



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/м<sup>2</sup>.
- 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:

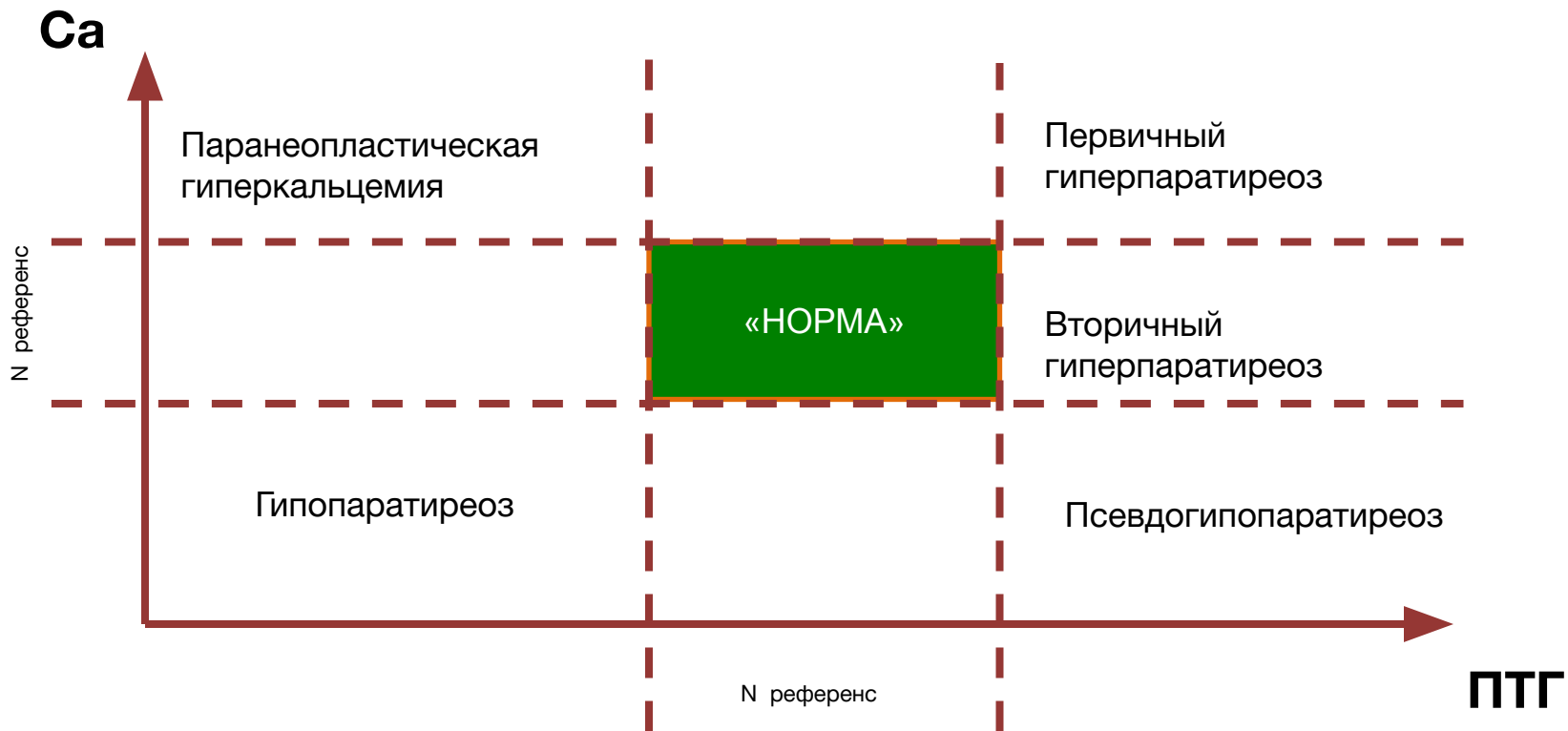
- ПТГ 0,31 пмоль/л (1,17-7,63)
- Кальций общ. 1,27 ммоль/л (2,08-2,65)
- Кальций ионизированный 0,56 ммоль/л (1,05-1,3)
- Фосфор 3,2 ммоль (0,78-1,65)
- Витамин Д 46,2 нг/мл (30-60)
- Щелочная фосфатаза 191,9 Ед/л (90-360)
- Суточная экскреция кальция 0,96 ммоль/сут. (2,5-7,5)
- Магний 0,6 ммоль/л (0,66-1,07)

