

Клинические рекомендации

# Гипопаратиреоз у взрослых

Кодирование по **E20.0/E20.8/E20.9/E89.2**  
Международной статистической  
классификации болезней и  
проблем, связанных со  
здоровьем:

Возрастная группа: **Взрослые**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Российская ассоциация эндокринологов
- Ассоциация эндокринных хирургов
- Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи

## Оглавление

|                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Оглавление .....                                                                                                                                                                        | 2  |
| Список сокращений .....                                                                                                                                                                 | 5  |
| Термины и определения .....                                                                                                                                                             | 7  |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....                                                                                             | 8  |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....                                                                                                      | 8  |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....                                                                                             | 8  |
| 1.2.1. Физиология фосфорно-кальциевого обмена .....                                                                                                                                     | 8  |
| 1.2.3. Послеоперационный гипопаратиреоз .....                                                                                                                                           | 11 |
| 1.2.4. Генетические причины гипопаратиреоза.....                                                                                                                                        | 12 |
| 1.2.4.1. Аутоиммунный гипопаратиреоз .....                                                                                                                                              | 12 |
| 1.2.4.2. Генетические варианты изолированного гипопаратиреоза.....                                                                                                                      | 13 |
| 1.2.4.3. Гипопаратиреоз в составе поликомпонентных генетических заболеваний.....                                                                                                        | 13 |
| 1.2.5. Гипопаратиреоз и гипомagneмия .....                                                                                                                                              | 14 |
| 1.2.6. Другие причины гипопаратиреоза .....                                                                                                                                             | 15 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....                                                                                                     | 16 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ..... | 16 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....                                                                                                    | 16 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....                                                                                               | 17 |
| 1.6.1. Острая гипокальциемия (гипокальциемический криз) .....                                                                                                                           | 18 |
| 1.6.2. Клинические проявления хронического гипопаратиреоза .....                                                                                                                        | 19 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....                            | 22 |
| 2.1 Жалобы и анамнез .....                                                                                                                                                              | 23 |
| 2.2 Физикальное обследование.....                                                                                                                                                       | 24 |

|                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования .....                                                                                                                                                                          | 25 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования .....                                                                                                                                                                      | 28 |
| 2.5 Иные диагностические исследования .....                                                                                                                                                                                  | 30 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....                                                    | 32 |
| 3.1 Подраздел 1. Цели лечения и мониторинга гипопаратиреоза .....                                                                                                                                                            | 32 |
| 3.2 Подраздел 2. Консервативное лечение .....                                                                                                                                                                                | 36 |
| 3.3 Подраздел 3. Хирургическое лечение .....                                                                                                                                                                                 | 42 |
| 3.4 Подраздел 4. Иное лечение .....                                                                                                                                                                                          | 42 |
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов ..... | 42 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....                                                                                                  | 42 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи .....                                                                                                                                                                             | 45 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....                                                                                                                        | 46 |
| 7.1 Лечение острой гипокальциемии .....                                                                                                                                                                                      | 46 |
| 7.2 Ведение беременности при гипопаратиреозе .....                                                                                                                                                                           | 49 |
| 7.3. Рекомбинантный человеческий ПТГ .....                                                                                                                                                                                   | 52 |
| 7.4. Аутоиммунный гипопаратиреоз .....                                                                                                                                                                                       | 54 |
| 7.5. Гипопаратиреоз в рамках наследственных синдромов .....                                                                                                                                                                  | 59 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи .....                                                                                                                                                                            | 67 |
| Список литературы .....                                                                                                                                                                                                      | 69 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....                                                                                                                               | 81 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....                                                                                                                                                         | 83 |

|                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата ..... | 86 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....                                                                                                                                                                     | 90 |
| Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....                                                                      | 94 |

### **Список сокращений**

- 1,25(OH)<sub>2</sub>D – 1,25-дигидроксивитамин D, кальцитриол
- 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, кальцидиол
- АПС – аутоиммунный полигландулярный синдром
- АДГ - аутосомно-доминантная гипокальциемия
- ЖВЛНП - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
- ИФР - интерферон
- КТ – компьютерная томография
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МКБ-10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МПК - минеральная плотность кости
- ОЩЖ – околощитовидные железы
- препроПТГ – пре-про-паратиреоидный гормон
- ПТГ (PTH) – паратиреоидный гормон, паратгормон (parathyroid hormone)
- ПТГ1R - рецептор к паратиреоидному гормону 1 типа (PTH1R)
- ПТГпП – паратгормон-подобный пептид
- ПсевдоГПТ – псевдогипопаратиреоз
- Псевдо-псевдоГПТ – псевдо-псевдогипопаратиреоз
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23
- ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ЦНС – центральная нервная система
- ЩЖ – щитовидная железа
- AD – аутосомно-доминантный тип наследования (autosomal dominant)
- AIRE – ген аутоиммунного регулятора (The autoimmune regulator)
- APCED - кандидо-эктодермальная дистрофия (autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy)
- AR – аутосомно-рецессивный тип наследования (autosomal recessive)
- AD – аутосомно-доминантный тип наследования (autosomal dominant)

CaSR - кальций-чувствительный рецептор (calcium-sensing receptor)

CHARGE – колобома (coloboma), дефекты сердца (heart defects), атрезия хоан (atresia choanae), замедление роста (growth retardation), аномалии половых органов (genital abnormalities) и аномалии уха (ear abnormalities)

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, рентгеноденситометрия (dual energy X-ray absorptiometry)

FHHNC – семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом (familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis)

GATA3 - GATA-binding protein 3

HRD – гипопаратиреоз, задержка развития, дисморфизм (hypoparathyroidism retardation dismorphism)

MELAS - митохондриальная энцефаломиопатия, лактацидоз, инсультоподобные эпизоды (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)

МТР – митохондриальный трифункциональный белок

NA – не известно

PTH1R – рецептор к паратиреоидному гормону (Parathyroid Hormone 1 Receptor)

VDR – рецептор витамина D

### **Термины и определения**

**Гипопаратиреоз** – состояние, характеризующееся сниженной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ) или резистентностью тканей к его действию, что приводит к различным нарушениям, прежде всего фосфорно-кальциевого обмена.

**Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз** – гипокальциемия, развивающаяся в первые 24 часа после операции на органах шеи и разрешающаяся в течение 4–6 недель после хирургического вмешательства.

**Хронический (стойкий) послеоперационный гипопаратиреоз** – гипокальциемия в сочетании с неадекватно низким уровнем ПТГ спустя 6 месяцев и более после хирургического вмешательства на органах шеи.

**Врожденный гипопаратиреоз** - гетерогенная по этиологии группа заболеваний ОЩЖ, проявляющихся сразу после рождения и характеризующихся частичным или полным выпадением их функций.

**Псевдогипопаратиреоз** - редкое наследственное заболевание, характеризующееся клинико-лабораторными признаками гипопаратиреоза на фоне повышенного уровня ПТГ в крови.

**Нефрокальциноз** – диффузное отложение солей кальция в ткани почек, сопровождающееся воспалительно-склеротическими изменениями и почечной недостаточностью.

**Нефролитиаз** – наличие конкрементов в чашечно-лоханочной системе почек.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Гипопаратиреоз** – состояние, характеризующееся сниженной продукцией ПТГ ОЦЖ или резистентностью тканей к его действию, что сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

#### **1.2.1. Физиология фосфорно-кальциевого обмена**

ОЦЖ контролируют внеклеточный кальциевый гомеостаз путем секреции ПТГ. В паратириоцитах первоначально синтезируется пептид-предшественник, состоящий из 115 аминокислотных остатков (препроПТГ (1-115)). В результате специфического протеолиза N-конца предшественника происходит трансформация в активную полноразмерную молекулу ПТГ, включающую 84 аминокислотных остатка (1-84)). ПТГ упаковывается и хранится в секреторных гранулах и высвобождается из паратириоцитов в ответ на снижение концентрации ионизированного кальция крови. На поверхности клеток ОЦЖ экспрессируется кальций-чувствительный рецептор (CaSR), основной функцией которого считается модуляция синтеза и секреции ПТГ, а также контроль жизненного цикла клеток ОЦЖ. Секреция ПТГ максимальна при низком уровне ионизированного кальция, повышение уровня кальция, наоборот, снижает его секрецию. ПТГ циркулирует в кровотоке и далее связывается с трансмембранным рецептором PTH1R, сопряженным с G-белком. Активация этого рецептора в костной ткани и почках приводит к повышению показателей кальциемии, и последующему подавлению продукции ПТГ ОЦЖ по механизму отрицательной обратной связи [1].

ПТГ также участвует в регуляции фосфорного обмена. Повышение уровня циркулирующего фосфора крови приводит к стимуляции секреции ПТГ, который в свою очередь воздействуя на почки, снижает тубулярную реабсорбцию фосфатов. Гомеостаз фосфора дополнительно регулируется фактором роста фибробластов 23 (ФРФ23), который представляет собой биологически активный остеоцит-секретируемый полипептид, ингибирующий почечную тубулярную реабсорбцию фосфатов и синтез кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D) в почках.

ПТГ способствует поддержанию нормального гомеостаза магния, повышая его реабсорбцию в дистальном канальце и в клетках мозговой части дистального извитого канальца. Стойкий выраженный дефицит магния приводит к развитию гипокальциемии посредством подавления секреции ПТГ и развития резистентности к его эффектам. Гипермагниемия может также подавлять высвобождение ПТГ через активацию CaSR и способствовать гипокальциемии.

Другим важнейшим регулятором фосфорно-кальциевого обмена является кальцитриол. Подобно стероидным гормонам, он связывается с внутриклеточным рецептором клетки-мишени. Образуется комплекс гормон-рецептор, который взаимодействует с хроматином и индуцирует транскрипцию структурных генов, в результате чего синтезируются белки, опосредующие действие кальцитриола. В энтероцитах кальцитриол индуцирует синтез кальций-переносящих белков, обеспечивающих адекватную абсорбцию ионов кальция и фосфатов из полости кишечника. Далее кальцитриол контролирует транспорт ионов кальция из эпителиоцитов в кровь, благодаря чему их концентрация во внеклеточной жидкости поддерживается на уровне, необходимом для минерализации органического матрикса костной ткани. В почках кальцитриол стимулирует реабсорбцию ионов кальция и фосфатов.

Наряду с ПТГ и кальцитриолом в регуляции обмена кальция участвует кальцитонин, синтезируемый парафолликулярными С-клетками щитовидной железы (ЩЖ). Его секреция возрастает при повышении сывороточной концентрации кальция и, наоборот, уменьшается при его снижении. Являясь антагонистом ПТГ, кальцитонин воздействует на скелет, где тормозит костную резорбцию и, как следствие, ингибирует высвобождение кальция. Кроме того, он подавляет канальцевую реабсорбцию ионов кальция в почках, тем самым стимулируя их экскрецию почками с мочой. Основная физиологическая роль кальцитонина заключается в поддержании структуры скелета во время роста, беременности и лактации, когда потребность тканей в кальции резко возрастает [2].

#### 1.2.2. Состояние фосфорно-кальциевого обмена при гипопаратиреозе

При гипопаратиреозе отсутствие или недостаточность ПТГ неизбежно сопровождается развитием гипокальциемии. К основным патогенетическим механизмам относятся: снижение активности остеокластов с уменьшением высвобождения кальция из костей; повышение экскреции кальция с мочой; подавление синтеза кальцитриола в почках и снижение абсорбции кальция из кишечника. Дефицит ПТГ приводит к гиперфосфатемии

как напрямую посредством увеличения почечной тубулярной реабсорбции фосфатов, так и косвенно за счет гипокальциемии. Хроническая гиперфосфатемия у пациентов с гипопаратиреозом, как было показано, ассоциирована с повышением в крови уровня ФРФ23. Основные причины развития гипопаратиреоза представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Этиология гипопаратиреоза [3].

|                                                                                              |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гипопаратиреоз вследствие дефицита ПТГ                                                       | Повреждение ОЦЖ                                                          | Вследствие хирургической операции на органах шеи                                                                                                                                                                               |
|                                                                                              |                                                                          | Вследствие радиотерапии органов шеи или радиоiodтерапии                                                                                                                                                                        |
|                                                                                              |                                                                          | Вследствие аутоиммунного поражения: изолированного или ассоциированного с полигландулярным синдромом (АПС 1 типа) [AIRE]                                                                                                       |
|                                                                                              |                                                                          | Вследствие инфильтрации ОЦЖ опухолью, гранулематозных заболеваний или болезней накопления (болезнь Вильсона, гемохроматоз)                                                                                                     |
|                                                                                              |                                                                          | Вследствие повреждения ОЦЖ при тиреоидите Риделя                                                                                                                                                                               |
|                                                                                              | Генетические заболевания, затрагивающие развитие ОЦЖ и/или продукцию ПТГ | Вследствие наследственного поражения в рамках генетических синдромов, ассоциированных с гипопаратиреозом (такие как ДиДжорджи, CHARGE, Кенни-Каффи, Санъяд-Сакати, HDR и др.) [TBX1, NEBL, GATA3, TBSE, FAM111A, CHD7, SEMA3E] |
|                                                                                              |                                                                          | Вследствие нарушений митохондриального генома                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                              |                                                                          | Вследствие изолированного повреждения генов, ответственных за развитие ОЦЖ [PTH, GCM2, SOX3]                                                                                                                                   |
|                                                                                              | Патологическая секреция ПТГ                                              | При аутосомно-доминантной гипокальциемии тип 1 [CASR] и тип 2 [GNAS11]                                                                                                                                                         |
|                                                                                              |                                                                          | При наличии активирующих анти-CaSR антител                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                              |                                                                          | При хронической гипо- и гипермагниемии                                                                                                                                                                                         |
| Функциональный гипопаратиреоз вследствие периферической резистентности тканей к действию ПТГ | Псевдогипопаратиреоз                                                     | Вследствие генетических дефектов в пост-рецепторном сигналинге [GNAS, STX16, NESP55, PRKAR1A, PDE4D]                                                                                                                           |

### 1.2.3. Послеоперационный гипопаратиреоз

Хирургическое вмешательство на органах шеи - самая распространенная причина развития гипопаратиреоза, обуславливающая около 75% всех случаев данного заболевания. К операциям, ассоциированным с развитием гипопаратиреоза, относят тиреоидэктомию при злокачественном поражении в области головы и шеи (с/без центральной и/или боковой шейной лимфодиссекции), при диффузном токсическом и многоузловом зобе. Послеоперационный гипопаратиреоз может быть обусловлен как непосредственным удалением, так и интраоперационной травмой или нарушением кровоснабжения ОЩЖ. Послеоперационный гипопаратиреоз может возникать после хирургического лечения по поводу первичного гиперпаратиреоза, когда после удаления доминирующей паратиреоидной ткани оставшиеся ОЩЖ не способны восстановить достаточную продукцию ПТГ.

К **дополнительным** факторам риска развития послеоперационного гипопаратиреоза относят [4]:

- женский пол;
- дефицит витамина D;
- беременность и лактацию;
- аутоиммунные заболевания ЩЖ;
- предшествующие шунтирующие операции на желудке (бариатрическая хирургия).

Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз определяется как снижение уровня ПТГ в сочетании с гипокальциемией в течение не более чем 6 месяцев после операции и регистрируется у 25-30% пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию. Стойкая гипокальциемия в сочетании с уровнем ПТГ ниже референсных значений спустя 6 месяцев и более после хирургического лечения свидетельствуют о развитии хронического гипопаратиреоза, составляет около 3% случаев [1,5]. Низкие уровни кальция и недостаток/дефицит витамина D (25(OH)D) перед операцией, низкий показатель ПТГ во время операции, аутотрансплантация ОЩЖ (реимплантирование ткани ОЩЖ в область шеи или предплечья в ходе операции), большая продолжительность операции были определены как независимые предикторы транзиторного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии. К факторам риска хронического гипопаратиреоза также относят: опыт хирурга, отсутствие визуализации более двух ОЩЖ во время операции, уровень кальция

крови менее 1,88 ммоль/л (7,5 мг/дл) при нормальном диапазоне 2,12-2,62 ммоль/л (8,5-10,5 мг/дл) – через 24 часа после операции и необходимость повторного хирургического вмешательства при развитии кровотечения. Риск хронического гипопаратиреоза тесно связан с количеством оставшихся *in situ* функционирующих ОЦЖ во время операции: 16% при сохраненных 1–2 железах, 6% при 3 железах и 2,5% при 4 [6,7]. В редких случаях послеоперационный гипопаратиреоз может развиваться спустя годы после операции. Механизм, лежащий в основе этого явления до конца не изучен, но возможно связан с возрастными изменениями сосудистой стенки артерий, кровоснабжающих остаточную ткань ОЦЖ.

#### 1.2.4. Генетические причины гипопаратиреоза

Генетическая этиология гипопаратиреоза встречается менее чем в 10% случаев [8]. Основную причину гипопаратиреоза представляют собой хромосомные микроделеции и моногенные аномалии [9].

##### 1.2.4.1. Аутоиммунный гипопаратиреоз

Аутоиммунный гипопаратиреоз – вторая по распространенности форма гипопаратиреоза, обусловленная иммуно-опосредованным разрушением клеток ОЦЖ [10]. Он может быть изолированным заболеванием, однако значительно чаще встречается в рамках наследственного аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 1-го типа, также известного как кандидо-эктодермальная дистрофия (Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy – APECED) [11]. АПС 1-го типа – моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*). В основе патогенеза заболевания лежит аутоиммунная деструкция различных эндокринных желез, включая ОЦЖ. Для АПС 1-го типа характерна классическая триада: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность. Заболевание дебютирует, как правило, в детском возрасте. В подавляющем большинстве случаев первым проявлением становится слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, чаще в возрасте около 2-х лет. На фоне слизисто-кожного кандидоза у 84% пациентов появляется гипопаратиреоз, который в 88% случаев дебютирует в возрасте до 10 лет. К другим компонентам синдрома относятся сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, мальабсорбция, целиакия, витилиго, аутоиммунный гепатит, гипогонадизм и другие [12]. Подробная информация представлена в разделе Дополнительной информации.

#### 1.2.4.2. Генетические варианты изолированного гипопаратиреоза

В зависимости от патогенеза заболевания генетические варианты изолированного гипопаратиреоза условно могут быть разделены на три основные группы. В первую группу входят заболевания, характеризующиеся нормальным развитием ОЦЖ, но нарушенной секрецией ПТГ. К данной группе относится аутосомно-доминантная гипокальциемия, в основе которой лежат активирующие точечные мутации гена *CASR*. В настоящее время описано около 40 активирующих мутаций [13]. Активация рецепторного белка приводит к нарушению регуляции секреции ПТГ по принципу обратной связи, когда нормальные или низкие показатели уровня кальция сопровождаются снижением выработки гормона. Для заболевания характерна умеренная гипокальциемия в сочетании со снижением уровня ПТГ, у большинства пациентов наблюдается гипомагниемия. Клиническая картина вариабельна от бессимптомной гипокальциемии до гипокальциемических кризов. Для пациентов с данным заболеванием характерна гиперкальциурия с высоким риском нефролитиаза/нефрокальциноза и нарушения функции почек.

Аномалии развития ОЦЖ относятся ко второй группе заболеваний, возникающих в результате мутации транскрипционных факторов. Дефект гена *GCM2* (glial cell missing 2) лежит в основе нарушения формирования ОЦЖ и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Х-сцепленный рецессивный вариант связывают с делециями и инсерциями на участке Xq27.1. Предположительно, указанные мутации влияют на функцию белка SoX9 – транскрипторного фактора, имеющего значение в развитии ОЦЖ [14].

В третью группу можно включить мутации гена *PTH*, приводящие к нарушению его процессинга и секреции и сопровождающиеся развитием изолированного гипопаратиреоза. Данные мутации встречаются достаточно редко, имеют аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования. Нарушается посттрансляционная обработка молекулы препроПТГ и/или трансляции матричной рибонуклеиновой кислоты [15]. Гомозиготные мутации гена препроПТГ приводят к значимому снижению уровня ПТГ (вплоть до неопределяемых значений) в сочетании с симптоматической гипокальциемией и гиперфосфатемией. Подробная информация представлена в разделе Дополнительной информации.

#### 1.2.4.3. Гипопаратиреоз в составе поликомпонентных генетических заболеваний

Гипопаратиреоз может входить в состав поликомпонентных генетических заболеваний. Синдром ДиДжорджи вызван делецией 22q11, что приводит к врожденной

дисгенезии ОЦЖ и соответственно к гипопаратиреозу. Для данного заболевания также характерна дисморфия, врожденные пороки сердца и тяжелый иммунодефицит. Больные обычно погибают в детском возрасте [16]. Синдром Бараката, или HDR-синдром (hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome) – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное дефектом гена *GATA3*, локализованного в коротком плече 10-й хромосомы (10p15). Ген кодирует белок, отвечающий за развитие ОЦЖ, внутреннего уха, почек. Уровень ПТГ колеблется от нижней границы нормы до неопределяемого [17]. Синдром Кенни–Каффи включает в себя низкорослость, аномалии глаз, остеосклероз. Синдром Саньяд–Сакати, или синдром HRD (hypoparathyroidism retardation dysmorphism) часто рассматривается как вариант синдрома Кенни–Каффи и проявляется гипопаратиреозом, тяжелой задержкой физического и психомоторного развития, микроцефалией, особенностями фенотипа. У пациентов с синдромами Кенни–Каффи 1-го типа (аутосомно-рецессивное наследование) и Саньяд–Сакати выявляют мутации в гене *TBCE* (tubulin-specific chaperone E) [18].

