



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)
Кафедра эндокринологии №1 лечебного факультета

Клинический разбор

Пациент Б., 52 года

Жалобы на:

- боли в мышцах
- тремор рук в покое
- нарушение аккомодации, головокружение,
- ощущение покалывания во всем теле,
- зябкость рук и ног,
- подергивания в мышцах рук,
- нарушение глотания,
- нарушение речи, сложности артикуляции,
- ощущение "тумана" в голове,
- эпизоды тонических судорог в течение
- снижение веса на 10 кг за полгода.

Анамнез

Бронхиальная астма

Потеря сознания, сопровождающаяся тонико-клоническими судорогами. В дальнейшем – повторение подобных эпизодов 1 раз в 3-4 мес.

Фактоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы по поводу катаракты ОУ.

Жалобы на тремор рук в покое, ощущение покалывания во всем теле, нарушение аккомодации, подергивания мышц рук и ног, зябкость рук и ног, нарушение глотания

МРТ головного мозга: МР-картина диффузных изменений в белом веществе головного мозга. КТ – кальцификация базальных ганглиев. Прием Кватиапина, Акатинола, Глиатилина – без эффекта.

1973г.

2012г.

2015г.

2016г.

Сентябрь 2019г.

Ежегодное проведение МРТ головы, без особенностей

При осмотре:

- Вес - 64 кг, рост - 174 см, ИМТ = 21,13 кг/м².
- Выраженное напряжение мышц конечностей. Дрожание подбородка.
- Симптомы Хвостека, Труссо, Вейса отрицательные.
- АД на левой руке 110/70 мм рт. ст. PS= 60 уд. в мин, ритмичный.
- Щитовидная железа не увеличена, мягко-эластической консистенции, пальпируется узловое образование в правой доле.

Анамнез

15.09.19:

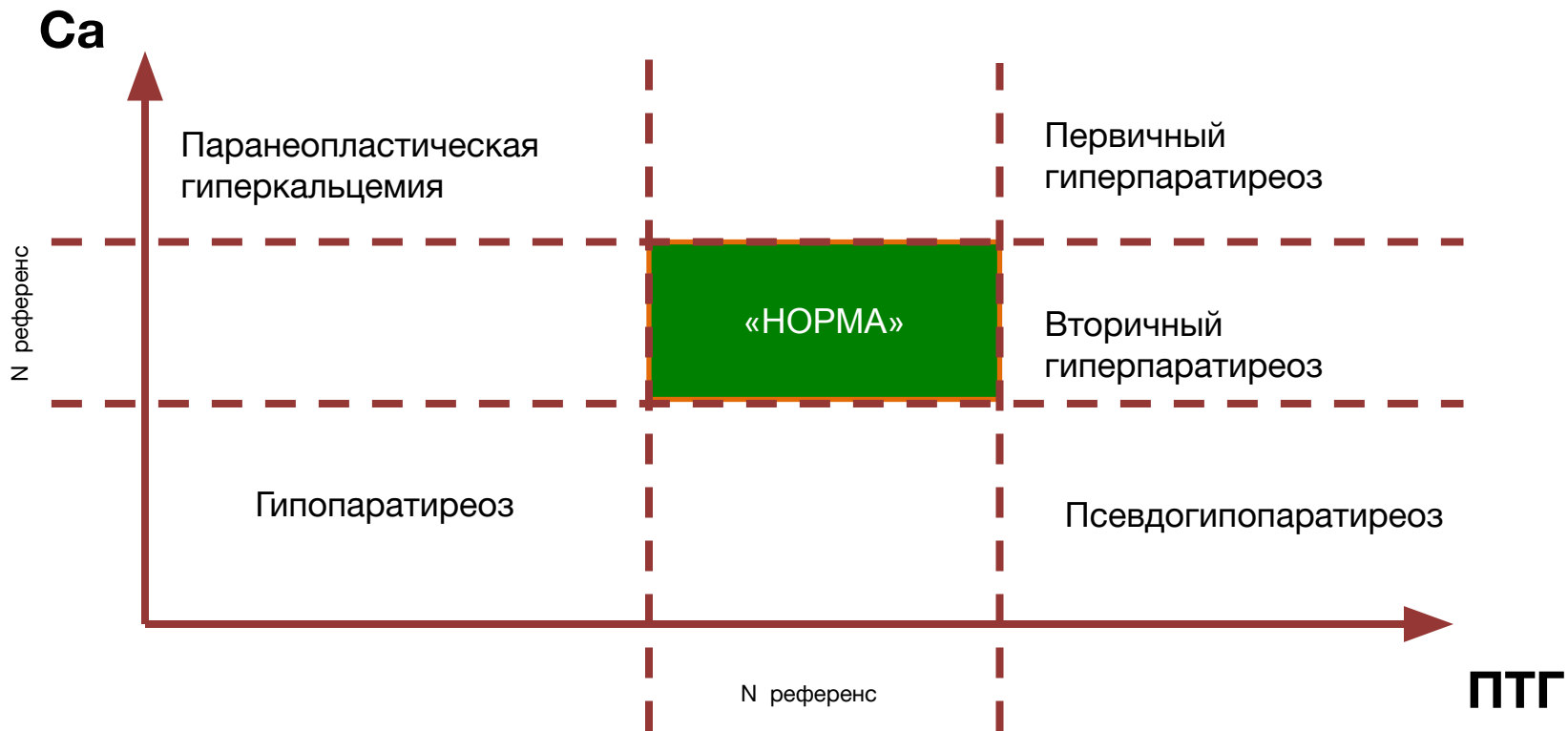
- ПТГ 0,31 пмоль/л (1,17-7,63)
- Кальций общ. 1,27 ммоль/л (2,08-2,65)
- Кальций ионизированный 0,56 ммоль/л (1,05-1,3)
- Фосфор 3,2 ммоль (0,78-1,65)
- Витамин Д 46,2 нг/мл (30-60)
- Щелочная фосфатаза 191,9 Ед/л (90-360)
- Суточная экскреция кальция 0,96 ммоль/сут. (2,5-7,5)
- Магний 0,6 ммоль/л (0,66-1,07)

