebye E. S., Perheentupa J., Rautemaa R., Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I // J Intern Med. 2009; 265 (5): 51429. DOI: 10.1111/j.1365–2796.2009.02090.x12.
13. Garrahy A., Murphy M. S., Sheahan P. Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy // HeadNeck. 2016, 38 (4): 613–619. DOI: 10.1002/hed.23937.
14. Stack B. C. Jr., Bimston D. N., Bodenner D. L., Brett E. M., Dralle H., Orloff L. A. 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.
15. Ди-Джорджи Donna M., McDonald-McGinn, Kathleen E. Sullivan, Bruno Marino, Nicole Philip, Ann Swillen, Jacob A. S. et al. 22 q11.2 deletion syndrome // Nat Rev Dis Primers. 2015; 1: 15071. DOI: 10.1038/nrdp.2015.71.
16. Yuichi Hayashi, Tetsuya Suwa, Takashi Inuzuka. Intracranial Calcification in a Patient with HDR Syndrome and a GATA3 Mutation // Intern Med. 2013, 52: 161–162. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.8911.
17. Tony E. L. Jabbour, Tarek Aboursheid, Mohammad Baraa Keifo, Ismael Maksoud, Diana Alasmar. Kenny-Caffey syndrome type 1 // Avicenna Journal of Medicine. Vol. 4, № 3. P. 74–76. DOI: 10.4103/2231–0770.133340.
18. Tsuyoshi Isojima, Koichiro Doi, Jun Mitsui, Yoichiro Oda, Etsuro Tokuhira et al. A recurrent de novo FAM111 A mutation causes Kenny–Caffey syndrome type 2 // Journal of Bone and Mineral Research. 2014, April, Vol. 29, № 4, p. 992–998. DOI: 10.1002/jbmr.2091.
19. Kalenahalli Jagadish Kumar, Halasahalli Chowdegowda Krishna Kumar, Vadambal Gopalakrishna Manjunath, Sangaraju Mamatha. Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome // Indian J Hum Genet. 2013, Jul-Sep; 19 (3): 363–365. DOI: 10.4103/0971–6866.120814.
20. Студеникин В. М., Глоба О. В. Митохондриальная патология у детей // Лечащий Врач. 2016, № 1, с. 32–35.
21. Iman S. Al-Gadi, Richard H. Haas, Marni J. Falk, Amy Goldstein, Shana E. McCormack. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease // Journal of the Endocrine Society. 2018, April, Vol. 2, Iss. 4. P. 361–373. DOI: 10.1210/js.2017–00434.
22. Shemesh A., Margolin E. Kearns Sayre Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018, Jan.
23. Rude R. K., Oldham S. B., Singer F. R. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency // Clin Endocrinol (Oxf). 1976, 5 (3): 209–224. DOI: 10.1111/j.1365–2265.1976.tb01947.x.

24. Aguespack S. G. W., Koller D. L., White K. E., Fishburn T., Carn G., Buckwalter K. A. et al. Chloride channel 7 (CLCN7) gene mutations and autosomal dominant osteopetrosis, Type II // J Bone Min Res 2003; 18: 1513–1518.
25. Phelan M. C., Rogers R. C., Clarkson K. B. et al. Albright hereditary osteodystrophy and del (2) (q37.3) in four unrelated individuals // Am J Med Genet. 1995; 58: 1: 1–7.
26. Mantovani G., Spada A. Mutations in the gs alpha gene causing hormone resistance // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 20 (4): 501–513.
27. Farfel Z., Brickman A. S., Kaslow H. R. et al. Defect of Receptor– Cyclase Coupling Protein in Pseudohypoparathyroidism // N Engl J Med. 1980; 303 (5): 237–242. DOI: 10.1056/nejm198007313030501.
28. Albright F., Burnett C. H., Smith P. H., Parsons W. Pseudoparathyroidism — an example of the Seabright-Bantam syndrome. Report of 3 cases // Endocrinology. 1942; 30: 922–993.
29. Маказан Н. В., Орлова Е. М., Карева М. А. Псевдогипопаратиреоз // Проблемы эндокринологии. 2015, 3, с. 47–55. DOI: 10.14341/probl201561347–56.
30. Hadker N., Egan J., Sanders J., Lagast H., Clarke B. L. 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.
31. Allgrove J., Shaw N. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents Endocrine Development. NY: S. Karger Pub., 2009. P. 73–92.
32. Abate E. G., Clarke B. L. Review of hypoparathyroidism // Front Endocrinol (Lausanne). 2016; 7: 172. DOI: 10.3389/fendo.2016.00172.
33. Levy I., Licht C., Daneman A., Sochett E., Harrington J. 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.
34. Ejigayehu G. Abate, Bart L. Clarke. Review of Hypoparathyroidism Ejigayehu // Front. Endocrinol. 16 January 2017. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00172>.
35. Орлова Е. М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопаратиреоза у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. 2014, 3, с. 69–74. DOI: 10.14341/probl201460369–74.
36. Heaney R. P. Vitamin D in Health and Disease // Clin J Am Sac Nephro. 2008. 13: 1535–1541.
37. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., Shoback D. M., Sitges-Serra A., van Biesen W. 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.
38. Garrahy A., Murphy M. S., Sheahan P. Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy // HeadNeck. 2016, 38 (4): 613–619. DOI: 10.1002/hed.23937.
39. Gemma Marcucci, Giuseppe Della Pepa, Maria Luisa Brand. Natpara for the treatment of hypoparathyroidism // Expert opinion on biological therapy. 2016. Vol. 16, № 11, 1417–1424. <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2016.1238455>.
40. Clarke B. L., Kay Berg J., Fox J., Cyran J. A., Lagast H. 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).

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

П. Н. Владимирова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

Гипопаратиреоз в детском и подростковом возрасте (часть 2)/ В. В. Смирнов, П. Н. Владимирова

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2018; Номера страниц в выпуске: 52-57

Теги: щитовидная железа, эндокринные заболевания, органы-мишени, кальций