Гипопаратиреоз является компонентом некоторых болезней митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты и особенно характерен для синдрома Кернса–Сейра в сочетании с наружной офтальмоплегией, пигментной дегенерацией сетчатки, миопатией, кардиомиопатией. При синдроме MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) гипопаратиреоз сочетается с митохондриальной энцефалопатией, лактат-ацидозом, инсультоподобными эпизодами. Несмотря на то что при данных заболеваниях гипопаратиреоз, как правило, не выступает основным симптомом, в ряде случаев в дебюте развиваются именно гипокальциемические судороги, что служит поводом для дальнейшего обследования. Подробная информация представлена в разделе Дополнительной информации.

#### 1.2.5. Гипопаратиреоз и гипомагниемия

Снижение концентрации магния в плазме увеличивает реабсорбцию магния в почках, не влияя на абсорбцию кальция в кишечнике. При снижении уровня магния в сыворотке, как и при гипокальциемии, секреция ПТГ должна усиливаться, однако дефицит магния приводит к патологическому снижению уровня ПТГ и развитию резистентности костной ткани и почек к его эффектам [13,19]. Патогенетический механизм развития гипопаратиреоза при гипомагниемии остается не совсем изученным.

Дефицит магния наблюдается вследствие:

- недостаточного поступления с пищей;
- снижения абсорбции в кишечнике (мальабсорбция, синдром короткой кишки, тяжелая и продолжительная рвота, диарея, стеаторея);
- семейная гипомагниемия с вторичной гипокальциемией (мутация *TRPM6*) [20,21];
- аутосомно-доминантная гипокальциемия (активирующая мутация в гене *CASR*) [22];
- семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом (FHHNC) [22–24];
- приема лекарственных препаратов:
  - тиазиды, фуросемид\*\*;
  - ингибиторы протонного насоса;
  - антибиотики;
  - противогрибковые препараты для системного использования (амфотерицин В\*\*);
  - противоопухолевые препараты (цисплатин\*\*, карбоплатин\*\*);
  - иммунодепрессанты (такролимус\*\*, циклоспорин\*\*);
  - моноклональные антитела (цетуксимаб\*\*).

Гипермагниемия также может приводить к нарушению функции ОЦЖ путем подавления секреции ПТГ с развитием гипокальциемии. Гипермагниемия может развиваться при следующих состояниях: хронической болезни почек (ХБП); семейной гипокальциурической гиперкальциемии; избыточном потреблении (парентеральное введение препаратов магния и др.); токолитической терапии при эклампсии.

#### 1.2.6. Другие причины гипопаратиреоза

Некоторые случаи изолированного гипопаратиреоза, при которых не идентифицирована причина, также могут быть следствием аутоиммунного поражения ткани ОЦЖ. Однако это скорее диагноз исключения, для которого не разработано специфических диагностических критериев. В редких случаях причиной гипопаратиреоза могут стать инфильтративные заболевания, такие как саркоидоз, амилоидоз, тиреоидит Риделя и метастатическое поражение ОЦЖ [25–28]. Ткань ОЦЖ относительно не восприимчива к лучевому повреждению, тем не менее в литературе описаны очень редкие

случаи радиационно-индуцированного гипопаратиреоза [29–32]. Отложения минералов в ткани ОЩЖ – например, меди при болезни Вильсона и железа при гемохроматозе – являются редкими причинами развития гипопаратиреоза. Описаны случаи развития гипопаратиреоза вследствие массивных повторяющихся трансфузий у пациентов с талассемией [33–37].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Гипопаратиреоз это редкое заболевание с распространенностью 0,25 на 1000 населения. Имеющиеся данные о распространенности гипопаратиреоза основаны на крупных эпидемиологических исследованиях, проведенных в США, Дании, Норвегии и Италии. Полученные результаты относительно сходны и свидетельствуют о распространенности гипопаратиреоза в диапазоне 23-37 на 100000 населения [8,10,38–40].

Послеоперационный гипопаратиреоз чаще встречается среди женщин, что связано с более частой патологией ЩЖ и, следовательно, тиреоидэктомией [41,42]. Распространённость наследственных форм гипопаратиреоза не различается у мужчин и женщин [39]. В российской популяции крупных эпидемиологических исследований с целью оценки распространенности гипопаратиреоза не проводилось.

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

E20.0 Идиопатический гипопаратиреоз

E20.8 Другие формы гипопаратиреоза

E20.9 Гипопаратиреоз неуточненный

E89.2 Гипопаратиреоз, возникший после медицинских процедур

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

#### **1. Послеоперационный гипопаратиреоз: [43]**

- Транзиторный гипопаратиреоз;
- Хронический (стойкий) гипопаратиреоз.

#### **2. Аутоиммунный гипопаратиреоз\*:**

- Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС 1 типа);
- Аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа (АПС 3 типа);

- Аутоиммунный полигландулярный синдром 4 типа (АПС 4 типа).
- 3. Генетический изолированный гипопаратиреоз:**
  - Аутосомно-доминантная гипокальциемия с гиперкальциурией 1 типа (HYPOC1-ADH1)/синдром Барттера 5 типа;
  - Аутосомно-доминантная гипокальциемия с гиперкальциурией 2 типа (HYPOC1-ADH2);
  - Семейный изолированный гипопаратиреоз (аутосомный, X-связанный).
- 4. Гипопаратиреоз в составе поликомпонентных генетических синдромов:**
  - Синдром ДиДжорджи 1 типа (DGS1);
  - Синдром ДиДжорджи 2 типа (DGS2);
  - CHARGE синдром;
  - HDR синдром;
  - Синдром Кенни-Каффи 1 типа (KCS1);
  - Синдром Кенни-Каффи 2 типа (KCS2);
  - Gracile bone dysplasia (GCLEB);
  - Митохондриальные заболевания.
- 5. Другие формы гипопаратиреоза:**
  - Нарушения обмена магния;
  - Инфильтративные заболевания (гранулематоз, гемохроматоз, метастазирование);
  - Гипопаратиреоз в результате лучевого повреждения ткани ОЩЖ.
- 6. Идиопатический гипопаратиреоз.**
  - \* - случаев развития гипопаратиреоза в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа (АПС 2 типа) не описано.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены наличием гипокальциемии. Недостаток кальция в организме приводит к частичной деполяризации потенциала покоя на мембране нейронов, тем самым увеличивая вероятность запуска потенциала действия [44]. Как следствие повышается нервно-мышечная возбудимость и общая вегетативная реактивность. Усиление чувствительности сенсорного

(чувствительного) нейрона проявляется в виде парестезий в конечностях и в околоротовой области; моторного (двигательного) нейрона – мышечными спазмами, вплоть до тетании; от классического карпопедального спазма до жизнеугрожающего ларингоспазма [45]. Тяжелая гипокальциемия ассоциирована как с локальными, так и генерализованными судорогами тонико-клонического типа.

Степень выраженности симптомов зависит от уровня кальция в сыворотке крови, а также от скорости прогрессирования гипокальциемии. Для хронического течения заболевания характерна адаптация к низким уровням кальция сыворотки крови с отсутствием выраженной клинической картины даже при тяжелой гипокальциемии. Провоцирующими факторами ухудшения состояния в таких случаях могут являться возрастание физической активности, медицинские процедуры, беременность и лактация [1,29].

#### 1.6.1. Острая гипокальциемия (гипокальциемический криз)

Острая гипокальциемия (гипокальциемический криз) - это жизнеугрожающее состояние, которое требует неотложных лечебных мероприятий.

Клинически она проявляется приступами тетании, которым могут предшествовать парестезии лица, кистей и стоп, чувство страха, беспокойство, фибриллярные подергивания отдельных мышц. Чаще всего судороги возникают в мышцах верхних конечностей, реже – в нижних. Вследствие спазма мускулатуры лица возникает сардоническая улыбка, губы приобретают форму «рыбьего рта». При спазме жевательных мышц возникает судорожное сжатие челюстей (тризм). Судороги в мышцах верхних конечностей приводят к характерному положению руки, называемому «рукой акушера»: пальцы сжаты и слегка приведены к ладони, I палец сведен, кисть согнута в лучезапястном суставе. При спазме мускулатуры нижних конечностей бедра и голени вытянуты, стопы повертываются внутрь, туловище выгибается кзади (опистотонус). Вследствие судорожных сокращений межреберных мышц, мышц живота и диафрагмы резко нарушается дыхание. Изменения органов и систем при тетании зависят от преобладания тонуса симпатической или парасимпатической системы. Активация симпатической нервной системы приводит к тахикардии, повышению артериального давления, побледнению кожных покровов вследствие спазма периферических сосудов, а парасимпатической – к брадикардии и гипотензии, рвоте, диарее, полиурии. Спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов и сосудов могут имитировать различные заболевания, включая патологию сердечно-

сосудистой системы (приступы стенокардии, эндартериита, мигрени и т.д.), органов дыхания (например, бронхиальная астма), желудочно-кишечного тракта (холецистит, панкреатит, аппендицит, язва желудка), мочеполовой системы (цистит, нефрит и др.) [46].

#### 1.6.2. Клинические проявления хронического гипопаратиреоза

Клинические проявления хронического гипопаратиреоза различны и затрагивают почти все системы организма (табл.2). Клинические симптомы хронического гипопаратиреоза могут быть ассоциированы как с эпизодами гипо-, так и гиперкальциемии, гиперфосфатемии [29].

**Таблица 2.** Клинические симптомы гипопаратиреоза.

| <b>Системы органов</b>           | <b>Клинические проявления</b>                                                                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Периферическая нервная система   | Парестезии, фибриллярные подергивания, тонические судороги, тетания, карпопедальный спазм, симптомы Хвостека и Труссо   |
| Центральная нервная система      | Невроз, снижение памяти, бессонница, депрессия                                                                          |
| Дыхательная система              | Ларингоспазм и бронхоспазм                                                                                              |
| Желудочно-кишечный тракт         | Дисфагия, рвота, диарея и запоры                                                                                        |
| Сердечно-сосудистая система      | Удлинение интервала Q–T и неспецифические изменения зубца Т, дилатационная гипокальциемическая кардиомиопатия           |
| Почки                            | Нефролитиаз/нефрокальциноз, снижение функции почек                                                                      |
| Скелетно-мышечная система и зубы | Миопатия скелетных мышц, спондилоатропатия, гипоплазия зубной эмали, укорочение корней, гипоплазия или отсутствие зубов |
| Органы зрения                    | Субкапсулярная катаракта, паппилоэдема                                                                                  |
| Кожные покровы                   | Сухость кожи, хрупкость ногтей, онихолизис, пустулезный псориаз                                                         |

#### Центральная нервная система

Кальцификация структур головного мозга у пациентов с гипопаратиреозом может определяться в 52-74% случаев [47,48]. Чаще всего кальцификации визуализируются в базальных ганглиях, среди других локализаций - белое вещество головного мозга, таламус, зубчатое ядро. Хотя точной причины, приводящей к формированию внескелетной кальцификации, не установлено, прогрессирование кальцификации тесно связано с изменениями обмена фосфора (гиперфосфатемией). Клиническая значимость кальцификации центральной нервной системы у пациентов с длительным анамнезом гипопаратиреоза не известна. Прямой связи с симптомами паркинсонизма (неврологические нарушения движения, характеризующиеся тремором, брадикинезией, ригидностью и постуральной нестабильностью) и дистонии (неврологические расстройства

движения, связанные со «скручиванием» или аномальными фиксированными позами) не выявлено и эти нарушения отмечаются гораздо реже, чем, например, изолированная кальцификация базальных ганглиев по результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга [47–49]. Наличие взаимосвязи между объемом и местоположением обызвествлений с неврологическими симптомами противоречиво [50]. Также гипопаратиреоз связан с повышенным риском нейropsychических заболеваний, таких как депрессия или биполярное аффективное расстройство [41].

#### Сердечно-сосудистая система

Гипокальциемия способствует нарушению сердечного ритма. У пациентов с хронической гипокальциемией на электрокардиограмме может выявляться удлинение интервала QT, наряду с изменениями U и T зубцов [51]. Большинство из этих симптомов разрешаются на фоне компенсации заболевания и достижения стойкой нормокальциемии. Застойная сердечная недостаточность, не поддающаяся стандартному медикаментозному лечению (особенно у лиц с исходными заболеваниями сердца), развивается редко и является частично или полностью обратимой после нормализации уровня кальция. Формирующаяся при длительном тяжелом течении гипопаратиреоза гипокальциемическая дилатационная кардиомиопатия, также, как правило, обратима на фоне компенсации заболевания [52].

#### Почки

Традиционное лечение препаратами кальция и препаратами витамина D и его производными способствует повышенной экскреции кальция с мочой из-за отсутствия ПТГ-опосредованной реабсорбции кальция в дистальном канальце нефрона. Гиперкальциурия - фактор риска нефрокальциноза и нефролитиаза, ассоциированных с развитием хронической болезни почек, вплоть до терминальной стадии. Распространенность нефрокальциноза среди больных, получающих стандартную терапию, варьирует в пределах 12-57% [53].

#### Скелетно-мышечная система и зубы

Отсутствие адекватной секреции ПТГ способствует снижению скорости костного обмена, в результате после каждого цикла ремоделирования не происходит оптимального обновления костной ткани. При этом часто при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) отмечается увеличение показателей минеральной

плотности кости (МПК), особенно в участках с преобладанием трабекулярного компонента [54,55].

Патологическое значение нарушенной микроархитектоники костной ткани не до конца понятно, хотя имеются данные об увеличении частоты переломов костей скелета при данной патологии [41,54]. Однако требуются дальнейшие исследования.

Хронический гипопаратиреоз также может быть ассоциирован со спондилоартропатией, характеризующейся оссификацией связок и образованием синдесмофитов [56]. Миопатия скелетных мышц, выявляемая у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, характеризуется повышением уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови и наличием гистологических изменений в биопсийном материале, и по-видимому, относится к проявлениям длительно некомпенсированной тяжелой гипокальциемии [57]. Патология зубов при хроническом гипопаратиреозе включает гипоплазию зубной эмали, укорочение корней, гипоплазию или отсутствие зубов [58,59].

#### Органы зрения

Гипопаратиреоз характеризуется повышенным риском развития субкапсулярной катаракты, распространенность данного осложнения вариабельна и составляет 27-55%. Предполагается, что дополнительными факторами риска данного осложнения являются возраст на момент манифестации и/или длительность заболевания [60–62].

У пациентов с хроническим гипопаратиреозом описаны редкие случаи папиллоэдемы (отека диска зрительного нерва, вызванного повышением внутричерепного давления). Обратимость симптомов отмечалась на фоне коррекции гипокальциемии [63].

#### Кожа и ее производные

При гипопаратиреозе развивается поражение кожи и ее производных, что проявляется в первую очередь сухостью кожи, хрупкостью ногтей, большей их подверженностью к онихолизису (отслаивание ногтя от мягких тканей ложа). Редко в качестве осложнения хронического гипопаратиреоза развивается тяжелый пустулезный псориаз, обусловленный, возможно, участием внутриклеточного кальция в регуляции пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [64,65].

## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза гипопаратиреоза на основании результатов лабораторных исследований: гипокальциемии (низкого уровня альбумин-скорректированного или ионизированного кальция крови) в сочетании со снижением уровня ПТГ (или выявлением неадекватно низкого уровня ПТГ).

- Рекомендуется устанавливать диагноз гипопаратиреоза у пациентов с гипокальциемией (низкого уровня альбумин-скорректированного или ионизированного кальция крови) в сочетании со снижением уровня ПТГ (или выявлением неадекватно низкого уровня ПТГ) [1,29,66–75].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** наиболее распространенным тестом для диагностики гипокальциемии является измерение уровня общего кальция. Корректировка кальция на уровень альбумина крови необходима с целью исключения ложноотрицательных или ложноположительных результатов кальциемии при изменении концентрации плазменных белков.

*Формулы для расчета альбумин-скорректированного кальция:*

- $\text{Общий кальций плазмы (ммоль/л)} = \text{измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л)} + 0.02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)})$
- $\text{Общий кальций плазмы (мг/дл)} = \text{измеренный уровень кальция плазмы (мг/дл)} + 0.8 \times (4 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл)})$
- *Коэффициент пересчёта: [кальций] мг/дл  $\times 0,25 \Rightarrow$  [кальций] ммоль/л*

Возможно также определение уровня ионизированной фракции кальция в сыворотке крови, который в норме находится в референсном диапазоне 1,03-1,29 ммоль/л. С целью подтверждения наличия гипокальциемии при сомнительных результатах (низко нормальном или несколько ниже референсного диапазона уровне кальция крови) рекомендовано двукратное определение уровня кальция (альбумин-скорректированного или ионизированного).

Измерение содержания ПТГ в крови дает существенную информацию, но, в то же время, его результаты должны быть корректно интерпретированы, так как

гипокальциемия может приводить к компенсаторному относительному повышению секреции ПТГ и маскировать истинный гипопаратиреоз. Таким образом, гипокальциемия на фоне нормальной концентрации ПТГ может быть поводом для динамического наблюдения и дообследования пациента.

## **2.1 Жалобы и анамнез**

Самой частой жалобой пациентов с гипопаратиреозом является наличие судорог и/или парестезий в мышцах верхних и нижних конечностей, околоротовой области. Пациенты с длительным анамнезом гипопаратиреоза предъявляют жалобы на «мозговой туман», снижение памяти и концентрации внимания. Основные жалобы пациентов с гипопаратиреозом представлены в табл. 3.

**Таблица 3.** Физические, когнитивные и эмоциональные симптомы гипопаратиреоза [76].

| Симптом                                    | Частота, % |
|--------------------------------------------|------------|
| <i>Физические симптомы</i>                 |            |
| Усталость                                  | 82         |
| Боль в мышцах / мышечные спазмы            | 78         |
| Парестезии                                 | 76         |
| Тетания                                    | 70         |
| Боли в костях и суставах                   | 67         |
| Расстройства кишечника                     | 46         |
| Хрупкость / ломкость ногтей                | 44         |
| Непереносимость жары                       | 44         |
| Головные боли                              | 42         |
| Сухость кожи и ее повышенная травматизация | 40         |
| Зябкость                                   | 37         |
| Выпадение волос                            | 33         |
| Тошнота                                    | 30         |
| Проблемы с зубами                          | 29         |
| Нейропатия                                 | 27         |
| Чувствительность к солнцу                  | 26         |
| Отеки                                      | 23         |
| Проблемы с дыханием                        | 22         |
| Снижение слуха                             | 11         |
| <i>Когнитивные симптомы</i>                |            |
| «Мозговой туман» / умственная летаргия     | 72         |

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| Невозможность концентрировать внимание    | 65 |
| Снижение памяти/забывчивость              | 61 |
| Нарушение сна                             | 57 |
| <i>Эмоциональные симптомы</i>             |    |
| Тревожность/страх/внутреннее беспокойство | 59 |
| Снижение настроения/грусть/депрессия      | 53 |
| Эмоциональная чувствительность            | 47 |
| Социальная изоляция                       | 32 |

- Пациентам с подозрением на наличие гипопаратиреоза рекомендован сбор анамнестических данных о проведенных хирургических вмешательствах на органах шеи, а также о сопутствующей патологии, ассоциированной с фосфорно-кальциевым обменом [1,3,68,77].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** следующие факторы позволяют заподозрить у пациента наличие гипокальциемии и гипопаратиреоза:

- проведение хирургического вмешательства в области шеи;
- наличие парестезий в области лица, верхних и нижних конечностей;
- наличие фибриллярных подергиваний отдельных мышц, судорог в проксимальных мышцах;
- выявление кальцификации головного мозга;
- при нарушениях сердечного ритма.