Показатель	Значение	РИ
Са общ, ммоль/л	1,27	2,08-2,65
Са ²⁺ , ммоль/л	0,56	1,05-1,3
ПТГ, пмоль/л	0,31	1,17-7,63
Ph, ммоль/л	3,2	0,78-1,65
25(OH)D, нг/мл	46,2	30-60
ЩФ, ЕД/л	191	90-360
Суточная экскреция кальция, ммоль/сут	0,96	2,5-7,5
Mg, ммоль/л	0,6	0,66-1,07

Регуляция обмена кальция

основные участники

1. ↓ Са стимулирует секрецию ПТГ
2. ПТГ активирует остеокласты, которые в свою очередь увеличивают резорбцию кости и выход Са в кровь
3. ПТГ увеличивает синтез активной формы витамина D и реабсорбцию Са в почках
4. Витамин D увеличивает реабсорбцию Са в тонком кишечнике
5. ↑ Са подавляет секрецию ПТГ
6. Стимулирует секрецию кальцитонина
 - Снижает реабсорбцию кальция в почках
 - Подавляет разрушение кости остеокластами
 - Ограничивает всасывание кальция в кишечнике



Причины гипокальциемии (↓ Са + ↓ ПТГ)

Послеоперационный гипопаратиреоз

Аутоимунный гипопаратиреоз

Генетический изолированный
гипопаратиреоз

Генетический синдромальный
гипопаратиреоз

Приобретенный гипопаратиреоз

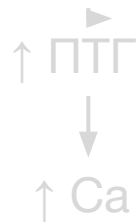
CaSR

нормальный уровень Ca

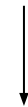
Инактивирующая мутация



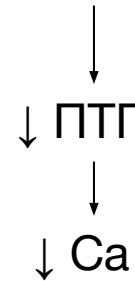
Имитация дефицита Ca



Активирующая мутация



Имитация избытка Ca



Послеоперационный гипопаратиреоз

Хирургическое лечение (тиреоидэктомия , ПТЭ, другие хирургические вмешательства в области шеи)

Послеоперационная гипокальциемия

Транзиторный гипоПТ
< 6 месяцев

Хронический ги
> 6 месяцев

2-10% of patients submitted to total thyroidectomy (often associated with central/lateral lymph node dissection) would develop chronic HypoPT

Гипокальциемия ↓ Ca + ↓ PTH

Postsurgical hypoPT

Аутоиммунный гипоПТ

- Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа
- Аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа
- Аутоиммунный полигландулярный синдром 4 типа