Показатель	Значение	РИ
Са общ, ммоль/л	1,27	2,08-2,65
Са <sup>2+</sup> , 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



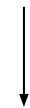
Имитация дефицита Ca

↑ ПТГ



↑ Ca

Активирующая мутация



Имитация избытка Ca

↓ ПТГ



↓ 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



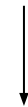
Имитация дефицита Ca

↑ ПТГ



↑ Ca

Активирующая мутация



Имитация избытка Ca

↓ ПТГ

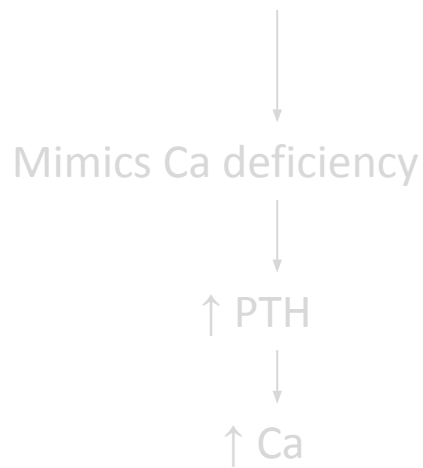


↓ Ca

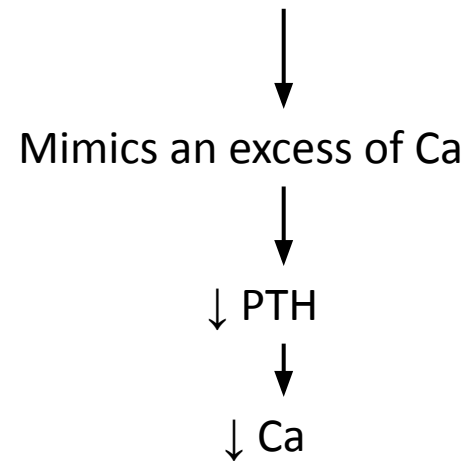
# CaSR

## 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

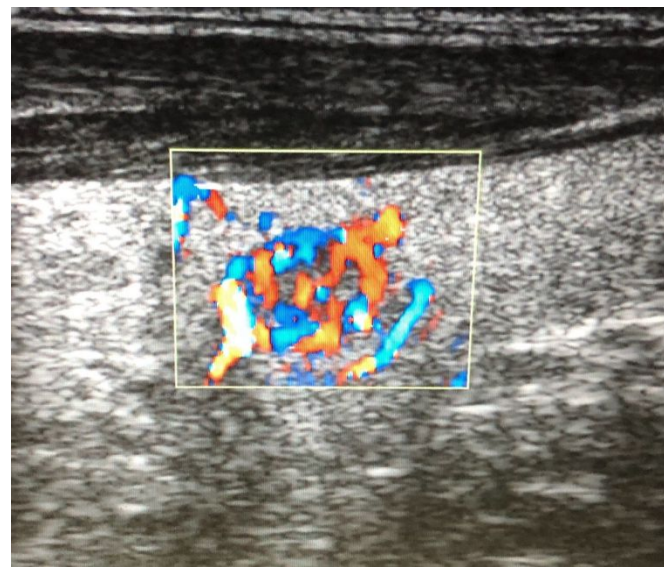
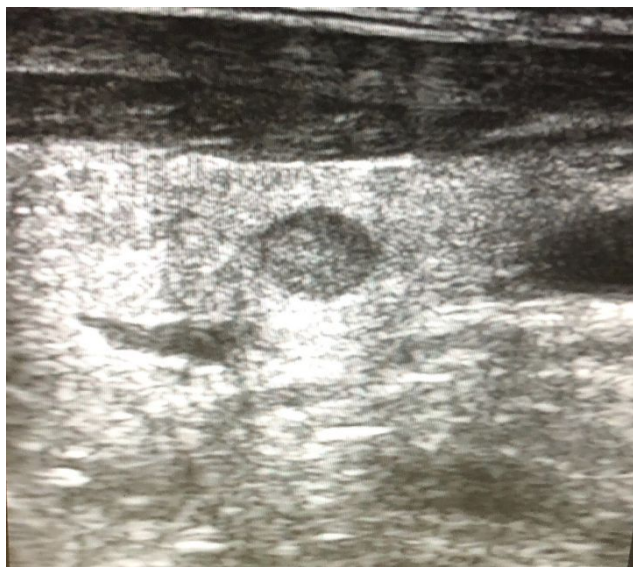
## Гипопаратиреоз