## **2.2 Физикальное обследование**

- Пациентам с подозрением на наличие гипопаратиреоза для оценки факта проведения хирургического вмешательства на органах шеи рекомендовано проводить осмотр передней поверхности шеи [77].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- У пациентов с подозрением на наличие гипопаратиреоза с целью выявления клинических проявлений гипокальциемии рекомендуется оценка симптомов Хвостека и Труссо [1,78].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *положительный симптом Труссо – появление судорог в кисти («рука акушера») через 1–3 минуты после сдавления плеча манжетой при измерении артериального давления. Данный симптом – высокочувствительный и специфичный признак гипокальциемии – выявляется у 94% пациентов с гипокальциемией и у 1% людей с нормокальциемией. Симптом Хвостека – сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва – менее чувствительный и специфичный признак. Отрицательный симптом Хвостека наблюдается у 30% пациентов, имеющих гипокальциемию, положительный – у 10% людей без данной патологии.*

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

**Диагноз гипопаратиреоза основывается на результатах лабораторного обследования.**

**Критерии установления заболевания или состояния:**

Рекомендуется устанавливать диагноз гипопаратиреоза у пациентов с гипокальциемией (низкого уровня альбумин-скорректированного или ионизированного кальция крови) в сочетании со снижением уровня ПТГ (или выявлением неадекватно низкого уровня ПТГ) [1,29,66–75].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *наиболее распространенным тестом для диагностики гипокальциемии является измерение уровня общего кальция. Корректировка кальция на уровень альбумина крови необходима с целью исключения ложноотрицательных или ложноположительных результатов кальциемии при изменении концентрации плазменных белков.*

*Формулы для расчета альбумин-скорректированного кальция:*

- *Общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 x (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л))*
- *Общий кальций плазмы (мг/дл) = измеренный уровень кальция плазмы (мг/дл) + 0,8 x (4 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл))*
- *Коэффициент пересчёта: [кальций] мг/дл x 0,25 ==> [кальций] ммоль/л*

*Возможно также определение уровня ионизированной фракции кальция в сыворотке крови, который в норме находится в референсном диапазоне 1,03-1,29 ммоль/л. С целью подтверждения наличия гипокальциемии при сомнительных результатах (низко нормальном или несколько ниже референсного диапазона уровне кальция крови) рекомендовано двукратное определение уровня кальция (альбумин-скорректированного или ионизированного).*

*Измерение содержания ПТГ в крови дает существенную информацию, но, в то же время, его результаты должны быть корректно интерпретированы, так как гипокальциемия может приводить к компенсаторному относительному повышению секреции ПТГ и маскировать истинный гипопаратиреоз. Таким образом, гипокальциемия на фоне нормальной концентрации ПТГ может быть поводом для динамического наблюдения и дообследования пациента.*

- Пациентам с подозрением на наличие гипопаратиреоза для исключения вторичных причин гипокальциемии рекомендуется, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови исследование уровня креатина в крови с расчетом СКФ [66–68,79–82].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:**

- *при тяжелой гипомagneмнии снижается секреция ПТГ и повышается резистентность к ПТГ костей и почек;*
- *тяжелый дефицит витамина D может быть ассоциирован с гипокальциемией. Оценка статуса витамина D проводится путем определения 25(ОН)D, что является наиболее доступным и надежным методом лабораторной диагностики. Рекомендуется проверка надежности используемого метода определения 25(ОН)D относительно общепринятых международных стандартов (DEQAS, NIST). Определение уровня активного метаболита 1,25(ОН)<sub>2</sub>D не показано, так как данный метаболит имеет короткий период полувыведения и не отражает статуса витамина D в организме;*
- *при острой гиперфосфатемии фосфор активно связывает кальций, что приводит к его отложению главным образом в костях, а также в других тканях, вызывая гипокальциемию;*

- *гипокальциемия часто наблюдается при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитии ХБП, особенно на стадиях ХБП 4 и 5. Гипокальциемия при ХБП является следствием снижения синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и сопровождается гиперфосфатемией, которая в свою очередь приводит к отложению фосфатов кальция в мягких тканях, тем самым еще более способствуя гипокальциемии.*

- *Расчет СКФ по EPI производится по формуле:  $\text{СКФ} = a \times (\text{креатинин крови (мг/дл)} / b) \times (0.993)^{\text{возраст}}$ . Переменная  $a$  имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: чернокожие: женщины = 166; мужчины = 164; белые/представители других рас: женщины = 144; мужчины = 141. Переменная  $b$  имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: женщины = 0.7; мужчины = 0.9. Переменная  $c$  имеет следующие значения в зависимости от расы и измерения креатинина: женщины: креатинин в крови  $\leq 0.7$  мг/дл = -0.329; креатинин в крови  $> 0.7$  мг/дл = -1.209; мужчины: креатинин в крови  $\leq 0.7$  мг/дл = -0.411; креатинин в крови  $> 0.7$  мг/дл = -1.209. [<https://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009>]*

- Пациентам с послеоперационным гипопаратиреозом рекомендуется устанавливать хроническую форму заболевания при сохранении гипокальциемии и низкого уровня ПТГ спустя более чем 6 месяцев после проведения хирургического вмешательства на области шеи [1,29,67–72,75,78,83].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *около 60–70% случаев послеоперационной гипокальциемии имеют транзиторный характер и разрешаются в течение 4–6 недель после операции (транзиторный гипопаратиреоз). Стойкая гипокальциемия в сочетании с уровнем ПТГ ниже референсных значений спустя 6 месяцев и более после хирургического лечения свидетельствуют о развитии хронического гипопаратиреоза.*

- Пациентам с гипопаратиреозом рекомендован динамический мониторинг показателей крови и мочи для оценки адекватности проводимой терапии [67,68,77].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *динамический мониторинг общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция), фосфора, магния, креатинина с расчетом СКФ в случае компенсации заболевания рекомендовано проводить с частотой 1 раз в 3–6 месяцев.*

*При отсутствии компенсации гипопаратиреоза и/или коррекции доз стандартной терапии рекомендован более частая оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена, до нескольких раз в неделю, для оценки адекватности подобранной терапии.*

*Динамический мониторинг суточной экскреции кальция рекомендовано проводить 1 раз в 6-12 месяцев. В случае выявления гиперкальциурии и/или назначения тиазидов контрольное исследование уровня кальция в суточной моче рекомендовано выполнить через 1,5-2 месяца для оценки адекватности проводимого лечения.*

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

*Рекомендовано проведение комплексного обследования с целью активного выявления осложнений заболевания.*

- Пациентам с гипопаратиреозом рекомендуется ежегодное проведение ультразвукового исследования почек для оценки их структурных изменений [67,68,84–90].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *у пациентов с хроническим гипопаратиреозом на фоне приема терапии препаратами витамина D и его производными и препаратами кальция значительно повышается риск развития нефролитиаза/нефрокальциноза. Регулярное проведение визуализирующих методик способствует раннему выявлению данных осложнений. Использование ультразвукового исследования (УЗИ) более предпочтительно для диагностики медуллярного нефрокальциноза у пациентов с гипопаратиреозом. При сомнительных результатах УЗИ возможно проведение компьютерной томографии (КТ) брюшинного пространства.*

- Пациентам с гипопаратиреозом с подозрением на наличие нефролитиаза рекомендовано использовать компьютерную томографию почек для его верификации [91–93].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *неконтрастная КТ является наиболее точным методом визуализации нефролитиаза благодаря высокой чувствительности, специфичности, точному определению размеров конкрементов и способности к дифференциальной диагностике образований почек.*

- Пациентам с гипопаратиреозом рекомендуется периодический осмотр врача-офтальмолога для своевременной диагностики осложнений со стороны глаз [39,41,61,62,67,68].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** у пациентов с хроническим гипопаратиреозом повышен риск развития катаракты. Продолжительность заболевания, а также отсутствие компенсации гипопаратиреоза рассматриваются в качестве предрасполагающих факторов, однако в настоящий момент отсутствует понимание причинности развития катаракты при гипопаратиреозе. Пациентам с длительным анамнезом гипопаратиреоза (более 3-5 лет) показан периодический осмотр у врача-офтальмолога с целью своевременной диагностики развития катаракты и определения потребности в специализированном ее лечении.

- При наличии неврологической симптоматики пациентам с хроническим гипопаратиреозом рекомендуется проведение компьютерной томографии головного мозга [39,41,48,50,67,68,94,95].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** клинические проявления кальцификации различных отделов центральной нервной системы у пациентов с длительным анамнезом гипопаратиреоза неспецифичны. К наиболее распространенным относятся двигательные нарушения: ригидность мышц, паркинсонизм, гиперкинезы (хорея, тремор, дистония, атетоз, орофациальная дискинезия); когнитивные расстройства; мозжечковые симптомы и нарушения речи. В ряде случаев отмечаются эпилептические приступы, деменция. Нередко наблюдается сочетание различных клинических симптомов. Вопрос о наличии патогенетической взаимосвязи между неврологической симптоматикой и объемом, локализацией обызвествлений остается противоречивым. При возникновении данных симптомов и/или выявлении кальцификации базальных ганглиев по данным КТ головного мозга показана консультация врача-невролога.

- Пациентам с хроническим гипопаратиреозом не рекомендуется регулярное проведение DXA для оценки состояния костной ткани [41,67,68,96–99].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** при гипопаратиреозе костный обмен замедлен, таким образом отсутствуют предпосылки к снижению МПК с течением времени в отсутствие сопутствующих факторов риска, таких как терапия глюкокортикоидами. Для оценки состояния костной ткани пациентам с хроническим гипопаратиреозом желательно проведение комплексного обследования, включающего определение маркеров костного обмена и рентгенографию костей.

**2.5 Иные диагностические исследования**

- Пациентам с гипопаратиреозом неуточненной этиологии может быть рекомендовано расширенное обследование, включающее подробный сбор анамнеза и жалоб пациента, генетическое консультирование и генетическое тестирование при подозрении на наследственный характер патологии [1,11,12,67,68,100–104].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:**

- пациентам с изолированным гипопаратиреозом неясной этиологии, возникшим после первого года жизни, рекомендуется подробный сбор анамнеза и жалоб пациента, исследование гена *AIRE* для исключения АПС I-го типа (исходно оценка мутации *R257X*, как наиболее частой для российской популяции, в случае отрицательного результата — секвенирование гена). Диагноз АПС I типа может быть установлен клинически при наличии у пациента как минимум двух из трех «основных» компонентов заболевания («классическая диада или триада»), а также при наличии одного из них в случае присутствия заболевания у родственника первого порядка. С целью верификации синдрома также может быть использовано определение антител к интерферону I типа, особенно к ИНФ-ω и к ИНФ-α2, предложенных в качестве диагностических критериев заболевания. Определение антител к 21-гидроксилазе полезно для прогнозирования развития надпочечниковой недостаточности. Алгоритм обследования при подозрении на аутоиммунный гипопаратиреоз представлен в разделе Дополнительной информации (Подраздел 7.4).

- гипопаратиреоз не хирургической этиологии может быть вызван рядом различных факторов. Если причина гипопаратиреоза не установлена, рекомендован

подробный сбор анамнеза и жалоб пациента, генетическое тестирование и/или семейный скрининг. Стандартного протокола обследования на сегодняшний день нет. Данная рекомендация особенно важна для молодых пациентов, так как постановка диагноза требуется для планирования беременности и последующего мониторинга за возможным развитием сопутствующих гипопаратиреозу компонентов заболевания (например, патологии слуха и почек при мутации *GATA3*). Генетические формы гипопаратиреоза могут быть как в составе синдромального заболевания, так и изолированной эндокринопатией - как аутосомно-доминантная гипокальциемия. Наследственные формы заболевания представлены в таблице 4. Алгоритм обследования при подозрении на гипопаратиреоз в рамках наследственного синдрома представлен в разделе Дополнительной информации (Подраздел 7.5).

**Таблица 4.** Наследственные формы гипопаратиреоза [70].

| <b>Заболевания</b>                                                   | <b>Наследование</b> | <b>Локализация</b> | <b>Ген</b>               |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|
| <i>Синдромальный гипопаратиреоз</i>                                  |                     |                    |                          |
| Синдром ДиДжорджи 1 типа                                             | AD                  | 22q11.2            | <i>TBX1</i>              |
| Синдром ДиДжорджи 2 типа                                             | AD                  | 10p13–14           | <i>NEBL</i>              |
| CHARGE синдром                                                       | AD                  | 8q12.2             | <i>CHD7</i>              |
| АПС 1 типа                                                           | AR                  | 21q22.3            | <i>AIRE</i>              |
| HDR-синдром                                                          | AD                  | 10p15              | <i>GATA3</i>             |
| Синдром Кернса – Сейра                                               | Митохондр.          | NA                 | Митохонд. ДНК            |
| Синдром MELAS                                                        | Митохондр.          | NA                 | Митохонд. ДНК            |
| Синдром дефицита МТР                                                 | AR                  | 2p23               | <i>HADHB</i>             |
| Синдром Кенни-Каффи 1 типа                                           | AR                  | 1q42.3             | <i>TBCE</i>              |
| Синдром Кенни-Каффи 2 типа                                           | AD                  | 11q12.1            | <i>FAM111A</i>           |
| Синдром Саньяд – Сакати                                              | AR                  | 1q42.3             | <i>TBCE</i>              |
| Дисплазия «тонких» костей                                            | AD                  | 11q12.1            | <i>FAM111A</i>           |
| <i>Аутосомно-доминантная гипокальциемия</i>                          |                     |                    |                          |
| Аутосомно-доминантная гипокальциемия 1 типа и синдром Бартера 5 типа | AD                  | 3q21.1             | <i>CASR</i>              |
| Аутосомно-доминантная гипокальциемия 2 типа                          | AD                  | 19p13.3            | <i>GNA11</i>             |
| <i>Изолированный гипопаратиреоз</i>                                  |                     |                    |                          |
| Аутосомный гипопаратиреоз                                            | AD или AR           | 6p24.2 и 11p15     | <i>GCM2</i> и <i>PTH</i> |
| X-связанный гипопаратиреоз                                           | XR                  | Xq26–27            | <i>SOX3</i> <sup>1</sup> |

AD – аутосомно-доминантный, AR – аутосомно-рецессивный, NA – не известно.

Митохондр. – митохондриальное. МТР – митохондриальный трифункциональный белок.

1 – причинная роль *SOX3* в развитии X-связанного гипопаратиреоза не определена.

**3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

### **3.1 Подраздел 1. Цели лечения и мониторинга гипопаратиреоза**

*Основные цели долгосрочной терапии гипопаратиреоза представлены в таблице 5.*

**Таблица 5.** Основные цели долгосрочной терапии гипопаратиреоза.

| <b>Параметры</b>                                                                 | <b>Цели лечения</b>                                                                                                                                             | <b>Целевой диапазон</b>                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Уровень альбумин-скорректированного кальция крови                                | Поддержание на нижней границе или несколько ниже нижней границы референсного диапазона (2,11-2,65 ммоль/л) у пациентов без клинических симптомов гипокальциемии | 2,1–2,3 ммоль/л                                     |
| Уровень суточной экскреции кальция (исследование уровня кальция в суточной моче) | Поддержание в пределах целевого диапазона                                                                                                                       | Мужчины: <7,5 ммоль/сут<br>Женщины: <6,25 ммоль/сут |
| Уровень фосфора сыворотки крови                                                  | Поддержание в пределах референсного диапазона                                                                                                                   | 0,8–1,4 ммоль/л                                     |
| Уровень магния сыворотки крови                                                   | В пределах референсного диапазона                                                                                                                               | 0,7–1,05 ммоль/л                                    |
| Уровень 25(ОН)витамина D                                                         | Как в общей популяции                                                                                                                                           | 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л)                        |
| Общее самочувствие и качество жизни                                              | Персонализированное лечение                                                                                                                                     |                                                     |
| Информированность /образование                                                   | Информирование пациента о симптомах гипокальциемии и гиперкальциемии, осложнениях заболевания                                                                   |                                                     |

- У пациентов с гипопаратиреозом рекомендуется поддерживать уровень кальция сыворотки крови (альбумин-скорректированный или ионизированный кальций) в пределах нижней границы или чуть ниже референсного диапазона при условии отсутствия симптомов и признаков гипокальциемии с целью профилактики развития осложнений заболевания [67,68,71,105].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** в настоящее время не достигнуто единого консенсуса относительно оптимального уровня кальция сыворотки крови на фоне терапии гипопаратиреоза. Поддержание уровня кальция сыворотки крови на нижней границе

референсного диапазона или несколько ниже продиктовано стремлением к профилактике гиперкальциурии и осложнений со стороны почек. Терапевтические цели – уровень альбумин-скорректированного кальция крови в пределах 2,1-2,3 ммоль/л или ионизированного кальция в пределах 1,05-1,15 ммоль/л – основаны на поддержании физиологических процессов в организме. Некоторые пациенты могут, однако, нуждаться в более высоких уровнях кальция сыворотки крови для устранения симптомов гипокальциемии.

- У пациентов с гипопаратиреозом рекомендовано поддерживать уровень суточной экскреции кальция в пределах пол-специфического целевого диапазона с целью профилактики почечных осложнений [47,67,68,86,105].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** ввиду дефицита ПТГ и отсутствия его эффекта на тубулярную реабсорбцию кальция в почках, для пациентов с гипопаратиреозом характерна гиперкальциурия и как следствие повышение риска нефролитиаза/нефрокальциноза. Данных об ассоциации степени гиперкальциурии с риском развития патологии почек на сегодняшний день недостаточно. Если предположить, что патогенез камнеобразования в почках у пациентов с эу- и гипопаратиреозом и гиперкальциурией аналогичен, то поддержание уровня суточной экскреции кальция в пределах пол-специфического референсного диапазона позволит предотвратить развитие данного осложнения. Целевой диапазон уровня кальция в суточной моче для мужчин составляет до 7,5 ммоль/сут (300 мг/сут), для женщин до 6,25 ммоль/сут (250 мг/сут) или менее 0,1 ммоль/кг/сут (4 мг/кг/сут) для лиц обоего пола. Определение кальция в суточной моче у пациентов с хроническим гипопаратиреозом рекомендовано 1 раз в 6-12 месяцев, а также в случае повышения креатинина и снижения СКФ, выявленных при динамическом контроле.

- У пациентов с гипопаратиреозом рекомендуется поддерживать уровень неорганического фосфора крови в пределах референсного диапазона с целью профилактики внескелетной кальцификации [1,29,47,67,68].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** поддержание уровня фосфора в пределах референсного диапазона необходимо для профилактики внескелетных кальцификаций. Гиперфосфатемия при

*гипопаратиреозе обусловлена как отсутствием фосфатурического действия ПТГ, так и повышенной абсорбцией фосфата из кишечника под влиянием терапии препаратами витамина D и его производными.*

- У пациентов с гипопаратиреозом рекомендуется поддерживать уровень магния в пределах референсного диапазона [67,68,106,107].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *при гипопаратиреозе часто наблюдается снижение уровня магния сыворотки крови. Гипомагниемия сама по себе может быть причиной развития гипокальциемии и функционального гипопаратиреоза, а также препятствовать достижению компенсации заболевания. Причиной гипомагниемии может являться терапия ингибиторами протонной помпы или тиазидными диуретиками. Для нормализации уровня магния сыворотки крови рекомендовано использование препаратов комбинации различных солей магния. Препараты комбинации различных солей магния не всегда хорошо переносятся из-за развития желудочно-кишечных расстройств.*

- У пациентов с гипопаратиреозом рекомендовано поддерживать уровень 25-ОН витамина D в оптимальном диапазоне, как для общей популяции [1,67,68,75,108–112].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:**

- *В настоящее время, в связи с отсутствием сравнительных исследований, ограничены данные о преимуществах использования комбинированной терапии препаратами витамина D и его производными (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) и нативной формы витамина D (колекальциферол\*\*) над монотерапией препаратами витамина D и его производными (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*). Тем не менее, частота госпитализаций с острой гипокальциемией значимо выше на монотерапии препаратами витамина D и его производными (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*), чем на терапии нативными формами витамина D (колекальциферол\*\*) в супрафизиологических дозах. Эти данные могут быть объяснены различными периодами полувыведения препаратов, когда при достижении адекватного уровня 25(ОН)D колебания кальциемии крови менее выражены, чем при использовании короткодействующего препарата витамина D и его производных (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*).*

- Для больных с гипопаратиреозом, также, как и для общей популяции, в большинстве случаев характерно наличие недостатка или дефицита витамина D. В связи с чем для его коррекции целесообразно использование нативных форм витамина D (колекальциферол\*\*).

- Для российской популяции оптимальные уровни 25(OH)D установлены в диапазоне 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л). Уровни 25(OH)D более 100 нг/мл (250 нмоль/л) могут стать причиной токсического воздействия витамина D на организм и не рекомендуются.

- Недостаточность витамина D ассоциирована с нарушением процессов минерализации, ремоделирования костной ткани. Однако функции витамина D не ограничиваются только контролем фосфорно-кальциевого обмена, он также влияет на многие физиологические процессы в организме. Внескелетные («неклассические») эффекты витамина D реализуются за счет наличия во многих клетках его рецепторов витамина D (VDR), кроме того в некоторых тканях присутствует собственная 1 альфа-гидроксилаза для внутриклеточного синтеза активной формы гормона.

- Терапия препаратами витамина D и его производными (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) не оказывает влияния на уровень 25(OH)D сыворотки крови.

- Рекомендуется специальное обучение пациентов с гипопаратиреозом с обсуждением возможных симптомов гипо- и гиперкальциемии и/или осложнений заболевания, а также мер их профилактики для профилактики жизнеугрожающих состояний [67,68].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** рекомендовано динамическое наблюдение и регулярный мониторинг биохимических показателей крови и мочи у пациентов с гипопаратиреозом, однако, несмотря на регулярный контроль и адекватную терапию гипопаратиреоза, риск развития гипокальциемических состояний сохраняется. Таким образом, необходимость оценки пациентом собственного состояния, знание симптомов и проявлений заболевания, коморбидных состояний, признаков передозировки лекарственными средствами является важным аспектом в лечении и достижении долгосрочного контроля над заболеванием. В таблице 6 представлена клиническая симптоматика, о которой следует информировать

пациентов, чтобы они могли самостоятельно заподозрить у себя гипо- или гиперкальциемию на ранней стадии.