Genetic isolated hypoPT

Genetic syndromic hypoPT

Acquired, nongenetic hypoPT

Postsurgical hypoPT

Autoimmune hypoPT

Изолированный генетический гипоПТ

- Аутосомно доминантная гипокальциемия с гипокальциурией 1 типа (HYPOC1-ADH1)
- Аутосомно доминантная гипокальциемия с гипокальциурией 2 типа (HYPOC2-ADH2)
- Семейный изолированный гипоПТ (аутосомный, X-сцепленный)

Genetic syndromic hypoPT

Acquired, nongenetic hypoPT

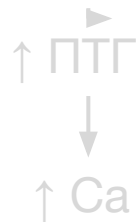
CaSR

нормальный уровень Ca

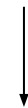
Инактивирующая мутация



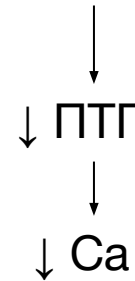
Имитация дефицита Ca



Активирующая мутация



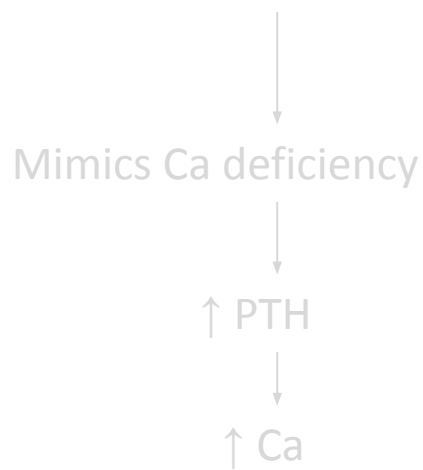
Имитация избытка Ca



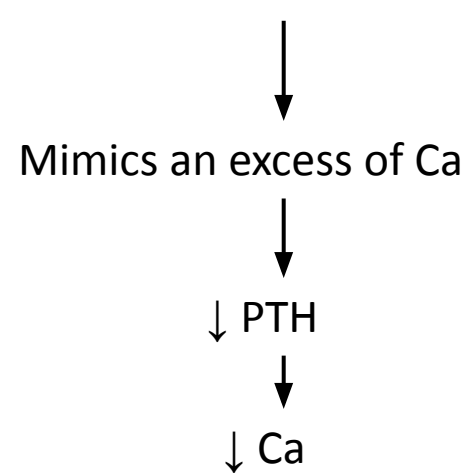
CaSR

Normal Ca level

Inactivating mutations



Gain-of-function mutation



Postsurgical hypoPT

Autoimmune hypoPT

Genetic isolated hypoPT

Genetic syndromic hypoPT

- Синдром Ди-Джорджа (глухота, гипопаратиреоз, дисплазия почек)
- Синдромы Кеней-Кафей и Санъяд-Сакати (гипопаратиреоз, низкорослость, и отсроченное развитие)
- Дефекты в митохондриальных ДНК (MELAS-синдром, MTPDS, Кернс-Сарве)
- Синдром CHARGE

Acquired, nongenetic hypoPT

Postsurgical hypoPT

Autoimmune hypoPT

Genetic isolated hypoPT

Genetic syndromic hypoPT

Приобретенный, негенетический гипоПТ

- нарушение уровня Mg
- инфильтративные заболевания (гранулематоз, гемохроматоз, неоплазии)
- Облучение области шеи

Когда нужно подумать о генетически обусловленном гипопаратиреозе?