- 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 интенсивным 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.

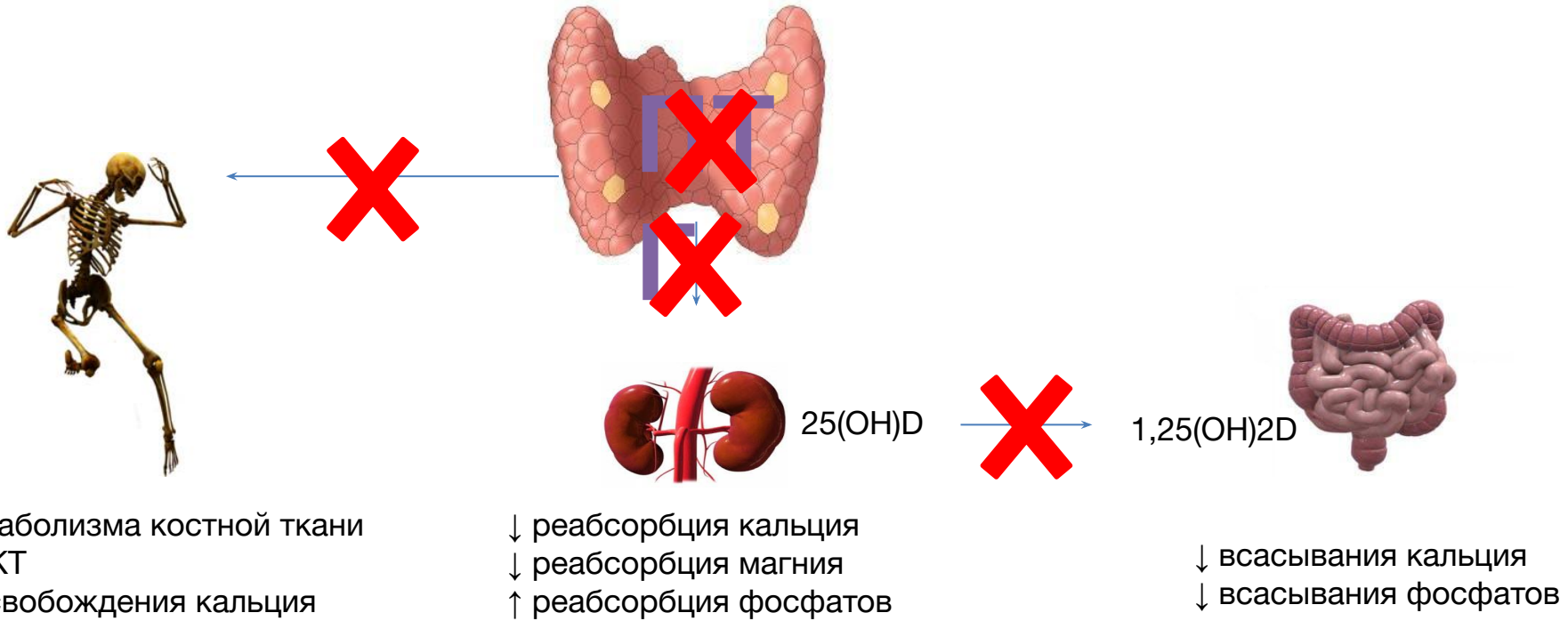
**Заключение:** УЗ признаки многоузлового зоба.