**Таблица 6.** Клиническая симптоматика, о которой следует информировать пациентов, чтобы они могли самостоятельно заподозрить у себя гипо- или гиперкальциемию на ранней стадии.

| Органы/системы              | Гипокальциемия                                                                     | Гиперкальциемия                                                                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Центральная нервная система | Депрессия<br>Раздражительность<br>Спутанность сознания и дезориентация<br>Судороги | Слабость<br>Головная боль<br>Сонливость<br>Спутанность сознания и дезориентация<br>Снижение памяти и концентрации внимания |
| Нейро-мышечная система      | Онемения и покалывания (парестезии) в пальцах рук и ног, околоушной области        | Мышечная слабость                                                                                                          |
| Сердечно-сосудистая система | Частый, аритмичный пульс<br>Симптомы сердечной недостаточности                     | Частый, аритмичный пульс<br>Артериальная гипертензия                                                                       |
| Желудочно-кишечный тракт    | Боль в животе                                                                      | Потеря аппетита<br>Тошнота, рвота<br>Боль в животе<br>Запоры                                                               |
| Почки                       |                                                                                    | Полиурия<br>Сухость во рту, жажда                                                                                          |
| Органы дыхания              | Затруднения дыхания<br>Свистящее дыхание<br>Чувство «сдавления» в горле            |                                                                                                                            |

### **3.2 Подраздел 2. Консервативное лечение**

Лекарственные препараты, используемые для лечения гипопаратиреоза представлены в таблице 7.

**Таблица 7.** Лекарственные препараты для лечения гипопаратиреоза.

| Международное непатентованное наименование лекарственного препарата | Средняя суточная доза | Единицы измерения | Кратность приема |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
| Альфакальцидол**                                                    | 1,0-4,0               | мкг               | 1-3 раз/сутки    |
| Кальцитриол**                                                       | 0,25-2,0              | мкг               | 1-3 раз/сутки    |
| Препараты, содержащие кальция карбонат <sup>3</sup>                 | 1000-3000             | мг                | 1-4 раз/сутки    |

|                                     |                      |    |               |
|-------------------------------------|----------------------|----|---------------|
| Колекальциферол**                   | 400-800 <sup>2</sup> | МЕ | 1 раз/сутки   |
| #Гидрохлортиазид**[47,113–115]      | 12,5-100             | мг | 1-2 раз/сутки |
| #Хлорталидон <sup>1</sup> [115,116] | 50-100               | мг | 1 раз/сутки   |
| Комбинации различных солей магния   | 300-400              | мг | 1-3 раз/сутки |

<sup>1</sup> - сульфаниламины, действующие на кортикальный сегмент петли Генле.

<sup>2</sup> - профилактическая доза колекальциферола\*\*, показана при уровне 25(ОН)D>30 нг/мл (75 нмоль/л), в случае дефицита или недостаточности витамина D может потребоваться большая доза препарата.

<sup>3</sup> - в том числе в составе комбинированного препарата «карбонат кальция + колекальциферол\*\*».

\*\* - препарат входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

- Лекарственная терапия рекомендуется всем пациентам с хроническим гипопаратиреозом с симптомами гипокальциемии и уровнем альбумин-скорректированного кальция менее 2,0 ммоль/л или ионизированного кальция сыворотки крови менее 1,0 ммоль/л. В случае бессимптомного течения хронического гипопаратиреоза и уровнем альбумин-скорректированного кальция между 2,0 ммоль/л и нижней границей референсного диапазона рекомендуется пробная терапия с последующей оценкой общего самочувствия [1,29,47,67,68,117].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** лекарственная терапия гипопаратиреоза у пациентов с выраженными симптомами гипокальциемии не вызывает сомнений; однако необходимость лечения бессимптомных пациентов с лабораторно подтвержденной легкой гипокальциемией остается открытым вопросом. Точный уровень кальция крови, при котором должна быть инициирована терапия, не определен. Резкое снижение уровня кальция сыворотки крови может спровоцировать развитие симптомов гипокальциемии даже при сохранении нормокальциемии. С другой стороны, медленно развивающаяся и длительно существующая выраженная гипокальциемия может сопровождаться отсутствием симптомов, что скорее всего связано с адаптацией организма к хроническим

изменениям кальциевого гомеостаза. У пациентов с сохранной функцией ОЦЖ уровень кальция поддерживается в весьма узком референсном диапазоне. Таким образом, пациентам с бессимптомным течением гипопаратиреоза может быть рекомендовано лечение с целью возможного улучшения их состояния. Если никаких улучшений не произошло после 6-12 месяцев терапии, потребность в лечении может быть пересмотрена, особенно если гипокальциемия мягкая.

- Препараты витамина D и его производные (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) в сочетании с препаратами кальция в различных дозах рекомендованы в качестве стандартной терапии гипопаратиреоза [1,29,67,68,77,78,112,118–122].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:**

- Стандартная терапия гипопаратиреоза включает в себя препараты витамина D и его производные (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) и препараты кальция. Кальциемический эффект кальцитриола\*\* превышает таковой у альфакальцидола\*\* примерно вдвое.
- Среднетерапевтические дозы кальцитриола\*\* составляют 0,25-2,0 мкг/сутки, для альфакальцидола\*\* - 1,0-4,0 мкг/сутки.
- Для поддержания уровня кальция крови в пределах целевого уровня рекомендуется титрация доз препаратов витамина D и его производных, разделение суммарной дозы препарата в 2-3 приема. Титрация дозы обычно производится с шагом в 0,5 (или 0,25) мкг для альфакальцидола\*\* и 0,25 мкг для кальцитриола\*\*. Большой шаг изменения доз может потребоваться при выраженных гипо/гиперкальциемии. Рекомендуемый временной интервал для коррекции доз препарата витамина D и его производных (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) составляет 2-3 дня, что обусловлено их фармакокинетикой и как следствие, адекватной оценкой проведенных изменений. При малосимптомном течении и умеренных колебаниях показателей кальциемии лабораторная оценка адекватности скорректированных доз может быть произведена через 7-10 дней. Для оценки клинической эффективности подобранной терапии и достижения стабильных значений кальциемии может потребоваться около 2-3 месяцев, особенно для пациентов с высокой потребностью в препаратах витамина D и его производных.

- *Изолированное назначение солей кальция патогенетически не оправдано и вызывает лишь кратковременное повышение показателей кальциемии сыворотки крови.*
- *Пациентам с гипопаратиреозом рекомендуется использовать диету с высоким потреблением кальцийсодержащих продуктов.*
- *Для лечения гипопаратиреоза используются различные препараты кальция. Как правило применяются препараты, содержащие кальция карбонат (40% элементарного кальция), в том числе в составе комбинированного препарата «кальция карбонат +coleкальциферол» в среднесуточных дозах 1-3 г (могут быть использованы и более высокие дозы). Также могут быть использованы пищевые добавки кальция цитрата (21% элементарного кальция). При назначении необходимо учитывать особенности фармакокинетики различных препаратов: кальция карбонат лучше всасывается в кислой среде желудка, поэтому более предпочтителен прием вместе с пищей; кальция цитрат рекомендован пациентам с ахлоргидрией или получающих лечение ингибиторами протонного насоса.*
- *Высокие дозы препаратов кальция могут снизить потребность в витамине D и его производных и улучшить контроль за поддержанием целевого уровня фосфора сыворотки крови, связывая фосфор в кишечнике.*
- *Для пациентов с хроническим гипопаратиреозом и гиперкальциурией рекомендовано снижение доз препаратов кальция и низко-солевая диета для достижения целевого уровня экскреции кальция [1,29,47,67,68,77,78,86,112–114,116,123–128].*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- *Для пациентов с хроническим гипопаратиреозом и гиперкальциурией рекомендована терапия тиазидами для достижения целевого уровня экскреции кальция [1,29,47,67,68,77,78,86,112–114,116,123–128].*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:**

- *В связи с развитием гиперкальциурии при гипопаратиреозе повышен риск почечных осложнений. Таким образом, уровень суточной экскреции кальция рекомендовано поддерживать в пределах целевого диапазона. Для уменьшения выраженности гиперкальциурии рекомендовано снижение доз препаратов кальция и низко-солевая диета.*

- При отсутствии эффекта от выполнения диетических рекомендаций и от коррекции доз препаратов, рекомендовано использование терапии тиазидами (например, гидрохлоротиазид\*\*). Понижая экскрецию кальция с мочой, тиазиды способствуют увеличению уровня кальция в сыворотке крови, а также снижению потребности в препаратах кальция витамина D и его производных.

- Эффективность использования тиазидов дозозависима, прием должен сочетаться с низко-солевой диетой. Рекомендовано использование тиазидов дважды в день, начальная доза гидрохлоротиазида\*\* может оставлять 25-50 мг в сутки [47,113–115]. Сульфонамиды (хлорталидон) могут использоваться в режиме 1 раз в сутки в связи с их более продолжительным профилем действия [115,116].

- Риск побочных эффектов увеличивается с дозой препаратов, потенциальные побочные эффекты следует тщательно контролировать во время лечения, включая контроль электролитного состава крови и артериального давления.

- Для пациентов с хроническим гипопаратиреозом и гиперфосфатемией рекомендуется низко-фосфатная диета и коррекция доз стандартной терапии с целью достижения нормофосфатемии и профилактики внескелетной кальцификации [67,68,112,129,130].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** высокий уровень фосфора в сыворотке крови повышает риски внескелетной кальцификации, хотя механизм данных изменений не известен. Для коррекции гиперфосфатемии рекомендовано соблюдение диетических рекомендаций по ограничению потребления продуктов, богатых фосфором. Рекомендовано также увеличение дозы препаратов кальция и уменьшение дозы препаратов витамина D и его производных (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) для снижения всасывания фосфора и увеличения его связывания в кишечнике. В случае отсутствия достижения нормофосфатемии на фоне проведенной коррекции возможно временное назначение фосфатбиндеров.

- У пациентов с гипопаратиреозом при выявлении сопутствующего дефицита/недостаточности витамина D для его восполнения рекомендуется назначение препаратов нативной формы витамина D (колекальциферол\*\*) в стандартных дозах, как для общей популяции, несмотря на лечение препаратами

витамина D и его производными (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) [67,68,77,131,132].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** у пациентов с гипопаратиреозом, получающих терапию препаратами витамина D и его производными и препаратами кальция, поддержание целевого уровня 25(OH)D позволяет реализовать внескелетные «неклассические» эффекты витамина D, а также обеспечить более стойкие показатели кальциемии. Терапия препаратами витамина D (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) и его производными не оказывает влияния на уровень 25(OH)D сыворотки крови. Назначение нативной формы витамина D (колекальциферол\*\*) необходимо для восполнения дефицита/недостаточности витамина D при его выявлении. Дозы колекальциферола\*\*, используемые для коррекции дефицита/недостаточности витамина D, а также поддерживающие дозы не отличаются от рекомендованных для общей популяции. Пациентам с гипопаратиреозом рекомендован контроль фосфорно-кальциевого обмена в период назначения насыщающих доз колекальциферола\*\* для своевременного выявления тенденции к гиперкальциемии и коррекции терапии.

- Не рекомендуется использовать рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон для лечения гипопаратиреоза в рутинной клинической практике [68,70].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** нормокальциемия у пациентов с гипопаратиреозом может быть достигнута использованием терапии паратиреоидными гормонами и их аналогами (код АТХ: H05AA). В Российской Федерации зарегистрированным препаратом данной группы является ПТГ (1-34), #Терипаратид\*\*, средняя доза  $37 \pm 2.6$  мкг/сут [133–136]. Терапия #Терипаратидом\*\* сопровождается снижением доз препаратов кальция и препаратов витамина D и его производных (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) и способствует поддержанию уровня кальция сыворотки крови в пределах целевого уровня. Терапия #Терипаратидом\*\* может улучшить показатели суточной экскреции кальция и качество жизни пациентов, а также снизить риски почечных осложнений. Однако на сегодняшний день не накоплено достаточно знаний о долгосрочных результатах использования данного препарата. Таким образом, терапия #Терипаратидом\*\* может быть рекомендована отдельным группам пациентов по показаниям. В Российской Федерации препараты из

группы «Паратиреоидные гормоны и их аналоги (код АТХ: Н05АА)» не зарегистрированы по показанию лечения пациентов с гипопаратиреозом. Подробное описание применения терапии #Терипаратидом\*\* представлено в Дополнительной информации, подраздел 7.3.

### **3.3 Подраздел 3. Хирургическое лечение**

*Хирургических методов лечения данного заболевания не разработано.*

### **3.4 Подраздел 4. Иное лечение**

*Иное лечение не применяется.*

**4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

*Специфическая реабилитация не разработана.*

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

- Пациентам перед планируемым хирургическим вмешательством на области шеи рекомендовано определение уровня 25-ОН витамина D и компенсация его дефицита с целью профилактики развития послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза [73,130,137–144].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** развитие послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза ассоциировано с наличием предоперационного дефицита/недостаточности 25(ОН)D.

- Во избежание повреждения и/или деваскуляризации ОЩЖ не рекомендована обязательная их ревизия во время операции на органах шеи [145–147].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** выполнение визуализации ОЩЖ во время операции связано с рисками повреждения кровоснабжения желез, а также может существенно увеличить длительность оперативного вмешательства, что является независимым фактором риска развития гипопаратиреоза. Для идентификации ОЩЖ, а также для оценки их жизнеспособности во время операции возможно использование флюоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым.

- В первые сутки после хирургического вмешательства в области шеи рекомендуется определение уровней ПТГ и альбумин-скорректированного и/или ионизированного кальция крови для диагностики гипопаратиреоза и определения потребности в назначении препаратов кальция и препаратов витамина D и его производных [73].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *несмотря на то, что в настоящее время не разработаны четкие временные критерии для забора крови на ПТГ и показатели кальция в послеоперационном периоде, проведенные исследования демонстрируют ценность измерения данных параметров в течение первых 24 часов после операции на органах шеи. Уровень ПТГ менее 15 пг/мл в первый день после операции рассматривается как предиктор развития послеоперационного гипопаратиреоза (чувствительность 97,7%, специфичность 82,6%). Послеоперационная оценка лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена – необходимое условие для своевременного назначения препаратов витамина D и его производных и препаратов кальция.*

- Пациентам, перенесшим тотальную тиреоидэктомию, рекомендовано рутинное применение пероральных препаратов кальция в течение первых 2 недель после операции для профилактики острой гипокальциемии [148,149].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *Минимальной рекомендуемая суточная доз пероральных препаратов кальция составляет не менее 3000 мг на срок не менее 2 недель с последующей оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена и определением потребности в продолжении терапии.*

- Пациентам, перенесшим тотальную тиреоидэктомию, с повышенным риском развития послеоперационной гипокальциемии рекомендовано рутинное назначение пероральных препаратов кальция в сочетании с препаратами витамина D и его производными (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) в течение первых 2 недель после операции на органах шеи для профилактики острой гипокальциемии [148–150].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** к независимым предикторам послеоперационной гипокальциемии относят тиреоидэктомию, особенно с центральной и/или боковой лимфодиссекцией, повторную операцию на органах шеи, интраоперационное повреждение ОЩЖ, а также низкий интра- и послеоперационный уровень ПТГ.

Минимальной рекомендуемая суточная доз пероральных препаратов кальция составляет не менее 3000 мг в сочетании с терапией препаратами витамина D и его производных (#кальцитриол\*\* 1 мкг в сутки) на срок не менее 2 недель с последующей оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена и определением потребности в продолжении терапии [148].

- Пациентам в ходе хирургического вмешательства на органах шеи при деваскуляризации ОЩЖ рекомендовано проведение их аутоотрансплантации для профилактики послеоперационного гипопаратиреоза [151,152].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** аутоотрансплантация ОЩЖ, деваскуляризованной в ходе хирургического вмешательства на области шеи, является эффективным методом профилактики послеоперационного гипопаратиреоза. Нормальные ОЩЖ как правило трансплантируются в грудино-ключично-сосцевидную мышцу, тогда как измененные, гиперплазированные железы более предпочтительно трансплантировать в плечелучевую мышцу не доминантного предплечья.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Амбулаторный этап оказания медицинской помощи:

- 1) проведение лабораторного обследования с определением биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена в крови и в моче;
- 2) проведение инструментального обследования - УЗИ почек (по показаниям КТ почек), по показаниям КТ головного мозга;
- 3) консультации смежных специалистов – врача-офтальмолога, врача-уролога (по показаниям), врача-нефролога (по показаниям), врача-кардиолога (по показаниям), врача-невролога (по показаниям);
- 4) коррекция препаратов стандартной терапии гипопаратиреоза для достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) необходимость коррекции препаратов стандартной терапии гипопаратиреоза для достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена;
- 2) невозможность достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена при использовании стандартной терапии гипопаратиреоза.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) острая гипокальциемия;
- 2) развитие жизнеугрожающих осложнений, связанных с острой гипокальциемией (ларинго/бронхоспазм, нарушения ритма сердца, генерализованные судороги);

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- 2) при необходимости перевода больного в другую организацию здравоохранения;
- 3) грубое нарушение госпитального режима;
- 4) по письменному требованию больного либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни больного и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

### **7.1 Лечение острой гипокальциемии**

Для купирования острой гипокальциемии рекомендуется установка центрального венозного катетера, что позволит предотвратить склерозирование периферических вен вследствие инфузии кальция. Предпочтительно использование кальция глюконата\*\*, так как кальция хлорид имеет серьезные осложнения в виде некроза мягких тканей, в случае выхода раствора из сосудистого русла.

Для купирования острой гипокальциемии используется внутривенное введение препаратов кальция в 2 этапа: 1-2 ампулы 10% раствора кальция глюконата\*\*, содержащие 90-180 мг элементарного кальция соответственно, в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида\*\* (NaCl) (или в 5% раствора декстрозы\*\*) в течение 10-20 минут; последующее медленное внутривенное введение кальция глюконата\*\* 100 мл (10 ампул) со скоростью 0,5-1,5 мг/кг/час в 1000 мл 0,9% раствора NaCl\*\* (или 5% раствора декстрозы) в течение, в среднем, 8–10 часов.

В зависимости от ситуации могут быть использованы следующие варианты парентерального введения препаратов кальция:

1. Введение кальция глюконата\*\* внутривенно болюсно в количестве 20-60 мл - быстро без разведения 0,9% раствором NaCl\*\* (или в 5% раствора декстрозы). Метод используется при выраженных симптомах гипокальциемии (пациенты с клинической картиной «страха смерти» или в бессознательном состоянии). Доза вводимого кальция определяется по появлению диспепсических жалоб.

2. Введение половины дозы кальция глюконата\*\* внутривенно болюсно без разведения (40 – 50 мл 10% раствора кальция глюконата\*\*), остальная доза кальция (50 – 60 мл 10% раствора кальция глюконата\*\*) вводится внутривенно медленно в разведенном состоянии (0,9% раствора NaCl\*\* или 5% декстрозы\*\*) со скоростью для инфузоата 0,5 – 1,5 мкг/кг/час. Данный способ введения является самым частым для купирования острой гипокальциемии, позволяющим быстро нормализовать клиническое состояние пациента.

3. Введение всей дозы парентеральных препаратов кальция (80 – 100 мл 10% раствора кальция глюконата\*\*) разведенного в растворе (0,9% NaCl\*\* или 5% декстрозы\*\*). Метод используется преимущественно для поддержания адекватного уровня кальция с целью профилактики развития острой гипокальциемии.

Парентеральное введение препаратов кальция всегда прекращается при появлении диспептических жалоб (тошнота, рвота).

Внутривенное введение кальция требует осторожности у больных с гипокалиемией и у пациентов, принимающих дигоксин\*\*, в связи с повышенным риском аритмий.

Одновременно назначаются пероральные препараты кальция и препараты витамина D и его производных (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*). Цель терапии – купирование симптомов острой гипокальциемии и нормализация показателей общего и ионизированного кальция на нижней границе референсных значений или несколько ниже в отсутствие клинических симптомов гипокальциемии. Для коррекции терапии необходим частый контроль уровня кальция крови (каждые 6–12 часов в начале лечения, после стабилизации состояния пациента – каждые 24 часа).

Стоит отметить, что при наличии у пациента выраженной гипомagneмией показана ее коррекция с использованием как пероральных препаратов (препараты комбинации различных препаратов магния 300-400 мг/сут), так и внутривенных форм – внутривенно струйно 2 грамма магния сульфата\*\* в течение 10-20 минут, внутривенно капельно 25% раствор магния сульфата\*\* 2-4 грамма в 150-200 мл физиологического раствора NaCl\*\*.

Алгоритм купирования острой гипокальциемии:

1) Кальция глюконат\*\* 20-60 мл в/в болюсно, и/или 1-2 ампулы 10% раствора кальция глюконата\*\* (90-180 мг элементарного кальция соответственно) в 50-100 мл 0,9% раствора NaCl\*\* (или 5% водного раствора декстрозы\*\*) в/в в течение 10-20 минут с одновременным назначением препаратов кальция и препаратов витамина D и его производных (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*).

При необходимости может быть продолжена инфузионная терапия кальция глюконатом\*\* по схеме: 10 ампул 10% раствора кальция глюконата\*\* (900 мг элементарного кальция) в 1000 мл 0,9% раствора NaCl\*\* (или 5% раствора декстрозы\*\*) со скоростью 50 мл/час (в среднем в течение 8–10 часов).