- Отягощенная наследственность
- Молодой возраст

Причины гипокальциемии

↓ Са + ↓ ПТГ

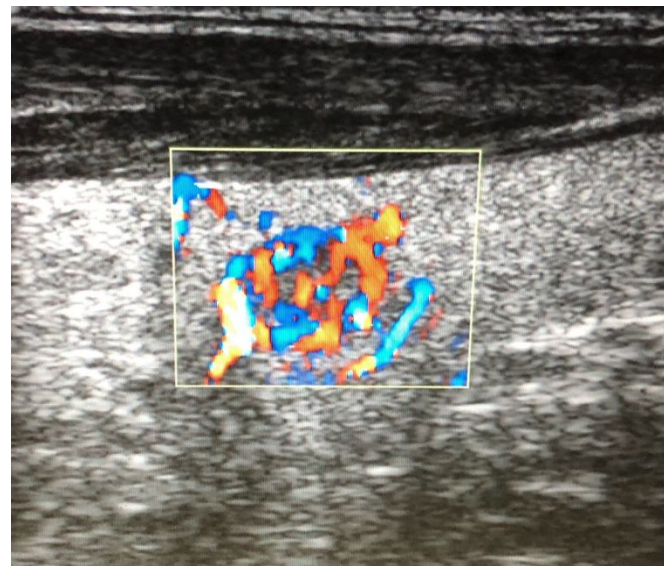
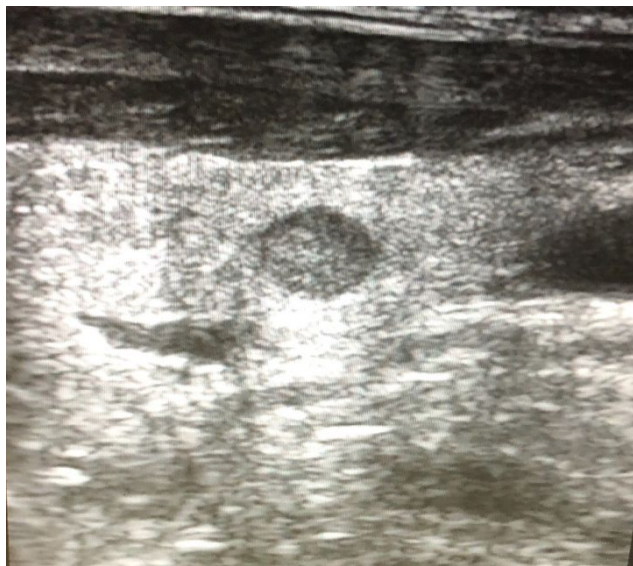
Гипопаратиреоз

- Повреждение ОЦЖ
 - Хирургическое вмешательство
 - Аутоиммунное поражение
- Снижение функции ОЦЖ
 - Неонатальная гипокальциемия
 - Мутации кальций чувствительных рецепторов
 - ↓ Mg
- Агенезия ОЦЖ
 - Синдром Ди-Джорджа (глухота, гипопаратиреоз, дисплазия почек)
 - Синдромы Кеней-Кафей и Санъяд-Сакати (гипопаратиреоз, низкорослость, и отсроченное развитие)
 - Дефекты в митохондриальных ДНК (MELAS-синдром, MTPDS, Кернс-Сарве)

Лабораторные данные при поступлении:

№	Наименование	Результат	Референсный интервал	Ед.
1	Альбумин	46,4	32-48	г/л
2	Калий	4,4	3,5-5,5	ммоль/л
3	Кальций общий	1,25	2,08-2,65	ммоль/л
4	Кальций ионизированный	0,64	1,15-1,35	ммоль/л
5	Кальций скорректированный	1,2		ммоль/л
6	Креатинин	102,51	44-115	мкмоль/л
7	ЛПВП	0,8	>1,56	ммоль/л
8	ЛПНП	1,72	<4,2	ммоль/л
9	ЛПОНП	0,81	0,19-0,77	ммоль/л
10	Магний	0,73	0,65-1,05	ммоль/л
11	Натрий	147	132-150	ммоль/л
12	Триглицериды	1,78	0,41-1,7	ммоль/л
13	Фосфор	3,07	0,78-1,65	ммоль/л
14	Холестерин	3,33	3,2-5,6	ммоль/л
15	Щелочная фосфатаза	228	70-360	ед/л

УЗИ щитовидной железы:



Щитовидная железа расположена в типичном месте. Контуры ровные. Паренхима однородна, средней эхогенности.

Правая доля - 1,6x1,8x5,1 см

Левая доля - 2,1x1,7x4,2 см

Перешеек - 0,3 см

Общий объем железы - 14,2 мл (норма до 18 мл).

Узлы:

1) В средней трети правой доли - солидный узел сниженной эхогенности, овоидной формы, с ровными контурами, с интернсивным периферическим кровотоком, 0,5x0,7x0,6 см (4 категория образований по классификации EU-TIRADS).

2) В нижней трети правой доли - солидный узел средней эхогенности, овоидной формы, с ровными контурами, периферическим кровотоком, 0,5x0,7x0,9 см (3 категория образований по классификации EU-TIRADS).

Лимфатические узлы боковых и центральной групп шеи структурно не изменены и не увеличены.

Околощитовидные железы в типичных и доступных визуализации местах возможной эктопии не определяются.