# 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)
<b>Кальцитриол (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)</b>	<b>0,25-2,0 мкг один/два раза в день</b>	<b>1-2</b>	<b>2-3</b>
<b>Альфакальцидол (1α(OH)D)</b>	<b>0,5-4 мкг один раз в день</b>	<b>1-2</b>	<b>5-7</b>
Дигидротахистерол	0,3-1,0 мг один раз в день	4-7	7-21
Витамин D <sub>2</sub> (эргокальциферол) или витамин D <sub>3</sub> (холекальциферол)	25000-200000 ME ежедневно	10-14	14-75

препараты кальция

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

# 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 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> (55 мг<sup>2</sup>/дл<sup>2</sup>)
- Отсутствие нефролитиаза, нефрокальциноза, кальцификации органов и тканей

Brezikian JP, [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
<b>Disorders of Parathyroid Gland Formation<sup>1</sup></b>					
Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge/VCFS) <sup>2,3</sup>	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. <sup>5</sup>
DiGeorge/VCFS Complex 2 <sup>4</sup>					
CHARGE syndrome <sup>6</sup>	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) <sup>7</sup>	AD	10p14	<i>GATA3</i>	146255	Deafness, renal dysplasia
Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism (Sanjad-Sakati syndrome/ Kenny-Caffey Syndrome 1) <sup>8</sup>	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 <sup>9</sup>	AD	11q12	<i>FAM111A</i>	127000	
Mitochondrial Disease Kearns-Sayre <sup>10</sup> Pearson Marrow-Pancreas syndrome MELAS LCHAD <sup>11</sup>	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 <sup>1,12</sup>	AR or AD XR	6p24.2 Xq26-27	<i>GCM2</i> <i>SOX3</i>	603716 307700	



# Причины гипопаратиреоза

<b>Disorder of Parathyroid Gland Secretion</b>					
Neonatal hypoparathyroidism due to maternal hypercalcemia					Causes early neonatal hypocalcemia; transient
Hypomagnesemia <sup>13</sup>					Multiple genetic and acquired causes; inhibits PTH secretion and PTH sensitivity
Hypermagnesemia <sup>13</sup>					Inhibits PTH secretion via activation of the CaSR
PTH gene mutations <sup>14</sup>	AR or AD	11p15.3	<i>PTH</i>	168450	
Autosomal Dominant Hypocalcemia (activating) Type 1 <sup>15</sup> Type 2 <sup>16</sup>	AD	3q13.3-21 19p13.3	<i>CaSR</i> <i>GNA11</i>	601198 615361	Variable degree of severity, hypomagnesemia, hypercalciuria
<b>Parathyroid Gland Damage/Destruction</b>					
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 <sup>17</sup>
Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome (APECED) <sup>18</sup>	AR	21q22.3	<i>AIRE</i>	240300	Adrenal insufficiency, mucocutaneous candidiasis, malabsorption, vitiligo, alopecia, hepatitis, pernicious anemia, hypogonadism, asplenia, numerous autoantibodies e.g. interferon- $\alpha$ 2, interferon- $\omega$ , CaSR, intrinsic factor, 21-hydroxylase, tryptophan hydroxylase, cytokines. <sup>19</sup> Pathogenic variants in <i>AIRE</i> may also cause isolated hypoparathyroidism. <sup>20</sup>

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!**