2) Препараты витамина D и его производных - Альфакальцидол\*\* в среднем 3-3,5 мкг/сут или Кальцитриол\*\* 1,5-2 мкг/сут перорально. При сохранении гипокальциемии могут быть применены более высокие дозы под контролем кальция крови и мочи.

3) Препараты, содержащие кальция карбонат (в среднем), в том числе в составе комбинированного препарата «карбонат кальция + колекальциферол», 3000 мг по

элементарному кальцию внутрь на 3-6 приемов в сутки во время или сразу после приема пищи.

## **7.2 Ведение беременности при гипопаратиреозе**

Физиологические аспекты регуляции минерального обмена во время беременности

К одному из основных компенсаторных механизмов, обеспечивающих плод достаточным количеством кальция во время беременности, относится усиление его абсорбции в кишечнике матери. В период лактации адекватная концентрация кальция в грудном молоке достигается, в основном, за счет усиления резорбтивных процессов в костной ткани. Эти изменения связаны с увеличением продукции таких ключевых гормонов как кальцитриол и ПТГ-подобный пептид (ПТГпП).

Увеличение синтеза кальцитриола наблюдается с I триместра и к концу беременности его уровень составляет до 2-3 норм. Регуляция метаболизма витамина D у беременной женщины в основном зависит от активности  $1\alpha$ -гидроксилазы почек, находящейся под контролем эстрогенов, пролактина и человеческого плацентарного лактогена. При этом уровень 25(OH)D остается стабильным, несмотря на усиление его конверсии в активную форму. Во многих тканях организма, включая молочные железы, децидуальную оболочку, плаценту и др., увеличивается синтез ПТГпП. Уровень ПТГпП возрастает с 3 по 13 неделю гестации, и более чем втрое превышает показатель до беременности. Именно в эти периоды ПТГпП действует как эндокринный фактор, регулирующий минеральный и костный гомеостаз независимо от ПТГ. ПТГпП так же, как и ПТГ, способен стимулировать резорбцию костной ткани, реабсорбцию кальция в почках, что в комплексе обеспечивает насыщение грудного молока необходимым для новорожденного количеством кальция.

Продукция ПТГ ОЩЖ держится в низко-нормальном диапазоне и может быть даже ниже популяционных референсных показателей в I триместре беременности, что связано с гестационным повышением продукции ПТГпП и кальцитриола, которое фиксируется с 3-ей недели беременности. Таким образом, ПТГ, как регулятор фосфорно-кальциевого обмена, теряет свою доминирующую роль в этот период и только к концу III-го триместра его продукция восстанавливается.

Кальцитонин – гормон-антагонист ПТГ, продуцируемый С-клетками щитовидной железы, а в периоды беременности и лактации – молочными железами и плацентой. Повышение уровня кальцитонина во время беременности и лактации отмечено также у пациенток, ранее перенесших тотальную тиреоидэктомию. Увеличение синтеза этого гормона во время беременности реализуется за счет эффектов эстрогенов (эстрадиола,

эстрогена и эстриола) и направлено на подавление активной деминерализации скелета матери.

Во время беременности и лактации за счет увеличения объема циркулирующей крови и гемодилюции снижается уровень общего кальция сыворотки крови, в то время как уровни альбумин-скорректированного и ионизированного кальция остаются неизменными. Уровень кальция крови плода, как правило, оказывается несколько выше показателей кальциемии у матери.

Рекомендации по ведению беременности у пациентки с хроническим гипопаратиреозом:

- рекомендуется поддержание уровней ионизированного и альбумин-скорректированного кальция крови в пределах ниже-нормального диапазона (для альбумин-скорректированного кальция в пределах 2,1-2,3 ммоль/л, для ионизированного кальция - в пределах 1,1-1,25 ммоль/л) во избежание неблагоприятного воздействия на развитие ОЦЖ плода. Для расчета уровня альбумин-скорректированного кальция применяют формулу: общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) +  $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)})$ );
- в период гестации рекомендуется проводить мониторинг показателей фосфорно-кальциевого обмена с частотой 1 раз в 3-4 недели для профилактики гипо- и гиперкальциемии;
- в случае изменения дозировок препаратов кальция и препаратов витамина D и его производных (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) рекомендуется более частый контроль, в среднем 1 раз в 7-14 дней до достижения целевых показателей кальциемии. Рекомендуемый интервал для оценки проводимой коррекции терапии, основан на том, что период полувыведения кальцитриола\*\* составляет около 4-6 часов, а устойчивая концентрация кальция достигается за период, эквивалентный 5 периодам полураспада кальцитриола\*\*;
- рекомендуется поддерживать уровни фосфора, магния, 25(OH)D и кальция в суточной моче в пределах референсного диапазона;
- рекомендуется прекратить лечение тиазидными диуретиками на период беременности и лактации;

- рекомендуется прекратить лечение препаратами паратиреоидных гормонов и их аналогами на период беременности и лактации;
- рекомендуется обучение пациенток, направленное на повышение информированности о симптоматике гипо- и гиперкальциемии.

### **7.3. Рекомбинантный человеческий ПТГ**

К препаратам из группы «Паратиреоидные гормоны и их аналоги (код АТХ: H05AA) относят на сегодняшний день ПТГ (1-34) (#Терипаратид\*\*).

#Терипаратид\*\* зарегистрирован в России для лечения тяжелого остеопороза, не зарегистрирован в качестве лекарственного средства для лечения гипопаратиреоза как в странах Европы и США, так и в России.

Впервые в качестве патогенетической терапии хронического гипопаратиреоза #Терипаратид\*\* применен в 1996 году в пилотном перекрестном исследовании Winer КК и соавт. По результатам работы в группе #Терипаратида\*\* при подкожном введении 1 раз в сутки удалось значительно снизить дозы препаратов кальция и витамина D, при этом отмечалась стойкая нормокальциемия и нормокальциурия. В последующем рандомизированном исследовании продемонстрировано преимущество двукратных инъекций #Терипаратида\*\* (по  $25 \pm 15$  мкг) в терапии гипопаратиреоза по сравнению с режимом дозирования 1 раз в сутки ( $58 \pm 28$  мкг), что проявлялось более быстрым достижением нормокальциемии при использовании меньшей суточной дозы препарата. Проводились исследования с применением метода постоянной подкожной инфузии #Терипаратида\*\* с применением помпы с достижением нормокальциемии и снижением экскреции кальция с мочой на 59% по сравнению с применением #Терипаратида\*\* в режиме двукратных инъекций в сутки.

В костях #Терипаратид\*\* способствует предотвращению апоптоза, увеличению продолжительности жизни остеобластов при применении в режиме интермиттирующих доз. На фоне данной терапии наблюдается нормализация маркеров костного обмена, а также снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (-1.8%) и бедре (-1.6%) без разницы в предплечье. #Терипаратид\*\* воздействуя на костную ткань, несмотря на снижение МПК, повышает прочность костной ткани, за счет стойкого изменения геометрии коркового слоя кости, а также микроархитектоники трабекулярного вещества кости.

По результатам 3-х летних исследований по оценке эффективности и безопасности использования #Терипаратида\*\* у пациентов с хроническим гипопаратиреозом не выявлено существенных различий по частоте возникновения побочных эффектов с группой на стандартной терапии. В мультицентровых рандомизированных исследованиях с участием как женщин, так и мужчин не было выявлено ни одного случая остеосаркомы,

также не было выявлено увеличения частоты онкологических заболеваний другой локализации у пациентов, получающих #Терипаратид\*\*, по сравнению с группой контроля.

Показаниями к назначению терапии паратиреоидными гормонами и их аналогами по Консенсусу Европейской Ассоциации Эндокринологов являются:

1. отсутствие компенсации кальций-фосфорного обмена с частыми эпизодами гипокальциемии, неустойчивые показатели уровня кальция крови – чередования гипо- и гиперкальциемии при стандартной схеме лечения;
2. высокие дозы препаратов, необходимые для поддержания целевых показателей кальциемии: для препаратов кальция более 2500 мг в сутки, для препаратов витамина D и его производных – альфакальцидол\*\* более 3,0 мкг в сутки, кальцитриол\*\* более 1,5 мкг в сутки;
3. наличие гиперкальциурии, нефрокальциноза, нефролитиаза или снижение СКФ (менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) на стандартной схеме лечения;
4. гиперфосфатемия на стандартной схеме лечения;
5. расстройства желудочно-кишечного тракта или состояние после бариатрической операции, приводящие к синдрому мальабсорбции;
6. снижение качества жизни на фоне стандартной схемы лечения.

#### **7.4. Аутоиммунный гипопаратиреоз**

Аутоиммунный гипопаратиреоз - вторая по распространенности форма гипопаратиреоза, обусловленная иммуно-опосредованным разрушением клеток ОЩЖ. Он может быть изолированным заболеванием, однако значительно чаще встречается в рамках наследственного АПС 1-го типа, также известного как кандидо-эктодермальная дистрофия (Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy – APECED) [10]. Распространенность данного заболевания оценена в 1:100 000 населения в большинстве стран, большая распространенность отмечена в таких странах как Финляндия (1:25000) и Сардиния (1:14000) и среди персидских евреев в Израиле (1:9000) [153].

АПС 1-го типа – моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*). Ген *AIRE* располагается на длинном плече 21-й хромосомы, кодирует ядерный фактор транскрипции и играет одну из ключевых ролей в формировании иммунотолерантности. В основе патогенеза лежит аутоиммунная деструкция различных эндокринных желез [154]. Для АПС 1-го типа характерна классическая триада: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность. Заболевание дебютирует, как правило, в детском возрасте. Более чем у 80% пациентов с АПС 1 типа гипопаратиреоз является единственным эндокринным проявлением заболевания [154].

В подавляющем большинстве случаев первым проявлением становится слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, чаще в возрасте около 2 лет. На фоне слизисто-кожного кандидоза у 84% пациентов появляется гипопаратиреоз, при этом в 88% случаев он дебютирует в возрасте до 10 лет. К другим компонентам синдрома относятся сахарный диабет 1-го типа, тиреоидит Хашимото, целиакия, витилиго, аутоиммунный гепатит, гипогонадизм и другие [12].

Компоненты АПС 1 типа:

- Главные компоненты:
  - о слизисто-кожный кандидоз;
  - о гипопаратиреоз;
  - о первичная надпочечниковая недостаточность.
- Другие возможные проявления:
  - о кератит;
  - о аутоиммунный гепатит;

- о первичная овариальная дисфункция;
- о гипоплазия зубной эмали;
- о энтеропатия с хронической диареей или запорами;
- о фотофобия;
- о периодический жар с сыпью;
- о пневмонит;
- о нефрит;
- о панкреатит;
- о сахарный диабет 1 типа;
- о функциональная аспления;
- о целиакия;
- о тиреоидит;
- о ретинит;
- о аплазия красного ростка костного мозга;
- о полиартрит.

В настоящее время остается неизвестным, что выступает мишенью для аутоиммунного повреждения клеток ОЦЖ. В литературе рассматривается несколько антигенов, аутоантитела к которым могут быть ответственны за развитие гипопаратиреоза. В 1996 году Y. Li и соавт. впервые выявили активирующие антитела к CaSR. В исследование были включены 25 пациентов, среди которых у 17 причиной гипопаратиреоза был АПС 1-го типа, а у 8 человек отмечалось сочетание гипопаратиреоза и аутоиммунного тиреоидита. В результате у 56% пациентов с гипопаратиреозом определялись высокие титры антител к CaSR, тогда как в группе контроля эти антитела не были найдены ни у одного человека [155]. Однако в ряде других работ корреляции между активирующими антителами к CaSR и гипопаратиреозом у пациентов с АПС 1-го типа выявлено не было [156]. Антитела к CaSR, но обладающие блокирующей способностью, также были обнаружены при аутоиммунной гипокальциурической гиперкальциемии [157].

NALP5 – мультипротеиновый комплекс, активирующий внутриклеточные киназы и синтез провоспалительных цитокинов, включает в себя: NACHT (neuronal apoptosis inhibitor protein), C2TA (MHC class 2 transcription activator), HET-E (incompatibility locus protein from *Podospora anserina*) и TP1 (telomerase-associated protein), впервые обнаружен М. Alimohammadi и соавт. в качестве специфического антигена ОЦЖ. Всего было

обследовано 87 пациентов с АПС 1-го типа, из которых у 73 отмечался гипопаратиреоз. Среди пациентов с гипопаратиреозом антитела к NALP5 идентифицированы в 49% наблюдений, у пациентов с АПС 1-го типа без снижения функции ОЩЖ данные антитела не были обнаружены ни у одного пациента [158]. Подобные результаты получены в работе А. Meloni и соавт., в которой антитела к NALP5 выявлены у 64,3% пациентов с гипопаратиреозом и не были обнаружены у пациентов без гипопаратиреоза [159]. Различные формы аутоиммунного гипопаратиреоза представлены в таблице 8.

**Таблица 8.** Аутоиммунные формы гипопаратиреоза.

| Возраст манифестации | Ассоциированные заболевания                                                                                               | Генетика              | Антитела                                                      | Заболевания/синдромы           |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 5-20 лет             | Слизисто-кожный кандидоз и/или болезнь Аддисона                                                                           | Мутации в <i>AIRE</i> | NALP5Abs, IFN $\alpha$ Abs, TPnAbs, AADC, THAbs, ACA, 21-OHAb | АПС 1 типа                     |
| Взрослые             | Аутоиммунные заболевания ЩЖ                                                                                               | HLA (?)               | CaSRAb (?)                                                    | АПС 3 типа                     |
| Взрослые             | Любые другие аутоиммунные заболевания (исключая слизисто-кожный кандидоз, болезнь Аддисона и аутоиммунные заболевания ЩЖ) | HLA (?)               | CaSRAb (?)                                                    | АПС 4 типа                     |
| Взрослые             | Нет                                                                                                                       | HLA (?)               | CaSRAb (?)                                                    | Изолирован. аутоиммунн. ГипоПТ |

Характеристика основных синдромов в рамках которых встречается аутоиммунный гипопаратиреоз представлена в таблице 9.

**Таблица 9.** Классификация и характеристика АПС.

| Характеристика                     | АПС 1                                                                                                           | АПС 2                                                                      | IPeX                                                                  |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Основные проявления                | Болезнь Аддисона, гипопаратиреоз, хронический слизисто-кожный кандидоз                                          | Болезнь Аддисона, аутоиммунные заболевания ЩЖ, сахарный диабет 1 типа      | Аутоиммунная энтеропатия, неонатальный сахарный диабет 1 типа, экзема |
| Другие, ассоциированные проявления | Первичный гипогонадизм, аутоиммунные заболевания ЩЖ, сахарный диабет 1 типа, гастрит, энтерит с мальабсорбцией, | Аутоиммунный гастрит, алопеция, витилиго, целиакия, первичный гипогонадизм | Аутоиммунные заболевания ЩЖ, гемолитическая анемия, тромбоцитопения   |

|                               |                                                                                                                                       |                                                                             |                                                                                    |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | гепатит, панкреатит, пневмонит, нефрит, витилиго, алопеция, дистрофия ногтей, гипоплазия зубной эмали, кератит, ретинит               |                                                                             |                                                                                    |
| Типичный возраст манифестации | Детство, подростковый период                                                                                                          | Подростковый период, взрослый                                               | Младенчество                                                                       |
| Распространенность            | 1:100 000                                                                                                                             | 1:1000                                                                      | 1:1 000 000                                                                        |
| Лечение                       | Заместительная гормональная, противогрибковая, иммуносупрессивная терапия при гепатите, мальабсорбции, нефрите, пневмоните и кератите | Заместительная гормональная терапия                                         | Заместительная гормональная терапия, трансплантация костного мозга                 |
| Осложнения, включая смерть    | Адреналовый и гипокальциемический кризы, рак ротовой полости и пищевода                                                               | Адреналовый криз, осложнения сахарного диабета                              | Инфекции                                                                           |
| Гены и тип наследования       | <i>AIRE</i> , аутосомно-рецессивно или доминантно                                                                                     | Полигенетический: МНС и другие                                              | <i>FOXP3</i> , X-связанный                                                         |
| Иммунный фенотип              | Аутоантитела к интерферону- $\omega$ и интерферону- $\alpha$ (>95%), орган-специфические внутриклеточные белки                        | Аутоантитела к 21-гидроксилазе, GAD65, IA-2, тиротропиновому рецептору, TPO | Аутоантитела к GAD65, лимфоцитоз, эозинофилия, гиперпродукция цитокинов, гипер IgE |

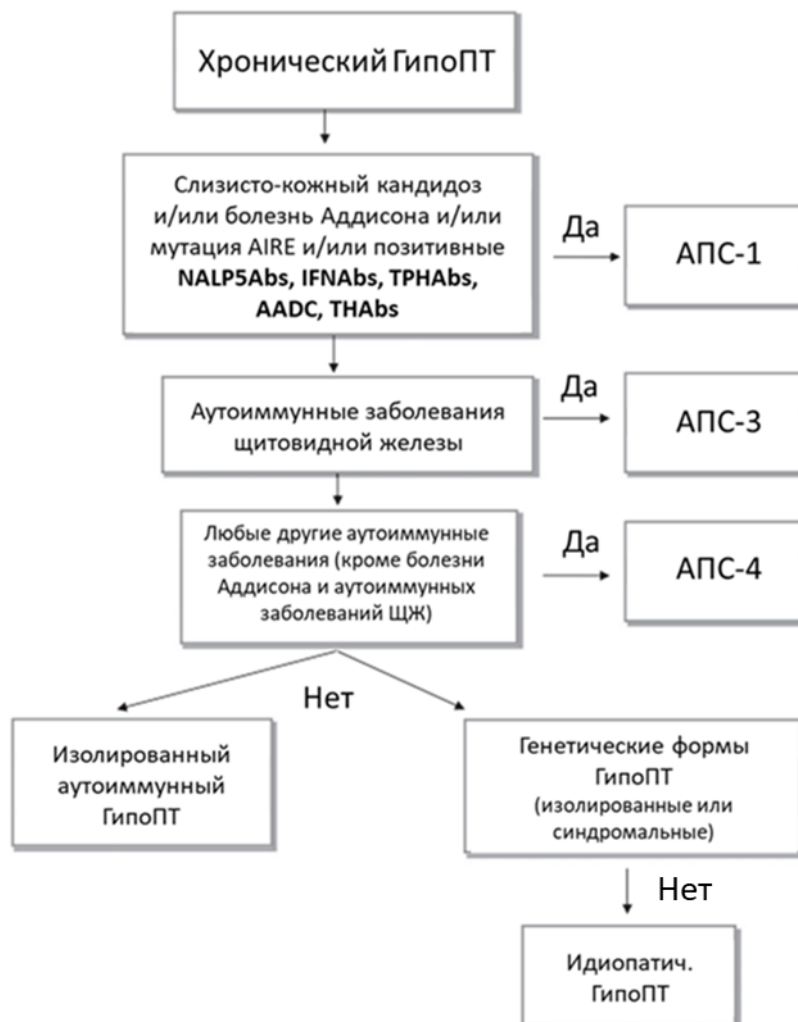
IPEX – X-связанный иммунодисрегуляторная полиэндокринопатия и энтеропатия, МНС – главный комплекс гистосовместимости, GAD65 – glutamic acid decarboxylase 65; IA-2 - islet antigen 2; TPO – тиреоидная пероксидаза.

Интерфероны (ИФН) впервые были открыты в 1957 г. как агенты, защищающие клетки от вирусной инфекции. Выделяют две группы ИФН: к группе ИФН 1-го типа относятся: ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\epsilon$ , ИФН- $\kappa$ , ИФН- $\omega$ , ИФН- $\delta$ , ИФН- $\tau$ , а к ИФН 2-го типа только ИФН- $\gamma$  [160]. При проведении исследования на группах пациентов с генетически подтвержденным диагнозом АПС 1 типа, а также АПС 2 типа и изолированным аутоиммунным поражением органов-мишеней было получено, что у пациентов с АПС 1 типа были выявлены высокие титры антител к большинству подтипов ИФН- $\alpha$ , особенно к ИФН- $\alpha$ 2 и ИФН- $\omega$  (у 100% пациентов). Ни у одного из пациентов с АПС 2-го типа или

изолированными аутоиммунными заболеваниями эти антитела обнаружены не были. Таким образом, антитела к ИНФ- $\omega$  оказались высокоспецифичными для синдрома АПС 1-го типа независимо от спектра манифестировавших компонентов [101].

Присутствие антител к ИФН- $\omega$  является диагностическим критерием АПС 1-го типа. Секвенирование гена *AIRE* по-прежнему остается важным этапом диагностики этого синдрома, поскольку позволяет проводить генетическое консультирование и осуществлять планирование семьи. Алгоритм диагностики различных форм аутоиммунного гипопаратиреоза представлен в блок-схеме 1.