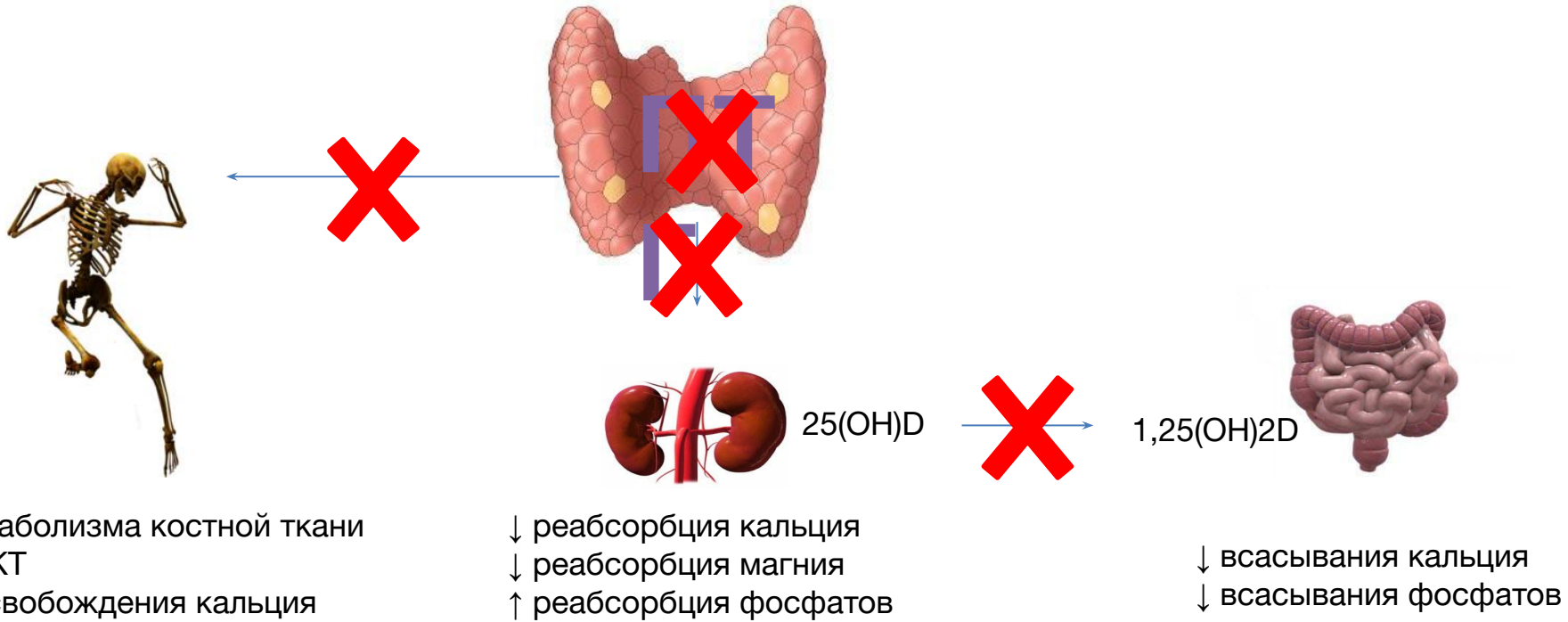
Заключение: УЗ признаки многоузлового зоба.

Клинический диагноз

Идиопатический гипопаратиреоз.
Синдром Фара. Многоузловой
эутиреоидный зоб I ст. Дислипидемия.

Лечение ?

Механизм действия ПТГ



Лечение острой гипокальциемии

- Цель: отсутствие симптомов, достижение низко нормального уровня кальция
 - Глюконат кальция 10% (отказаться от использования хлорида кальция)
 - насыщающая доза: 1-2 г глюконата кальция (90-180 мг элементарного кальция) + 50 мл раствора 5% глюкозы в/в в течение 10-20 минут
 - Поддержание адекватного уровня: 10% глюконат кальция (90 мг Ca/10 мл)
 - Введение раствора глюконата кальция (1 мг/мл) 50-100 мл еже часно, для достижения и поддержания кальция на нижней границы референсного диапазона
Приготовление раствора 1 мг/мл: 10% раствор глюконата кальция 100 мл (10 ампул) + 1000 мл 9% р-ра NaCl/5% р-ра глюкозы.
 - Как правило, требуется 0,5-1,5 мг/кг элементарного кальция в час
 - Коррекция кальция **ДО** коррекции ацидоза
 - Коррекция уровня магния (при сохраненной функции ПТГ)
 - Контроль ЭКГ