**Блок-схема 1.** Алгоритм диагностики различных форм аутоиммунного гипопаратиреоза.



## **7.5. Гипопаратиреоз в рамках наследственных синдромов**

### **Синдром ДиДжорджи**

Синдром ДиДжорджи является следствием неправильного развития органов-производных третьего и четвертого жаберных карманов. Встречается он у 1 из 4000 – 5000 новорожденных, и в большинстве случаев (70-80%) является следствием гетерозиготной микроделеции в 22q11.21-q11.23 участках. Хотя большинство случаев являются спорадическими, описаны и ядерные семьи с аутосомно-доминантным типом наследования синдрома. Клинически синдром ДиДжорджи проявляется задержкой в развитии, «волчьим небом», аплазией или гипоплазией ОЦЖ и тимуса, пороками сердца и характерным внешним видом (квадратный корень носа). Синдром ДиДжорджи – ведущая причина персистирующей гипокальциемии у новорожденных, при этом проявиться гипопаратиреоз у таких пациентов может как в неонатальном периоде, так и позднее в течение жизни. Среди всех людей с этим заболеванием гипопаратиреоз встречается у 60% пациентов.

### **Синдром HDR (Hypoparathyroidism, Sensorineural Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome)**

Синдром HDR является следствием мутации в гене *GATA3*, локализованного в коротком плече 10 хромосомы (10p14–15). Сам *GATA3* является транскрипционным фактором, экспрессирующимся у позвоночных в почках, ОЦЖ, тимусе, внутреннем ухе, ЦНС. Описаны случаи как аутосомно-доминантного, так и аутосомно-рецессивного наследования синдрома. Основными проявлениями заболевания являются дисплазия почек, глухота и гипопаратиреоз. Также пациенты с HDR-синдромом чаще всего невысокого роста, что может быть связано с дефицитом соматотропного гормона.

### **Синдром Саньяд–Сакати и синдром Кенни-Каффи 1 типа**

Синдром Саньяд–Сакати и синдром Кенни-Каффи 1 типа характеризуются схожими клиническими проявлениями: врожденным гипопаратиреозом, выраженной задержкой роста, отставанием в умственном развитии, микроцефалией и лицевым дисморфизмом. Синдром Саньяд–Сакати чаще всего встречается у людей с арабскими корнями. У пациентов с синдромом Кенни-Каффи, помимо описанных нарушений, также наблюдаются остеосклероз и иммунодефицит. Оба заболевания являются следствием мутации в гене тубулин-специфичного шаперона E (*TBCE*) в локусе, который кодирует белок, отвечающий за связывание тубулина.

### Синдром Кенни-Каффи 2 типа

Синдром Кенни-Каффи 2 типа – генетическое заболевание, поражающее преимущественно скелет, глаза, часто встречаются различные патологии органов головы и шеи. Одним из частых проявлений заболевания (встречается у 30-79% пациентов) является гипопаратиреоз. Заболевание проявляется частыми гипокальциемиями, а его непосредственной причиной являются различные мутации в гене *FAM111A* (family with sequence similarity 111 member A). Наследование синдрома аутосомно-доминантное.

### Изолированный гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз может встречаться изолированно и наследоваться как аутосомно, так и X-сцеплено.

Аутосомно-рецессивный изолированный гипопаратиреоз. На сегодняшний день в литературе имеется описание нескольких семей с аутосомно-рецессивным гипопаратиреозом. Основной причиной этого заболевания является потеря функции гена *GCM2* (glial cells missing), также известного как *GCMB* в локусе 6p23–24. *GCM2* экспрессируется в основном в развивающихся ОЦЖ. Гипопаратиреоз клинически проявляется уже у новорожденных детей по причине агенезии ОЦЖ. Самыми частыми вариантами мутаций *GCM2* являются доминантная ингибирующая или рецессивная инактивирующая. В то же время, гетерозиготные мутации в *GCM2* не приводят к каким-либо нарушениям формирования и функционирования ОЦЖ.

X-сцепленный изолированный гипопаратиреоз. Делеции/инсерции в локусах Xq27.1 and 2p25.3 и возникший вследствие этого X-сцепленный гипопаратиреоз были описаны в двух родственных семьях. У мужчин с этим синдромом с детства возникают гипокальциемические приступы вследствие изолированного дефекта в развитии ОЦЖ.

### Сниженный синтез или секреция ПТГ

#### Аутосомно-доминантная гипокальциемия

Аутосомно-доминантная гипокальциемия (АДГ) 1 типа характеризуется активирующей мутацией в гене *CASR*. CaSR становятся сверхчувствительными к сывороточным концентрациям кальция, а синтез и секреция ПТГ подавляются, несмотря на нормокальциемию. Таким образом, возникает функциональный гипопаратиреоз. АДГ 2 типа возникает при наличии активирующей мутации в гене *GNA11* (guanine nucleotide-binding protein alpha 11). *GNA11* кодирует альфа-субъединицу G-белка G11, который является ключевым медиатором CaSR-опосредованного сигнального пути. Мутация в

*GNA11* приводит к избыточному подавлению секреции ПТГ даже при гипокальциемии. У пациентов с АДГ развивается умеренная гипокальциемия, тяжелая гиперкальциемия может возникнуть в условиях стресса. Почечная реабсорбция кальция при АДГ 1 типа снижена вследствие мутации *CaSR* в почках; у таких пациентов развивается гиперкальциурия. Почечная реабсорбция кальция при АД 2 типа не страдает.

Одним из редких вариантов манифестации АДГ является синдром Барттера с гипокальциемией. Он характеризуется гипокальциемией, гипوماгнемией и гипопаратиреозом, а также признаками дисфункции петли Генле (полиурией, гипокалиемическим алкалозом, повышением концентрации ренина и альдостерона в плазме, низким АД и резистентностью сосудов к ангиотензину II. Причиной развития синдрома является мутация в локусе 3q21.1, отвечающем за *CaSR*.

#### Мутации в гене ПТГ

В литературе описано несколько редких мутаций в гене *PTH*, нарушающих его синтез и секрецию. Например, аутосомно-доминантная мутация в сигнальной последовательности препроПТГ нарушает нормальный процессинг молекулы и, следовательно, образование ПТГ. Также описаны семьи с изолированным гипопаратиреозом, обусловленным аутосомно-рецессивной мутацией в гене *PTH*.

#### Антитела к *CaSR*

При позднем развитии гипопаратиреоза возможной причиной могут являться циркулирующие активирующие антитела к *CaSR*. Эти антитела не приводят к необратимой деструкции ОЩЖ, поэтому существует вероятность спонтанной ремиссии. В литературе описаны как изолированные формы гипопаратиреоза, вызванного антителами к *CaSR*, так и случаи, ассоциированные другими аутоиммунными заболеваниями (тиреоидитом Хашимото, болезнью Аддисона).

#### Синдромы резистентности к ПТГ

Резистентность органов-мишеней к ПТГ, также известная как псевдогипопаратиреоз (псевдоГПТ), является групповым понятием для нескольких гетерогенных заболеваний, характеризующихся нечувствительностью периферических тканей к ПТГ. По данным лабораторных исследований у таких пациентов обращают на себя внимание гипокальциемия, гиперфосфатемия, повышение уровня ПТГ. Ниже приведено описание основных форм псевдоГПТ.

### ПсевдоГПТ 1 типа

ПсевдоГПТ 1 типа является следствием мутации в гене *GNAS1*, кодирующем альфа-субъединицу стимулирующего G-белка, ассоциированного с рецептором ПТГ. Эти мутации приводят к неспособности G-белка активировать аденилатциклазу после связывания ПТГ с его рецептором, что в итоге приводит к невозможности трансдукции сигнала в органах-мишенях. У людей в гипофизе, гонадах и ЩЖ преимущественно экспрессируется материнский аллель этого гена. В связи с этим, клинические проявления заболевания зависят от локализации мутации в материнском или отцовском аллеле. На основании этих различий выделяют несколько подвидов ПсевдоГПТ 1 типа.

ПсевдоГПТ тип 1а. Этот тип псевдоГПТ – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией, приводящей к потере функции *GNAS1*. Передается псевдоГПТ 1а типа по материнской линии. При этой мутации после связывания ПТГ с рецептором активации аденилатциклазы и трансдукции сигнала не происходит. Клинически псевдоГПТ 1а типа чаще всего проявляется комплексом симптомов, известных как наследственная остеодистрофия Олбрайта: низким ростом, ожирением, короткой шеей, округлым лицом, подкожными кальцинатами, укороченными четвертыми и пятыми метакarpальными и метатарзальными костями и отставанием в развитии. Помимо этого, у пациентов с псевдоГПТ 1а типа может наблюдаться резистентность к другим гормонам, эффект, который реализуется через G-белки: гонадотропин-рилизинг гормону, ФСГ, ЛГ и ТТГ. В биохимическом анализе крови обращают на себя внимание гипокальциемия с гиперфосфатемией, развивающиеся в результате резистентности почек к действию ПТГ, и вторичный гиперпаратиреоз. Помимо этого, у пациентов может развиваться фиброзный остеоит, поскольку резистентность к ПТГ не затрагивает скелет.

Псевдо – псевдоГПТ. При наследовании инактивирующей мутации в гене *GNAS1* по отцовской линии также развивается фенотип наследственной остеодистрофии Олбрайта. Однако, при условии наличия нормального материнского аллеля *GNAS1* нечувствительность почек к действию ПТГ не возникает. Сывороточные уровни кальция, фосфора и ПТГ у таких пациентов остаются в пределах нормы. Такое состояние получило название псевдо-псевдоГПТ.

Прогрессирующая костная гетероплазия. Унаследованная по отцовской линии инактивация *GNAS1* также может вызывать прогрессирующую костную гетероплазию. Данное заболевание дебютирует в раннем детстве и характеризуется эктопическим

костеобразованием в дерме, мышцах и соединительной ткани. В клинической картине могут наблюдаться признаки, характерные для наследственной остеодистрофии Олбрайта, не сопровождающиеся изменением концентрации кальция или ПТГ в сыворотке крови.

ПсевдоГПТ типа 1b. ПсевдоГПТ типа 1b – редкое аутосомно-доминантное заболевание, передающееся по материнской линии. Его причиной является мутация, поражающая регуляторные элементы гена *GNAS1*, а не сам ген. В этом случае резистентность к ПТГ, по всей видимости, развивается только в ткани почек, поэтому у таких пациентов наблюдаются гипокальциемия, гиперфосфатемия и вторичный гиперпаратиреоз без каких-либо проявлений наследственной остеодистрофии Олбрайта.

ПсевдоГПТ типа 1с. Это заболевание является следствием мутации, нарушающей связывание G-белка с рецептором ПТГ. Таким образом, G-белок способен активировать аденилатциклазу, но этот процесс не связан с активацией рецептора ПТГ. Фенотипически такие пациенты сходны с больными с псевдоГПТ 1a типа и имеют все признаки, характерные для остеодистрофии Олбрайта.

#### ПсевдоГПТ типа 2

У пациентов с псевдоГПТ 2 типа нет клинических проявлений, характерных для наследственной остеодистрофии Олбрайта. Для них характерны повышение концентрации цАМФ в моче, не сопровождающееся гиперфосфатурией в ответ на введение экзогенного ПТГ.

#### Другие формы резистентности к ПТГ

Резистентность к ПТГ также может быть вызвана рецессивной миссенс-мутацией в последовательности, кодирующей ПТГ (1-84), которая приводит к невозможности связывания гормона с рецептором.

#### Другие причины гипопаратиреоза

#### Митохондриальные заболевания

Гипопаратиреоз является компонентом многих митохондриальных заболеваний, возникающих вследствие делеций в митохондриальной ДНК. Ниже приводится краткое описание некоторых митохондриальных заболеваний, сопровождающихся гипопаратиреозом.

Синдром Кернса-Сейра – митохондриальная цитопатия, характеризующаяся энцефалопатией, офтальмоплегией, пигментным ретинитом и кардиомиопатией.

MELAS синдром – сочетание митохондриальной миопатии, энцефалопатии, лактат-ацидоза и инсультоподобных эпизодов. Возникает вследствие точечной мутации в митохондриальной тРНК и наследуется по материнской линии. Чаще всего манифестирует в детстве, после относительно благополучного периода раннего развития.

Дефицит митохондриального трифункционального белка (MTPDS) – нарушение окисления жирных кислот, манифестирующее неклеточной гипогликемией и сопровождающееся кардиомиопатией, дисфункцией печени, скелетной миопатией и задержками в развитии. В некоторых случаях у матерей детей с MTPDS в ходе беременности отмечался эпизод острого печеночного повреждения [43,70].

Данные об основных причинах наследственного гипопаратиреоза, ключевых клинических проявлений и лабораторных изменениях представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Основные причины наследственного гипопаратиреоза [68].

| <b>Заболевание</b>                                              | <b>Клинические и лабораторные данные, позволяющие заподозрить заболевание</b>                                                                           | <b>Молекулярный субстрат заболевания</b>                         | <b>Необходимые генетические и иные исследования</b>                             |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Аутосомно-доминантный гипопаратиреоз 1 и 2 типов                | Чаще асимптомный, реже – с умеренной гипокальциемией, возможна гиперкальциурия                                                                          | Активирующая мутация <i>CASR</i> (1 тип) или <i>Ga11</i> (2 тип) | Секвенирование <i>CASR</i> или <i>GNA11</i> (11 субъединица белка <i>Ga11</i> ) |
| Аутосомно-доминантный гипопаратиреоз с синдромом Бартера 5 типа | Гипокальциемия, гипомагниемия, гипокалиемия, алкалоз, гиперкальциурия, гипокалиемия и гипонатриемия, обезвоживание в зависимости от тяжести заболевания | <i>CaSR</i>                                                      | Секвенирование <i>CASR</i>                                                      |
| Изолированный гипопаратиреоз                                    | Преобладают клинические и лабораторные симптомы гипопаратиреоза                                                                                         |                                                                  | <i>PTH</i> , <i>GCM2</i> секвенирование в зависимости от клинической картины    |
| Аутосомно-рецессивный                                           |                                                                                                                                                         | <i>PTH</i> или <i>GCM2</i>                                       |                                                                                 |

|                                                        |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                      |                                                                       |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Аутосомно-доминантный                                  |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ПТГ или GCM2                                                         |                                                                       |
| Х-связанный рецессивный                                |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Локус SOX3 (у мужчин)                                                |                                                                       |
| HDR-синдром (гипопаратиреоз, глухота, дисплазия почек) |                                                         | Сенсоневральная тугоухость, анатомические особенности развития почек и нарушения их функционирования, аутосомно-доминантный тип наследования                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ген <i>GATA3</i>                                                     | Секвенирование гена <i>GATA3</i> , слуховые тесты, визуализация почек |
| Синдром ДиДжорджи                                      |                                                         | Аномалии сердечно-сосудистой системы, в т.ч. тетрада Фалло, дефекты межжелудочковой перегородки, truncus arteriosus, патологии дуги аорты (встречаются у ~80%); иммунодефицит (частые инфекционные заболевания, а- или гипоплазия тимуса, Т-клеточная лимфопения), гипопаратиреоз, аномалии строения глотки и гортани, волчья пасть, поведенческие и психиатрические нарушения, офтальмологические нарушения, потеря слуха | Различные дефекты, в т.ч. делеции и микроделеции в 22q11.2 хромосоме |                                                                       |
| Синдром Кенни-Каффи                                    |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                      |                                                                       |
|                                                        | Тип 1 или синдром Саньяд–Сакати (аутосомно-рецессивный) | Низкий рост, задержка роста, маленький размер кистей и стоп, кортикальное истощение и медуллярный стеноз трубчатых костей, отложенное закрытие родничков, дисморфизм лица, аномалии глаз, гипопаратиреоз                                                                                                                                                                                                                   | Ген <i>TCBE</i>                                                      | Секвенирование гена <i>TCBE</i>                                       |
|                                                        | Тип 2 (аутосомно-                                       | Дисплазия костей, низкий рост, кортикальное истончение и                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ген <i>FAM111A</i>                                                   | Секвенирование гена <i>FAM111A</i>                                    |

|                                                                        |                             |                                                                                                                                                           |                                            |                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | доминантн<br>ый)            | медуллярный стеноз<br>трубчатых костей,<br>отложенное закрытие<br>родничков, дисморфизм<br>лица, аномалии глаз,<br>гипопаратиреоз                         |                                            |                                                                                                                |
| Гипопаратиреоз,<br>ассоциированный с<br>митохондриальными<br>болезнями |                             |                                                                                                                                                           | Мутации в<br>митохондриальном<br>геноме    | Секвенирова<br>ние<br>митохондриа<br>льной ДНК                                                                 |
|                                                                        | Синдром<br>Кернса-<br>Сейра | Офтальмоплегия,<br>нарушения пигментации<br>сетчатки и<br>внутрисердечной<br>проводимости,<br>проксимальная и<br>бульбарная слабость,<br>возможна атаксия | Крупная делеция<br>митохондриальной<br>ДНК | Специальны<br>е<br>клинические<br>обследовани<br>я, в<br>зависимости<br>от<br>поражения<br>органов и<br>систем |
|                                                                        | Синдром<br>MELAS            | Энцефаломиопатия,<br>лактат-ацидоз,<br>инсультopodobные<br>эпизоды,<br>офтальмоплегия, диабет,<br>потеря слуха, мигрени и<br>конitivные нарушения         | Мутация в<br>митохондриальном<br>гене тРНК |                                                                                                                |
|                                                                        | Синдром<br>MTPDS            | Нарушения в окислении<br>жирных кислот,<br>ассоциированные с<br>нейропатией,<br>ретинопатией и<br>ожирением печени                                        | Мутации в<br>митохондриальном<br>геноме    |                                                                                                                |

GNA11 - G protein alpha subunit 11, GATA3 - GATA-binding protein 3, FAM111A - family with sequence similarity 111 member A, GCMB - glial cell missing gene, HRD – hypoparathyroidism retardation dismorphism, SOX3 - sry-related HMG box, GNA11 - G protein subunit alpha 11, TBCE - tubulin folding cofactor E, MTPDS - mitochondrial trifunctional protein deficiency

### Критерии оценки качества медицинской помощи

| №  | Критерии качества                                                                                                                                                          | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. | Выполнено исследование уровней паратиреоидного гормона, общего кальция и альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного уровня кальция крови)                           | 2                                   | В                                   |
| 2. | Выполнено измерение уровня креатинина (с расчетом СКФ по EPI), общего магния, неорганического фосфора, 25-ОН витамина D крови                                              | 3                                   | В                                   |
| 3. | Выполнено исследование уровня кальция в суточной моче                                                                                                                      | 3                                   | В                                   |
| 4. | Выполнено ультразвуковое исследование почек                                                                                                                                | 2                                   | В                                   |
| 5. | Проведен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога в случае отсутствия консультации на догоспитальном этапе для своевременной диагностики осложнений со стороны глаз | 5                                   | С                                   |
| 6. | Выполнена компьютерная томография головного мозга при наличии у пациента неврологической симптоматики и отсутствии выполнения таковой на догоспитальном этапе              | 4                                   | С                                   |
| 7. | Выполнен сбор анамнеза и жалоб, генетическое тестирование и/или семейный скрининг при подозрении на наследственный характер патологии                                      | 4                                   | С                                   |
| 8. | Достигнуты целевые показатели альбумин-скорректированного кальция и неорганического фосфора сыворотки крови                                                                | 5                                   | С                                   |
| 9. | Достигнуты целевые показатели общего магния сыворотки крови                                                                                                                | 4                                   | С                                   |

| <b>№</b> | <b>Критерии качества</b>                                                    | <b>Уровень<br/>достоверности<br/>доказательств</b> | <b>Уровень<br/>убедительности<br/>рекомендаций</b> |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 10.      | Достигнуты целевые показатели кальция в суточной моче                       | 4                                                  | C                                                  |
| 11.      | Проведено обучение пациента распознаванию симптомов гипо- и гиперкальциемии | 5                                                  | C                                                  |

### Список литературы

1. Bilezikian J.P. et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. // J. bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26, № 10. P. 2317–2337.
2. Мирная С.С. et al. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза. 2010. P. 32–36.
3. Maeda S.S. et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism // Arch. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 62, № 1. P. 106–124.
4. Stack B.C. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism - Definitions and Management // Endocr. Pract. 2015. Vol. 21, № 6. P. 674–685.
5. Lorente-Poch L. et al. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy // Gland Surg. 2015. Vol. 4, № 1. P. 82–90.
6. Grodski S., Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia // World J. Surg. 2008. Vol. 32, № 7. P. 1367–1373.
7. Lorente-Poch L. et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy // Br. J. Surg. 2015. Vol. 102, № 4.
8. Clarke B.L. et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, № 6. P. 2284–2299.
9. Kim J.H. et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2015. Vol. 83, № 6. P. 790–796.
10. Powers J. et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States Using a large claims database // J. Bone Miner. Res. 2013. Vol. 28, № 12. P. 2570–2576.
11. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13, № 2. P. 85–89.
12. Orlova E.M. et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: Clinical variants and autoimmune regulator mutations // Horm. Res. Paediatr. 2010. Vol. 73, № 6. P. 449–457.
13. Brown E.M. et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor

- from bovine parathyroid. // *Nature. England*, 1993. Vol. 366, № 6455. P. 575–580.
14. Grigorieva I. V., Thakker R. V. Transcription factors in parathyroid development: Lessons from hypoparathyroid disorders // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011. Vol. 1237, № 1. P. 24–38.
  15. Veronese F.M. et al. A comparison of three fluorophores (ThT, ANS, bis-ANS) for the detection of amyloid fibers and prefibrillar oligomeric assemblies // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015. Vol. 22, № 4. P. 244–258.
  16. Goldmuntz E. DiGeorge syndrome: New insights // *Clin. Perinatol.* 2005. Vol. 32, № 4. P. 963–978.
  17. Hannah M. Genetic developments in hypoparathyroidism For personal use only . Reproduce with permission from The Lancet Publishing Group . 2001. Vol. 357. P. 974–976.
  18. S.A. S. et al. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features // *Arch. Dis. Child.* 1991. Vol. 66, № 2. P. 193–196.
  19. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 10, № 7. P. 1257–1272.
  20. Schlingmann K.P. et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TPRM6, a new member of the TPRM gene family // *Nat. Genet.* 2002. Vol. 31, № 2. P. 166–170.
  21. Walder R.Y. et al. Mutation of TPRM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia // *Nat. Genet.* 2002. Vol. 31, № 2. P. 171–174.
  22. Pearce S.H.S. et al. A Familial Syndrome of Hypocalcemia with Hypercalciuria Due to Mutations in the Calcium-Sensing Receptor // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 335, № 15. P. 1115–1122.
  23. Weber S. et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis // *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2001. Vol. 12, № 9. P. 1872–1881.
  24. Konrad M. et al. CLDN16 Genotype Predicts Renal Decline in Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 19, № 1. P. 171–181.
  25. Saeed A. et al. Sarcoidosis presenting with severe hypocalcaemia // *Ir. J. Med. Sci.* 2011. Vol. 180, № 2. P. 575–577.
  26. Anderson T.J., Ewen S.W.B. Amyloid in normal and pathological parathyroid glands // *J. Clin. Pathol.* 1974. Vol. 27, № 8. P. 656–663.

27. T. Y. et al. Clinical case seminar: Riedel's thyroiditis - Report of a case complicated by spontaneous hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve injury, and Horner's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, № 8. P. 3543–3547.
28. Horwitz C.A., Myers W.P.L., Foote F.W. Secondary malignant tumors of the parathyroid glands. Report of two cases with associated hypoparathyroidism // Am. J. Med. 1972. Vol. 52, № 6. P. 797–808.
29. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. // N. Engl. J. Med. United States, 2008. Vol. 359, № 4. P. 391–403.
30. Glazebrook G.A. Effect of decicurie doses of radioactive iodine 131 on parathyroid function // Am. J. Surg. 1987. Vol. 154, № 4. P. 368–373.
31. Winslow C.P., Meyers A.D. Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy // Am. J. Otolaryngol. - Head Neck Med. Surg. 1998. Vol. 19, № 6. P. 401–403.
32. Guven A. et al. Parathyroid changes after high dose radioactive iodine in patients with thyroid cancer // Ann. Nucl. Med. 2009. Vol. 23, № 5. P. 437–441.
33. Carpenter T.O., Carnes D.L., Anast C.S. Hypoparathyroidism in Wilson's Disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 309, № 15. P. 873–877.
34. Joshi P., Lele V., Kapoor J. Dual ectopic thyroid - noninvasive diagnosis on radionuclide thyroid scan with SPECT/CT correlation: A case report and brief review of literature // Indian J. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 17, № 2. P. 359.
35. Belhoul K.M. et al. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with  $\beta$  thalassemia major // Ann. Hematol. 2012. Vol. 91, № 7. P. 1107–1114.
36. Angelopoulos N.G. et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with  $\beta$ -thalassemia // J. Bone Miner. Metab. 2006. Vol. 24, № 2. P. 138–145.
37. Aleem A. et al. Hypocalcemia due to hypoparathyroidism in  $\beta$ -thalassemia major patients // Ann. Saudi Med. 2000. Vol. 20, № 5–6. P. 364–366.
38. Astor M.C. et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, № 8. P. 3045–3053.
39. Underbjerg L. et al. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study // J. Bone Miner. Res. 2015. Vol. 30, № 9. P. 1738–1744.
40. Rosato L. et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. // World J. Surg. 2004. Vol. 28, № 3. P. 271–276.
41. Underbjerg L. et al. Postsurgical hypoparathyroidism-Risk of fractures, Psychiatric

- Diseases, Cancer, Cataract, and Infections // *J. Bone Miner. Res.* 2014. Vol. 29, № S1. P. 2504–2510.
42. Davies L., Welch H.G. Current thyroid cancer trends in the United States // *JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 2014. Vol. 140, № 4. P. 317–322.
  43. Cianferotti L. Classification of Hypoparathyroid Disorders // *Front. Horm. Res.* 2018. Vol. 51. P. 127–138.
  44. FRANKENHAEUSER B., HODGKIN A.L. The action of calcium on the electrical properties of squid axons. // *J. Physiol.* 1957. Vol. 137, № 2. P. 218–244.
  45. Chou C.T., Siegel B., Mehta D. Stridor and apnea as the initial presentation of primary hypoparathyroidism // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* Elsevier Ireland Ltd, 2016. Vol. 80. P. 30–32.
  46. Fong J., Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. // *Can. Fam. Physician.* 2012. Vol. 58, № 2. P. 158–162.
  47. Mitchell D.M. et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, № 12. P. 4507–4514.
  48. Goswami R. et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012. Vol. 77, № 2. P. 200–206.
  49. ABE S. et al. A Rare Case of Idiopathic Hypoparathyroidism with Varied Neurological Manifestations. // *Intern. Med.* 2008. Vol. 35, № 2. P. 129–134.
  50. Aggarwal S. et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 168, № 6. P. 895–903.
  51. Vered I. et al. Normal left ventricular performance documented by doppler echocardiography in patients with long-standing hypocalcemia // *Am. J. Med.* 1989. Vol. 86, № 4 C. P. 413–416.
  52. Newman D.B. et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: A systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Heart Fail. Rev.* 2014. Vol. 19, № 2. P. 199–205.
  53. Levy I. et al. The impact of hypoparathyroidism treatment on the kidney in children: Long-term retrospective follow-up study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, № 11. P. 4106–4113.

54. M.L. M. et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density // BMC Endocr. Disord. 2013. Vol. 13. P. 1.
55. Chawla H. et al. Vertebral Fractures and Bone Mineral Density in Patients With Idiopathic Hypoparathyroidism on Long-Term Follow-Up // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 102, № 1. P. 251–258.
56. Jakkani R.K., Sureka J., Mathew J. Spondyloarthropathy occurring in long-standing idiopathic hypoparathyroidism // Radiol. Case Reports. The Authors., 2015. Vol. 6, № 4. P. 545.
57. Dai C.L. et al. Elevated muscle enzymes and muscle biopsy in idiopathic hypoparathyroidism patients // J. Endocrinol. Invest. 2012. Vol. 35, № 3. P. 286–289.
58. Jensen S.B.O.R.G.L.U.M., Illum F., Dupont E. Nature and frequency of dental changes in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism.
59. Srirangarajan S. et al. Dental manifestation of primary idiopathic hypoparathyroidism // J. Indian Soc. Periodontol. 2014. Vol. 18, № 4. P. 524–526.
60. STEINBERG H., WALDRON B.R. Idiopathic hypoparathyroidism; an analysis of fifty-two cases, including the report of a new case. // Medicine (Baltimore). United States, 1952. Vol. 31, № 2. P. 133–154.
61. Arlt W. et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D // Eur. J. Endocrinol. 2002. Vol. 146, № 2. P. 215–222.
62. Saha S. et al. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status // J. Bone Miner. Metab. Springer Japan, 2017. Vol. 35, № 4. P. 405–411.
63. Ayuk J. et al. Case report A blind panic // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 1262.
64. Das K. et al. Mucocutaneous manifestations of acquired hypoparathyroidism: An observational study // Indian J. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 16, № 5. P. 819.
65. Margarida C., Cruz S. A Case of Acute Generalized Pustular Psoriasis of von Zumbusch Triggered by Hypocalcemia. 2015. Vol. 000. P. 345–351.
66. Hannan F.M., Thakker R. V. Investigating hypocalcaemia // BMJ. 2013. Vol. 346, № 7911. P. 1–4.
67. Bollerslev J. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of

- chronic hypoparathyroidism in adults // Eur. J. Endocrinol. Bristol, UK: Bioscientifica Ltd, 2015. Vol. 173, № 2.
68. Khan A.A. et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: A Canadian and international consensus // Eur. J. Endocrinol. 2019. Vol. 180, № 3. P. P1–P22.
  69. Shoback D.M. et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, № 6. P. 2300–2312.
  70. Vokes T. et al. Hypoparathyroidism // Prim. Metab. Bone Dis. Disord. Miner. Metab. 2018. Vol. 51. P. 654–660.
  71. Meola A. et al. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism // J. Endocrinol. Invest. Springer International Publishing, 2018. Vol. 41, № 10. P. 1221–1226.
  72. Asari R. et al. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. 2015. Vol. 143, № 2. P. 132–137.
  73. Edafe O. et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia // Br. J. Surg. 2014. Vol. 101, № 4. P. 307–320.
  74. Selberherr A. et al. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: Efficient and cost-effective diagnosis and treatment // Surg. (United States). Elsevier Inc., 2015. Vol. 157, № 2. P. 349–353.
  75. Abbas A. Diagnosis and management of hypocalcaemia in adults // Endocrinol. Diabetes Case Stud. Quest. Comment. 2015. P. 133–140.
  76. Hadker N. et al. Understanding the Burden of Illness Associated with Hypoparathyroidism Reported Among Patients in the Paradox Study // Endocr. Pract. 2014. Vol. 20, № 7. P. 671–679.
  77. Brandi M.L. et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, № 6. P. 2273–2283.
  78. Maeda. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism HYPOCALCEMIA: CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. 2006. Vol. 50.
  79. Webster A.C. et al. Chronic Kidney Disease // Lancet. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 389, № 10075. P. 1238–1252.
  80. Broughton P.M. et al. Diurnal variations in serum biochemical and haematological measurements. // J. Clin. Pathol. 2007. Vol. 42, № 2. P. 172–179.
  81. Agus Z. DISEASE OF THE MONTH: Hypomagnesemia. 1999. № 151. P. 1616–1622.

82. Pearce S.H.S., Cheetham T.D. Diagnosis and management of vitamin D deficiency // *BMJ*. 2010. Vol. 340, № 7738. P. 142–147.
83. Kihara M. et al. Recovery of Parathyroid Function After Total Thyroidectomy // *Surg. Today*. 2003. Vol. 30, № 4. P. 0333–0338.
84. Boyce A.M. et al. Ultrasound is Superior to Computed Tomography for Assessment of Medullary Nephrocalcinosis in. 2013. Vol. 98, № March. P. 989–994.
85. Colombo G., Solbiati M. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis // *Intern. Emerg. Med*. 2015. Vol. 10, № 4. P. 515–516.
86. Underbjerg L. et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study // *J. Bone Miner. Res*. 2013. Vol. 28, № 11. P. 2277–2285.
87. Sorensen M.D. et al. In-Office Ultrasound Facilitates Timely Clinical Care at a Multidisciplinary Kidney Stone Center. // *Urol. Pract*. 2020. Vol. 7, № 3. P. 167–173.
88. Sternberg K.M., Littenberg B. Trends in Imaging Use for the Evaluation and Followup of Kidney Stone Disease: A Single Center Experience. // *J. Urol. United States*, 2017. Vol. 198, № 2. P. 383–388.
89. Valencia V. et al. Study of Tomography Of Nephrolithiasis Evaluation (STONE): methodology, approach and rationale. // *Contemp. Clin. Trials. United States*, 2014. Vol. 38, № 1. P. 92–101.
90. Brisbane W., Bailey M.R., Sorensen M.D. An overview of kidney stone imaging techniques. // *Nat. Rev. Urol*. 2016. Vol. 13, № 11. P. 654–662.
91. Andrabi Y. et al. Advances in CT imaging for urolithiasis. // *Indian J. Urol*. 2015. Vol. 31, № 3. P. 185–193.
92. Carter M.R., Green B.R. Renal calculi: emergency department diagnosis and treatment. // *Emerg. Med. Pract. United States*, 2011. Vol. 13, № 7. P. 1–17; quiz 18.
93. Ather M.H. Non-contrast CT in the Evaluation of Urinary Tract Stone Obstruction and Haematuria / ed. Memon W. Rijeka: IntechOpen, 2017. P. Ch. 5.
94. Petrarca M. et al. A case of brain calcifications in postsurgical hypoparathyroidism // *Intern. Emerg. Med. Springer Milan*, 2017. Vol. 12, № 1. P. 113–115.
95. Seedat F., Daya R., Bhana S.A. Hypoparathyroidism Causing Seizures: When Epilepsy Does Not Fit // *Case Rep. Med. Hindawi*, 2018. Vol. 2018, № Figure 3. P. 1–4.
96. Takamura Y., Miyauchi A. Attenuation of Postmenopausal Bone Loss in Patients with

- Transient Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. 2013. P. 2860–2865.
97. Silva B.C. et al. Bone imaging in hypoparathyroidism // *Osteoporos. Int. Osteoporosis International*, 2016.
  98. Rubin M.R. et al. Dynamic and Structural Properties of the Skeleton in Hypoparathyroidism. 2018. Vol. 23, № 12. P. 2018–2024.
  99. Chen Q. et al. Effects of an Excess and a Deficiency of Endogenous Parathyroid Hormone on Volumetric Bone Mineral Density and Bone Geometry Determined by Peripheral Quantitative Computed Tomography in Female Subjects. 2015. Vol. 88, № November. P. 4655–4658.
  100. Bruserud Ø. et al. polyendocrine syndrome type 1. 2016. № June. P. 1–10.
  101. Meager A. et al. Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha , interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and / or myasthenia gravis. 2003. P. 128–136.
  102. Meloni A. et al. Autoantibodies against Type I Interferons as an Polyendocrine Syndrome Type I. 2015. Vol. 93, № November 2008. P. 4389–4397.
  103. Sozaeva L.S. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа. 2015. P. 43–46.
  104. Zhang J. et al. A Functional Alternative Splicing Mutation in AIRE Gene Causes Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. 2013. Vol. 8, № 1. P. 1–6.
  105. Rathod A. et al. Association of urinary calcium excretion with serum calcium and vitamin D levels // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 10, № 3. P. 452–462.
  106. Rodríguez-Ortiz M.E. et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 29, № 2. P. 282–289.
  107. Mutnuri S., Fernandez I., Kochar T. Suppression of Parathyroid Hormone in a Patient with Severe Magnesium Depletion // *Case Reports Nephrol.* 2016. Vol. 2016. P. 1–3.
  108. Streeten E.A. et al. Hypoparathyroidism: Less Severe Hypocalcemia With Treatment With Vitamin D2 Compared With Calcitriol. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102, № 5. P. 1505–1510.
  109. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. // *Am. J. Clin. Nutr. United States*, 2008. Vol. 87, № 4. P. 1080S-6S.
  110. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and

- prevention. // *Rev. Endocr. Metab. Disord. Germany*, 2017. Vol. 18, № 2. P. 153–165.
111. Bischoff-Ferrari H.A. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84, № 1. P. 18–28.
  112. Bilezikian J.P. et al. Management of hypoparathyroidism: Present and future // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, № 6. P. 2313–2324.
  113. Li D.-F. et al. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: a systematic review and meta-analysis // *J. Transl. Med.* 2020. Vol. 18, № 1. P. 106.
  114. Santos F. Hypercalciuria Associated With Long-term Administration of Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D3) // *Am. J. Dis. Child.* 2011. Vol. 140, № 2. P. 139.
  115. Bilezikian J.P. et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, № 6. P. 2313–2324.
  116. Porter R.H. et al. Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone. // *N. Engl. J. Med. United States*, 1978. Vol. 298, № 11. P. 577–581.
  117. Khan M., Waguespack S., Hu M. Medical Management of Postsurgical Hypoparathyroidism // *Endocr. Pract.* 2010. Vol. 17, № Supplement 1. P. 18–25.
  118. Fujita T. Comparative Efficacy of Various Vitamin D Metabolites. 2015. Vol. 1982, № 55. P. 238–243.
  119. Straub D.A. Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses, and indications // *Nutr. Clin. Pract.* 2007. Vol. 22, № 3. P. 286–296.
  120. Davies M. et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism // *Lancet (London, England)*. 1977. Vol. 1, № 8002. P. 55–59.
  121. HILL L.F. et al. Treatment of Hypoparathyroidism With 1,25-Dihydroxycholecalciferol // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1976. Vol. 5. P. s167–s173.
  122. Kanis J.A., Smith R.G.G.R.A.N.D.R. BETWEEN VITAMIN D , ITS METABOLITES A N D A N A L O G U E S. 1977. Vol. 3. P. 191–201.
  123. Klein R. et al. The New England Journal of Medicine Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at UNIVERSITY OF CHICAGO LIBRARIES on August 20, 2013. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights. 1981.
  124. Kurzel R.B., Hagen G.A. Use of Thiazide Diuretics to Reduce the Hypercalciuria of Hypoparathyroidism During Pregnancy // *Am. J. Perinatol.* 1990. Vol. 7, № 4. P. 333–336.

125. Newman G.H., Wade M., Hosking D.J. Effect of bendrofluazide on calcium reabsorption in hypoparathyroidism // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984. Vol. 27, № 1. P. 41–46.
126. Parfitt A.M. Thiazide-induced hypercalcemia in vitamin D-treated hypoparathyroidism. // *Ann. Intern. Med.* 1972. Vol. 77, № 4. P. 557–563.
127. Murdoch D. et al. A comparison of the potassium and magnesium-sparing properties of amiloride and spironolactone in diuretic-treated normal subjects. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993. Vol. 35, № 4. P. 373–378.
128. Santos F., Smith M.J., Chan J.C. Hypercalciuria associated with long-term administration of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>). Action of hydrochlorothiazide. // *Am. J. Dis. Child. United States*, 1986. Vol. 140, № 2. P. 139–142.
129. Underbjerg L., Sikjaer T., Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study // *J. Bone Miner. Res.* 2018. Vol. 33, № 5. P. 822–831.
130. J.B. C.-A., M. R.-G. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor - How to manage the problem // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17, № SUPPL. 11. P. 16–19.
131. Bandeira L.C. et al. Vitamin D and Hypoparathyroidism // *Front. Horm. Res.* 2018. Vol. 50. P. 114–124.
132. Клинические Рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов По Диагностике, Лечению И Профилактике Дефицита Витамина D У Взрослых // *Проблемы Эндокринологии.* 2016. Vol. 62, № 4.
133. Winer K.K. et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. // *J. Clin. Endocrinol. Metab. United States*, 2003. Vol. 88, № 9. P. 4214–4220.
134. Winer K.K. et al. A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34 in Treatment of Hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83, № 10. P. 3480–3486.
135. Winer K.K. et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93, № 9. P. 3389–3395.
136. Winer K.K. et al. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism // *J. Pediatr. Elsevier Inc.*, 2018. Vol. 203. P. 391-399.e1.
137. Erbil Y. et al. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves'

- patients after total thyroidectomy // *Am. J. Surg.* Elsevier Inc., 2011. Vol. 201, № 5. P. 685–691.
138. Erbil Y. et al. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy // *Am. J. Surg.* 2009. Vol. 197, № 4. P. 439–446.
  139. Erbil Y. et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin d3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. // *Arch. Surg. United States*, 2007. Vol. 142, № 12. P. 1182–1187.
  140. Hypocalcemia P., Thyroidectomy A. Does Preoperative Vitamin D Deficiency Predict. 2018. Vol. 23, № 1. P. 5–9.
  141. Unsal I.O. et al. Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, № 1. P. 9895.
  142. de Carvalho G.B. et al. Preoperative vitamin D deficiency is a risk factor for postoperative hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy: Retrospective cohort study // *Sao Paulo Med. J.* 2019. Vol. 137, № 3. P. 241–247.
  143. Malik M.Z. et al. Role of Preoperative Administration of Vitamin D and Calcium in Postoperative Transient Hypocalcemia after Total Thyroidectomy. // *Cureus.* 2019. Vol. 11, № 4. P. e4579.
  144. Kirkby-Bott J. et al. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. // *World J. Surg. United States*, 2011. Vol. 35, № 2. P. 324–330.
  145. Chang Y.K., Lang B.H.H. To identify or not to identify parathyroid glands during total thyroidectomy // *Gland Surg.* 2017. Vol. 6, № S1. P. S20–S29.
  146. Hallgrimsson P. et al. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: A swedish multicenter study of 1,157 patients // *World J. Surg.* 2012. Vol. 36, № 8. P. 1933–1942.
  147. Bergenfelz A. et al. Complications to thyroid surgery: Results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients // *Langenbeck's Arch. Surg.* 2008. Vol. 393, № 5. P. 667–673.
  148. Alhefdhi A., Mazeh H., Chen H. Role of Postoperative Vitamin D and/or Calcium Routine Supplementation in Preventing Hypocalcemia After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Oncologist.* 2013. Vol. 18, № 5. P. 533–542.
  149. Grzegory A., Pomorski L. Perioperative calcium and vitamin D supplementation in patients

- undergoing thyroidectomy – literature review // Polish J. Surg. 2018. Vol. 90, № 4. P. 34–38.
150. Bai B., Chen Z., Chen W. Risk factors and outcomes of incidental parathyroidectomy in thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2018. Vol. 13, № 11. P. 1–17.
  151. Cui Q. et al. A prospective cohort study of novel functional types of parathyroid glands in thyroidectomy // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95, № 52. P. e5810.
  152. Oran E. et al. The risk of hypocalcemia in patients with parathyroid autotransplantation during thyroidectomy // Turkish J. Surg. 2015. Vol. 32, № 1. P. 6–10.
  153. Husebye E.S. et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 // J. Intern. Med. 2009. Vol. 265, № 5. P. 514–529.
  154. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378, № 12. P. 1132–1141.
  155. Li Y. et al. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 97, № 4. P. 910–914.
  156. Kemp E.H. et al. Prevalence and clinical associations of calcium-sensing receptor and NALP5 autoantibodies in Finnish APECED patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, № 3. P. 1064–1071.
  157. Kifor O. et al. A syndrome of hypocalciuric hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, № 1. P. 60–72.
  158. Alimohammadi M. et al. Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1 and NALP5, a Parathyroid Autoantigen // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, № 10. P. 1018–1028.
  159. Meloni A. et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: An extensive longitudinal study in Sardinian patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, № 4. P. 1114–1124.
  160. Meager A. et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 // PLoS Med. 2006. Vol. 3, № 7. P. 1152–1164.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

Руководители:

Дедов И.И.<sup>1</sup> - Президент Центра, Член Президиума РАН, академик, Президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения России.