Лабораторные данные при выписке

№	Наименование	Результат	Референсный интервал	Ед.
1	Кальций общий	1,57	ммоль/л	2,08-2,65
2	Кальций ионизированный	0,82	ммоль/л	1,15-1,35
3	Фосфор	2,09	ммоль/л	0,78-1,65
4	Магний	0,78	ммоль/л	0,65-1,05
5	Альбумин	41,7	г/л	32-48
6	Паратгормон	<0,3	пмоль/л	1,3-6,8
7	Кальцитонин	0,9	пмоль/л	0-5,3

Рекомендации:

- Кальций Д3 Никомед (Кальция карбонат + колекальциферол) 500 мг/200МЕ 2 табл x 3 раза в день после еды
- АльфаД3-Тева (Альфакальцидиол) 1 мкг x 2 раза в день (утром, вечером)
- Магнелис В6 2 табл во время завтрака, обеда, ужина – в течение 1 месяца.

Гипопаратиреоз

лечение

- **Активные метаболиты витамина D**
- **Препараты кальция**
- Нативные препараты витамина D
- Тиазидные диуретики

- **Рекомбинантный ПТГ**
 - ПТГ (1-34) – не зарегистрирован для лечения гипопаратиреоза
 - ПТГ (1-84)
- **Криоконсервация клеток ОЦЖ**

Лечение хронического гипопаратиреоза

препараты кальция

- Препараты кальция
- Карбонат
 - 40 % элементарного кальция
 - Требуется соляная кислота
- Цитрат
 - 21 % элементарного кальция
 - Не требуется соляная кислота
 - Реже вызывает запоры
 - Высокая стоимость
- Суточная доза 1000-3000 мг в день, разделенная на 2-4 приема (иногда больше, НО ...)
- Необходимо проверять содержание элементарного кальция в аннотации к препарату

Bilezikian JP et al, 2016

Лечение хронического гипопаратиреоза препараты витамина D

Зачем?

- Обеспечивает абсорбцию кальция в кишечнике, участвует в ремоделировании костной ткани
- *НО: при передозировке приводят к повышению уровня фосфора, увеличению экскреции кальция с мочой*
- Как правило, применяются активные метаболиты
 - Кальцитриол
 - Период полураспада 4-6 часов, пик через 3-6 часов
 - 0,25-0,5 мкг 2 раза в день (до 2 мкг в день)
 - Влияет на уровень кальция через 1-3 дня
 - Альфакльцидол
 - 0,5-4 мкг в день
 - Начало действия через 1-3 дня
 - Окончание действия через 5-7 дней

Лечение хронического гипопаратиреоза

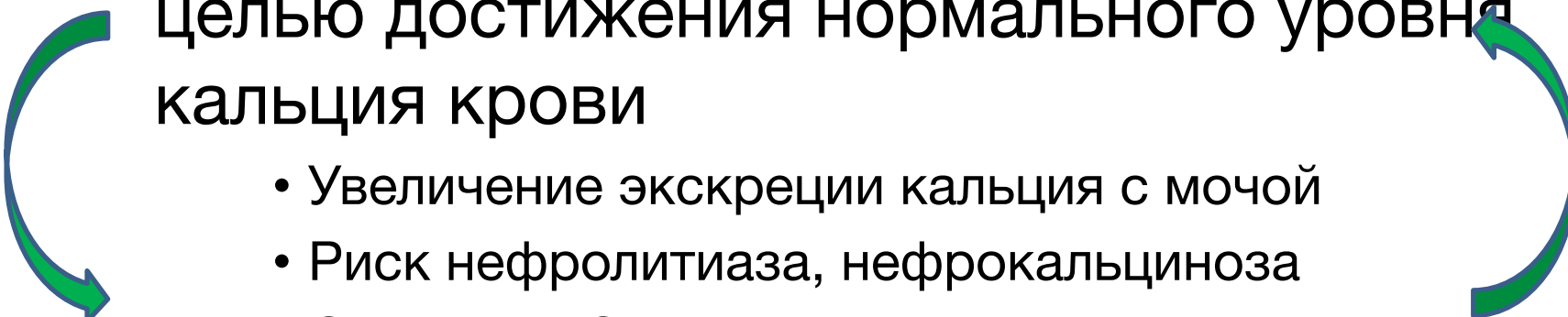
препараты витамина D

Препарат	Обычная дозировка	Время начала действия (дни)	Время окончания действия (дни)
Кальцитриол (1,25(OH)₂D₃)	0,25-2,0 мкг один/два раза в день	1-2	2-3
Альфакальцидол (1α(OH)D)	0,5-4 мкг один раз в день	1-2	5-7
Дигидротахистерол	0,3-1,0 мг один раз в день	4-7	7-21
Витамин D ₂ (эргокальциферол) или витамин D ₃ (холекальциферол)	25000-200000 ME ежедневно	10-14	14-75

препараты кальция

Препарат	Обычная дозировка
Кальция карбонат	1000-2000 мг в день, разделенная на 2-4 приема
Кальция цитрат	

Осложнения терапии гипопаратиреоза

- Увеличение дозы препаратов кальция с целью достижения нормального уровня кальция крови
 - Увеличение экскреции кальция с мочой
 - Риск нефролитиаза, нефрокальциноза
 - Снижение СКФ
 - Увеличение дозы препаратов витамина D
 - Увеличение абсорбции фосфора в кишечнике
 - Повышение уровня фосфора крови
 - Увеличение риска кальцификации органов и тканей
- 

Осложнения терапии гипопаратиреоза последствия неадекватной дозы препаратов кальция и витамина D

- Снижение уровня кальция
- Тетания
- Снижение порога судорожной активности ЦНС
- Нарушения ритма сердца
- Кальцификация мягких тканей
- МКБ
- Поведенческие и когнитивные нарушения

Гипопаратиреоз

лечение

- Активные метаболиты витамина D
- Препараты кальция
- Нативные препараты витамина D
- **Тиазидные диуретики**

- Рекомбинантный ПТГ
 - ПТГ (1-34) – не зарегистрирован для лечения гипопаратиреоза
 - ПТГ (1-84)
- Криоконсервация клеток ОЦЖ

Лечение хронического гипопаратиреоза

тиазидные диуретики

- Увеличивают реабсорбцию кальция в дистальных канальцах нефрона
- Может назначаться некоторым пациентам для предотвращения гиперкальциурии, нефрокальциноза и нефролитиаза
- Суточная доза 25-100 мг ежедневно (также могут назначаться тиазидоподобные диуретики)
- Целесообразно ограничение соли
- Эффект развивается обычно в течение 3-4 дней
- Контроль уровня калия в крови

Потенциально – хлорталидон

Гипопаратиреоз

лечение

- Активные метаболиты витамина D
- Препараты кальция
- Нативные препараты витамина D
- Тиазидные диуретики

- **Рекомбинантный ПТГ**
 - ПТГ (1-34) – не зарегистрирован для лечения гипопаратиреоза
 - ПТГ (1-84)
- **Криоконсервация клеток ОЦЖ**

Данные лабораторных исследований от марта 2020г:

	13.01.2020
Кальций Д3 Никомед АльфаД3 Тева	2-2-2 табл 1 – 1 мкг
альбумин	-
креатинин	91
Кальций общий, ммоль/л	1,94
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,85
Магний, ммоль/л	0,83
Фосфор, ммоль/л	2,01
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/сут	-
Суточная экскреция фосфора с мочой, ммоль/сут.	-

Референсный интервал
2,08 – 2,65
1,15 – 1,35
0,65 – 1,05
0,78 – 1,65
2,5 – 7,5
12,9 – 40

Контроль

- Кальций (ионизированный или с поправкой на уровень альбумина), фосфор, магний, креатинин крови каждые 3-6 месяцев
- суточная экскреция кальция каждые 6-12 месяцев
- Скрининг возможных осложнений (**УЗИ/КТ почек, офтальмоскопия, МСКТ, ЭКГ, Эхо-КГ**)
- Выполнение денситометрии ??????

Лечение гипопаратиреоза

Цели

- Отсутствие симптомов гипокальциемии
- Низко нормальный уровень кальция крови (2,1-2,3 ммоль/л)
- Суточная экскреция кальция не превышающая референсный диапазон
- Нормальный уровень фосфора крови (менее 6 мг/дл, 0,8-1,4 ммоль/л)
- Фосфорно-кальциевый продукт менее 4,4 ммоль²/л² (55 мг²/дл²)
- Отсутствие нефролитиаза, нефрокальциноза, кальцификации органов и тканей

Brezikian UP, [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2016 Jun;101(6):2313-24. doi: 10.1210/jc.2015-3910.