Мельниченко Г.А.<sup>1</sup> - академик РАН, Вице-Президент Российской ассоциации эндокринологов, Директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Мокрышева Н.Г.<sup>1</sup> – и.о. Директора Центра, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, член Российской ассоциации эндокринологов, научный руководитель отделения патологии околощитовидных желез.

Рабочая группа:

Андреева Е.Н.<sup>1</sup> – доктор медицинских наук, профессор, Директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии.

Бельцевич Д.Г.<sup>1</sup> - доктор медицинских наук, профессор, Президент Ассоциации эндокринных хирургов, главный научный сотрудник отдела хирургии.

Еремкина А.К.<sup>1</sup> – кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологии околощитовидных желез.

Каронова Т.Л.<sup>4</sup> - доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, руководитель НИЛ клинической эндокринологии.

Ким И.В.<sup>1</sup> – кандидат медицинских наук, член Ассоциации эндокринных хирургов, ведущий научный сотрудник отдела хирургии.

Ковалева Е.В.<sup>1</sup> - научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез.

Крупинова Ю.А.<sup>1</sup> - научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез.

Крюкова И.В.<sup>3</sup> - кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФУВ.

Кузнецов Н.С.<sup>1</sup> - доктор медицинских наук, член Ассоциации эндокринных хирургов, профессор, заведующий отделом хирургии.

Мирная С.С.<sup>1</sup> – кандидат медицинских наук, член Российской ассоциации эндокринологов, старший научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез.

Мудунов А.М.<sup>2</sup> – доктор медицинских наук, профессор РАН, Президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, заведующий отделом опухолей головы и шеи.

1- ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

2 - ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

3 - ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

4 - ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Конфликт интересов:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

У авторов и экспертов не было конфликта интересов при создании клинических рекомендаций.

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным с гипопаратиреозом и соответствующими разделами клинических рекомендаций. Оценка качества и релевантности найденных источников (Agree).

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла более 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. врач-эндокринолог;
2. врач-хирург;
3. врач общей практики (семейный врач);
4. врач-терапевт;
5. врач-уролог;
6. врач-нефролог;
7. врач-невролог;
8. врач-кардиолог;
9. врач-акушер-гинеколог.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| <b>УДД</b> | <b>Расшифровка</b>                                                                                                                                                  |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1          | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2          | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры                            |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа                                                                                                                              |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая                                                                                                                                                                                      |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов                                                                                                                                                                                |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| <b>УДД</b> | <b>Расшифровка</b>                                                                                                 |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1          | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа                                                               |
| 2          | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3          | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования                                      |
| 4          | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»       |
| 5          | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов        |

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| <b>УУР</b> | <b>Расшифровка</b>                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А          | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В          | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или                                                                                                   |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)                                                                                                                                                    |
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не чаще, чем 1 раз в 6 месяцев, или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов расположены на официальном сайте Минздрава России <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>).

Принципы лечения и профилактики дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с гипопаратиреозом соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА» (Коллектив авторов: Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И.) doi: 10.1185/03007995.2013.766162, <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>.

*Использование ПТГ (1-34) (#Терипаратид\*\*) для лечения гипопаратиреоза*

ПТГ (1-34) (#Терипаратид\*\*) не зарегистрирован в качестве лекарственного средства для лечения гипопаратиреоза как в странах Европы и США, так и в России, однако используется для лечения тяжелого, некомпенсируемого на стандартной терапии, гипопаратиреоза как у взрослых, так и у детей в рамках научных исследований.

Эффективность и безопасность использования терапии ПТГ (1-34) для лечения гипопаратиреоза продемонстрировано в открытом рандомизированном исследовании, продолжительностью 3 года (n=27, возраст 18-70 лет). Пациенты с хроническим гипопаратиреозом были рандомизированы на 2 группы: получающие стандартную терапию (средняя доза кальцитриола\*\*  $0.91 \pm 0.2$  мкг/сут) и терапию ПТГ (1-34) 2 раза в сутки (средняя доза  $37 \pm 2.6$  мкг/сут ( $0.5$  мкг/кг)). По истечении 3-летнего периода исследования в обеих группах была достигнута компенсация гипопаратиреоза, на фоне лечения ПТГ (1-34) отмечено также снижение выраженности гиперкальциурии. Таким образом, терапия ПТГ (1-34) показала свою эффективность и безопасность при лечении гипопаратиреоза [133].

Преимущество использования терапии ПТГ (1-34) в режиме двукратных инъекций в течение суток по сравнению с однократной инъекцией продемонстрировано в другом рандомизированном исследовании (n=17, возраст 19-64 года). Все участники достигли компенсации заболевания (поддержание целевого уровня кальция сыворотки крови), однако при использовании двукратного режима дозирования этого удалось достичь на

меньших суточных дозах препарата – ПТГ (1-34)  $46 \pm 32$  мкг/сут по сравнению с ПТГ (1-34)  $97 \pm 60$  мкг/сут соответственно ( $P < 0.001$ ) [134].

Другое рандомизированное исследование также показало преимущество использования двукратной инъекции ПТГ (1-34) в течение суток по сравнению с однократной инъекцией у пациентов с гипопаратиреозом ( $n=14$ , возраст 4-17 лет). Длительность исследования составила 28 недель. По итогам установлено, что на фоне двукратной инъекции ПТГ (1-34) в течение суток удается достичь и поддерживать целевые показатели кальция в течение суток, а также уменьшить вариабельность суточного профиля кальциемии, с использованием меньшей суточной дозы препарата по сравнению с режимом в 1 инъекцию ПТГ (1-34) в сутки (доза препарата при режиме дважды в сутки  $25 \pm 15$  мкг/сут; при однократной инъекции -  $58 \pm 28$  мкг/сут;  $P < 0.001$ ) [135].

В настоящее время максимальный период терапии ПТГ (1-34) у детей с нехирургическими формами гипопаратиреоза составляет  $6,9 \pm 3,1$  года (1,5; 10), в средней дозе  $0,75 \pm 0,15$  мкг/кг/сут. На фоне лечения отмечается значимое снижение потребности в кальции и препаратах витамина D, положительная динамика маркеров костной резорбции [136].

*Использование гидрохлортиазида\*\*, хлорталидона для коррекции гиперкальциурии*

Рекомендация по использованию гидрохлортиазида\*\* и хлорталидона у пациентов с гипопаратиреозом основана на результатах исследований, демонстрирующих снижение уровня экскреции кальция на фоне их применения.

Эффективность тиазидов (гидрохлортиазид\*\*) в качестве препаратов, снижающих суточную экскрецию кальция в моче и риски развития кальцификации почек доказаны в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, на основании которых выполнен метаанализ ( $n=571$ ) ( $P < 0,0001$ ) [113].

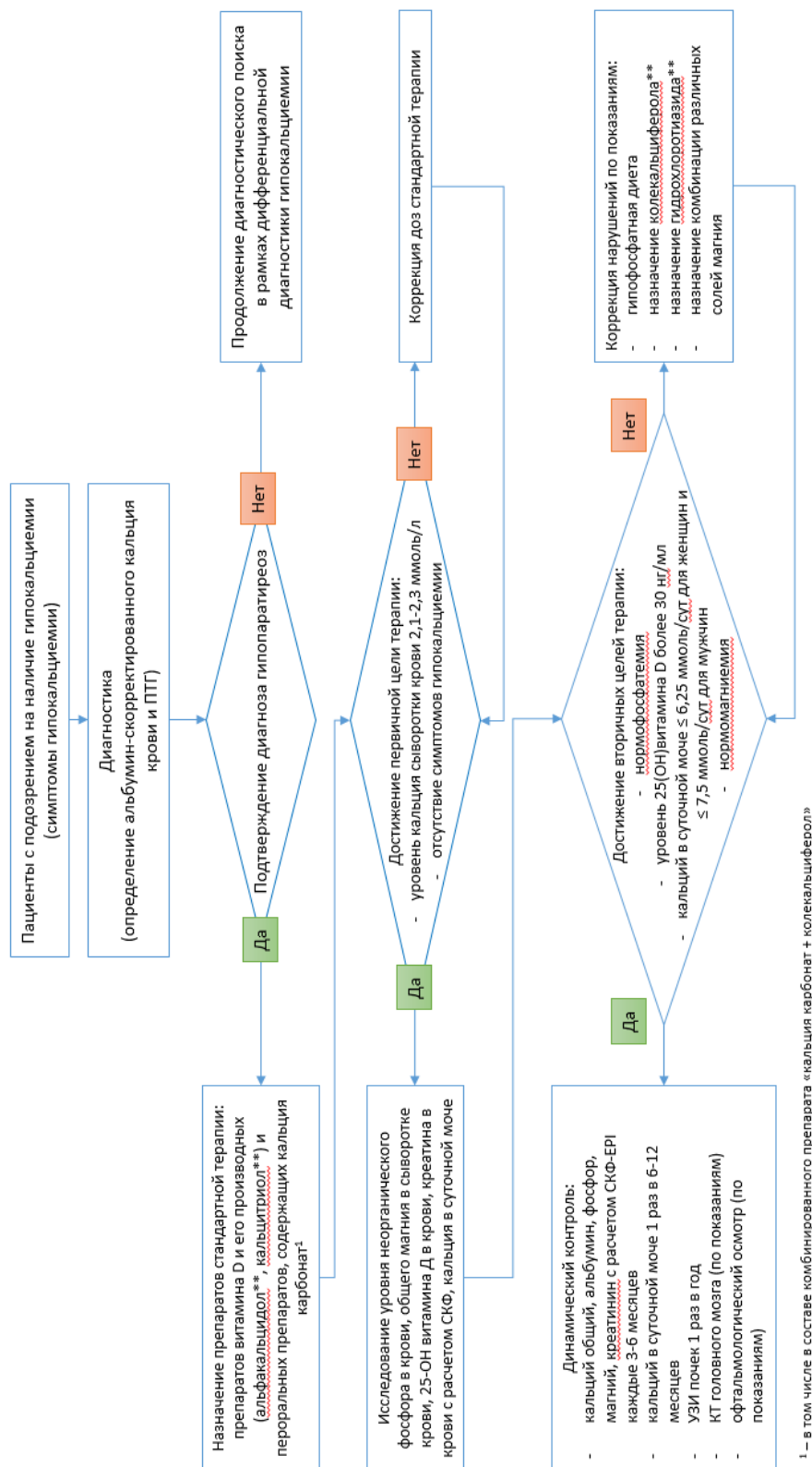
В исследовании Santos F. и соавт. при использовании гидрохлортиазида\*\* в дозе 1-2 мг/кг/сут у пациентов с хроническим гипопаратиреозом снижение суточной экскреции кальция и кальций/креатининового соотношения наблюдалось с  $3,2 \pm 0,8$  мг/кг/сут и  $0,19 \pm 0,04$  до  $1,3 \pm 0,6$  мг/кг/сут и  $0,05 \pm 0,02$  соответственно. Таким образом, применение гидрохлортиазида\*\* позволяет снизить суточную экскрецию кальция с мочой у данной когорты пациентов [128].

Показано, что использование хлорталидона у пациентов с гипопаратиреозом также приводит к снижению экскреции кальция. В исследовании Porter R.H. и соавт. было получено, что на фоне приема хлорталидона снижение суточной экскреции кальция составило со 179 до 88 мг/сут ( $P < 0,001$ ), при этом средний уровень кальция крови достиг референсного диапазона (с 8,2 мг/дл до 9,3,  $P < 0,05$ ) ( $n=7$ , продолжительность исследования – 25 месяцев) [116].

*Использование кальцитриола\*\* для профилактики послеоперационной гипокальциемии*

По данным метаанализа (Alhefdhi A. и соавт, 2013 г.), включающего в себя 9 рандомизированных контролируемых исследований с включением суммарно 2 285 пациентов, использование препаратов кальция в минимальной дозе 3 г/сут в сочетании с кальцитриолом\*\* в дозе 1 мкг/сут у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на шее и имеющих повышенных риск развития послеоперационной гипокальциемии, является необходимым для ее профилактики. Данное лечение рекомендовано к назначению в раннем послеоперационном периоде в течение 2 недель с обязательной оценкой фосфорно-кальциевого обмена и решением вопроса о коррекции терапии по завершении этого срока [148].

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## Приложение В. Информация для пациента

### **Что такое околощитовидные железы (ОЩЖ) и как они работают?**

В организме человека чаще всего имеются 4 ОЩЖ – 2 верхние и 2 нижние. Это небольшие железы, размером с рисовое зерно. Расположены ОЩЖ в области шеи рядом с щитовидной железой, по ее задней поверхности. ОЩЖ вырабатывают ПТГ. ПТГ регулирует уровень кальция в крови. Если ОЩЖ вырабатывают мало ПТГ или они удалены, развивается состояние с низким уровнем кальция в крови – гипопаратиреоз.

### **Что такое Гипопаратиреоз?**

Это редкое заболевание, при котором в результате уменьшения секреции ПТГ снижается уровень кальция в крови.

### **Каковы причины Гипопаратиреоза?**

Для большинства больных основной причиной гипопаратиреоза является хирургическое вмешательство в области шеи – удаление щитовидной железы, либо ОЩЖ. Так как ОЩЖ расположены рядом с щитовидной железой, удаление последней может привести к повреждению или непреднамеренному удалению ОЩЖ.

Щитовидная железа может быть удалена по следующим причинам:

- Гипертиреоз (щитовидная железа продуцирует большое количество гормонов);
- Рак щитовидной железы;
- Зоб (увеличение щитовидной железы в размерах).

У людей с болезнью ОЩЖ, приводящей к высокому уровню кальция крови (гиперпаратиреоз), часто требуется хирургическое вмешательство по удалению измененной ОЩЖ, обычно одной. В случае если требуется удаление более чем 1 железы, может развиваться гипопаратиреоз.

### **Почему кальций так важен?**

Кальций – наиболее распространенный минерал организма человека и имеет важное значение для различных процессов в нем происходящих. Кальций необходим для костей и зубов, а также для работы сердца, мышц, нервов и других органов.

Гипопаратиреоз также может быть следствием генетических, врожденных заболеваний и аутоиммунного повреждения ткани ОЩЖ. Если причина гипопаратиреоза не известна – Вам и Вашей семье рекомендовано пройти генетическое тестирование для исключения генетической причины («поломки» гена).

### **Какие симптомы у Гипопаратиреоза?**

Симптомы гипопаратиреоза развиваются из-за низкого уровня кальция в крови (гипокальциемии).

Симптомы гипокальциемии очень разнообразны и включают в себя:

- Покалывание и онемение вокруг рта, а также в руках и ногах;
- Судороги, подергивания или скованность мышц;
- Ощущение «внутренней дрожи»;
- Усталость и слабость;
- Спутанность сознания («мозговой туман»).

Вам необходимо знать симптомы гипокальциемии если:

- У вас ранее была операция по удалению щитовидной железы по поводу гипертиреоза, зоба или рака щитовидной железы, или удаление ОЩЖ;
- Кто-либо в Вашей семье болел или болеет этим заболеванием с низким уровнем кальция в крови.

К другим симптомам длительного течения гипопаратиреоза относят:

- Депрессию;
- Снижение памяти и концентрации внимания;
- Патологию почек (образование камней);
- Патологию зубной эмали или проблемы со зрением (катаракта).

В случае, если Вы принимаете препараты для лечения гипопаратиреоза – кальций и витамин D – при их передозировке возможно развитие чрезмерного повышения кальция крови (гиперкальциемии) и появления следующих симптомов:

- Сухость во рту, жажда и частое мочеиспускание;
- Головная боль;
- Усталость;
- Потеря аппетита, тошнота, рвота.

### **Как устанавливается диагноз Гипопаратиреоза?**

При наличии у Вас симптомов гипокальциемии доктор направит Вас на лабораторное обследование с определением уровней кальция крови, фосфора и ПТГ. В случае выявления низкого уровня кальция и ПТГ, высокого уровня фосфора Вас направят к эндокринологу.

Симптомы гипокальциемии, развивающиеся в первые дни после операции на органах шеи, как правило, позволяют быстро установить диагноз. В случае других форм гипопаратиреоза для их диагностики часто требуется расширенное обследование.

### **Какие цели в лечении Гипопаратиреоза?**

Целью лечения является поддержание уровня кальция крови в пределах нижней границы нормального диапазона (2,1-2,3 ммоль/л) или чуть ниже, если это возможно, а также сведение к минимуму или предотвращение симптомов гипокальциемии. Для профилактики осложнений заболевания необходимо динамическое обследование со сдачей лабораторных анализов крови и мочи.

### **Какое лечение Гипопаратиреоза?**

Лечение хронического (постоянного) гипопаратиреоза пожизненное. Стандартной терапией гипопаратиреоза является назначение препаратов витамина D и его производных (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) и препаратов кальция. Активная форма витамина D необходима для всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта – как из продуктов питания (молочные продукты), так и из лекарственных препаратов кальция. Дозы и кратность приема препаратов в сутки зависят от выраженности симптомов гипокальциемии и от уровня кальция крови. Для подбора терапии и компенсации заболевания также необходимым будет анализ крови для определения уровня фосфора, магния и 25(ОН) витамина D, а также кальция в суточной моче.

### **Могут ли другие лекарства повлиять на уровень кальция крови?**

Некоторые лекарства могут повлиять на уровень кальция крови и ухудшить Ваше состояние, поэтому необходимо сообщать своему лечащему врачу о всех принимаемых Вами лекарствах, особенно средств для лечения изжоги и диспепсии, а также диуретиков, стероидов и средств, влияющих на костную ткань.

На уровень кальция также могут повлиять диета, алкоголь, стресс, физические упражнения, инфекция и анестезия.

### **Беременность и лактация**

Гипопаратиреоз не является противопоказанием к беременности при условии наличия у Вас компенсации заболевания.

Если Вы планируете беременность или кормление грудью важно тщательно мониторировать уровень кальция крови для предотвращения симптомов и осложнений. Во время беременности необходимо определять уровень ионизированного кальция крови либо

использовать расчетный показатель альбумин-скорректированного кальция сыворотки крови, так как они более точно отражают содержание кальция в крови, чем уровень общего кальция. Измерения уровней ионизированного или альбумин-скорректированного кальция крови должны проводиться с частотой 1 раз в 2-3 недели в зависимости от потребности и плана лечения.

### **Какие специалисты необходимы?**

Вам может потребоваться наблюдение нескольких специалистов в зависимости от симптомов и наличия осложнений заболевания.

- Эндокринолог – основной врач для лечения гипопаратиреоза, скорректирует Вашу терапию, а также назначит необходимое обследование для контроля над заболеванием;
- Нефролог – необходим при нарушенной функции почек;
- Уролог – при наличии камней в почках;
- Офтальмолог – для регулярного обследования зрения и выявления катаракты (помутнение хрусталика глаза).

### **Как часто необходимо проходить обследования?**

Большинству пациентов с длительным течением гипопаратиреоза необходимо лабораторное обследование с частотой 1 раз в 3-6 месяцев. Рутинное исследование включает в себя анализ крови на кальций, альбумин, фосфор, магний, 25(ОН) витамин D и креатинин, а также ежегодное определение кальция в суточной моче. Обследование также может включать в себя ежегодное УЗИ почек, при необходимости КТ почек, а также осмотр офтальмолога с щелевой лампой.

Вам может потребоваться более частый контроль лабораторных показателей, до нескольких раз в неделю, в начале лечения или при необходимости его коррекции. При возникновении симптомов как гипо- так и гиперкальциемии необходим внеплановый контроль показателей крови.

### **Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

*Специфические опросники не разработаны, не используются.*