Причины гипопаратиреоза

Table S1. Causes of Hypoparathyroidism

	Inheritance	Locus	Gene	OMIM	Associated Abnormalities
Disorders of Parathyroid Gland Formation¹					
Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge/VCFS) ^{2,3}	AD	22q11.21-q11.23 10p13-p14	<i>TBX1</i> <i>NEBL</i>	188400 601362	Thymic hypoplasia w/ immune deficiency, conotruncal cardiac defects, cleft palate, dysmorphic facies, short stature, gastrointestinal issues, thrombocytopenia, cognitive delay, psychiatric disorders. Pathogenetic variants in <i>TBX1</i> may also cause isolated hypoparathyroidism. ⁵
DiGeorge/VCFS Complex 2 ⁴					
CHARGE syndrome ⁶	AD	8q12.2 7q21.11	<i>CHD7</i> <i>SEMA3E</i>	214800 608166	Coloboma, heart defects, choanal atresia, poor growth, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness
Hypoparathyroidism, deafness, renal syndrome (HDR) ⁷	AD	10p14	<i>GATA3</i>	146255	Deafness, renal dysplasia
Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism (Sanjad-Sakati syndrome/ Kenny-Caffey Syndrome 1) ⁸	AR or AD	1q42.3	<i>TBCE</i>	241410	Growth retardation, developmental delay, microcephaly, microphthalmia, small hands/feet Medullary stenosis, otic abnormalities
Kenny-Caffey Syndrome 2 ⁹	AD	11q12	<i>FAM111A</i>	127000	
Mitochondrial Disease Kearns-Sayre ¹⁰ Pearson Marrow-Pancreas syndrome MELAS LCHAD ¹¹	Variable	mtDNA mtDNA mt tRNA 2p23	<i>MTP</i>	530000 557000 540000 609016	Encephalopathy, eye disease, heart block Anemia, pancreatic dysfunction Myopathy, encephalopathy, acidosis, stroke Hypoglycemia, hypotonia
Familial isolated hypoparathyroidism ^{1,12}	AR or AD XR	6p24.2 Xq26-27	<i>GCM2</i> <i>SOX3</i>	603716 307700	

Причины гипопаратиреоза

Disorder of Parathyroid Gland Secretion					
Neonatal hypoparathyroidism due to maternal hypercalcemia					Causes early neonatal hypocalcemia; transient
Hypomagnesemia ¹³					Multiple genetic and acquired causes; inhibits PTH secretion and PTH sensitivity
Hypermagnesemia ¹³					Inhibits PTH secretion via activation of the CaSR
PTH gene mutations ¹⁴	AR or AD	11p15.3	<i>PTH</i>	168450	
Autosomal Dominant Hypocalcemia (activating) Type 1 ¹⁵ Type 2 ¹⁶	AD	3q13.3-21 19p13.3	<i>CaSR</i> <i>GNA11</i>	601198 615361	Variable degree of severity, hypomagnesemia, hypercalciuria
Parathyroid Gland Damage/Destruction					
Complication of Neck Surgery					May be transient
Infiltrative diseases/heavy metals					Hemochromatosis, Wilson disease, metastases
Autoimmune Hypoparathyroidism		Unknown			Maybe associated with other autoimmune diseases; possibly HLA-associated ¹⁷
Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome (APECED) ¹⁸	AR	21q22.3	<i>AIRE</i>	240300	Adrenal insufficiency, mucocutaneous candidiasis, malabsorption, vitiligo, alopecia, hepatitis, pernicious anemia, hypogonadism, asplenia, numerous autoantibodies e.g. interferon- α 2, interferon- ω , CaSR, intrinsic factor, 21-hydroxylase, tryptophan hydroxylase, cytokines. ¹⁹ Pathogenic variants in <i>AIRE</i> may also cause isolated hypoparathyroidism. ²⁰

VCFS – velocardiofacial syndrome; AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive; XR – X-linked recessive; CHARGE - Coloboma, Heart defects, choanal Atresia, Retarded growth, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness; PTH – parathyroid hormone; CaSR – calcium-sensing receptor; mt – mitochondrial; MELAS – Mitochondrial Encephalopathy, Lactic acidosis, and Stroke-like episodes syndrome; LCHAD - Long-chain L-3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!