

Гипопаратиреоз

Н.С. Кузнецов, Н.В. Латкина, О.В. Симакина

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Н.С. Кузнецов – профессор, доктор мед. наук, заведующий отделом хирургии ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Н.В. Латкина – канд. мед. наук, врач-хирург отдела хирургии ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; О.В. Симакина – аспирант ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, гипокальциемия, паратиреоидный гормон

Hypoparathyroidism

N.S. Kuznetsov, N.V. Latkina, O.V. Simakina

Federal State Institution Endocrinology Research Center of Health Ministry of Russian Federation Healthcare and Social Development Ministry (FSI ERC), Moscow

Kuznetsov N.S. – MD PhD, professor, head of surgery department of FSI ERC; Latkina N.V. – MD PhD, surgeon, surgery department of FSI ERC; Simakina O.V. – P.G. of FSI ERC

Key words: hypoparathyroidism, hypocalcemia, parathyroid hormone.

Гипопаратиреоз связан с недостаточным синтезом околощитовидными железами биологически активного паратиреоидного гормона (проявляется гипокальциемией, гиперфосфатемией и резким снижением паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови) или с резистентностью тканей-мишеней к ПТГ (гипокальциемия, гиперфосфатемия, при этом уровень ПТГ в сыворотке повышен).

КЛАССИФИКАЦИЯ

(М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская) [1]

1. Идиопатический гипопаратиреоз: спорадический и семейный (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленный с X-хромосомой).

2. Нарушение развития околощитовидных желез:

- изолированный агенез и дисгенез околощитовидных желез;
- синдром Ди Джорджи.

3. Нарушение анатомической структуры околощитовидных желез:

- хирургические операции на щитовидной железе или околощитовидных железах;
 - радиоiodтерапия заболеваний щитовидной железы;
 - поражение околощитовидных желез при злокачественных или гранулематозных заболеваниях.
4. Дегенеративные процессы околощитовидных желез:
- аутоиммунное поражение: изолированное или как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС);
 - поражение околощитовидных желез при системных заболеваниях: гемохроматозе, талассемии;
 - болезнь Уильсона.
5. Недостаточность секреции паратгормона:
- недостаточность гена кальцийчувствительного рецептора;
 - нарушенный синтез и секреция паратгормона;
 - гипомагниемия;



Симакина Ольга Васильевна – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: olgasimakina@rambler.ru

- гипокальциемия новорожденных: ребенок, рожденный от матери с гиперкальциемией во время беременности (хроническое подавление функции околощитовидных желез).

6. Синдромы резистентности к ПТГ (псевдогипопаратиреоз).

ПАТОГЕНЕЗ

Основным проявлением гипопаратиреоза является гипокальциемия, которая связана с тем, что дефицит ПТГ приводит к недостаточной мобилизации кальция из костей, снижению реабсорбции кальция в канальцах почек, а также к уменьшению абсорбции кальция в кишечнике.

Уровень сывороточного ионизированного кальция находится в прямой зависимости от ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Темпы и масштабы изменений концентрации сывороточного ионизированного кальция определяются внеклеточными чувствительными к кальцию рецепторами (CaSRs), имеющими наибольшую плотность в ткани околощитовидных желез. При понижении уровня сывороточного кальция срабатывает механизм поддержания гомеостаза, проявляющийся в усилении секреции ПТГ. И наоборот, когда уровень кальция повышается, секреция ПТГ подавляется. ПТГ стимулирует резорбцию костной ткани, которая поставляет в кровоток кальций и фосфор. В почке ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция и способствует выделению фосфатов. ПТГ также активирует 1-гидроксилирование $25(\text{OH})\text{D}$, т.е. образуется $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – активный метаболит витамина D, который, как и ПТГ, влияет на абсорбцию кальция в кишечнике. Согласно этим факторам восстанавливают гомеостаз кальция до нормального диапазона. При нарушении действия ПТГ, связанном либо с неадекватным его уровнем, либо со снижением чувствительности периферических клеток-мишеней, нарушается функционирование всех звеньев цепочки поддержания гомеостаза кальция в организме, что приводит к возникновению гипокальциемии, гиперфосфатемии и гиперкальциурии [1].

Основное место среди причин развития гипопаратиреоза (до 95%) занимает послеоперационный гипопаратиреоз, что нередко

обусловлено повреждением или удалением околощитовидных желез в ходе хирургического вмешательства, а также кровоизлиянием в них или развитием фиброзных процессов в месте операции в отдаленные сроки [24].

Частота послеоперационного гипопаратиреоза, связанного с радикальными вмешательствами на щитовидной железе, по данным разных авторов, составляет от 0,5 до 50% [5, 27]. Многие факторы влияют на частоту послеоперационного гипопаратиреоза: опыт хирурга, объем оперативного вмешательства, общий объем щитовидной железы, повторная операция, а также невозможность определить все четыре околощитовидные железы во время операции.

Различают транзиторную и стойкую (6 мес и более после операции) послеоперационную гипокальциемию. Распространенность транзиторной гипокальциемии, по данным разных авторов, составляет 20–40%, стойкой – 5–7% [18, 27].

Характерно развитие гипокальциемии после операций на околощитовидных железах по поводу гиперпаратиреоза. В таких случаях гипопаратиреоз связан с удалением наиболее активной ткани опухоли, при этом подавленная активность оставшихся околощитовидных желез приводит к резкому перепаду уровня ПТГ и кальция в сыворотке. Сопутствующая патология костной системы способствует развитию синдрома “голодных костей”, что ведет к усиленному поглощению кальция и фосфата костями, что даже интактный остаток околощитовидных желез не в состоянии компенсировать эти сдвиги [17, 19].

Также синдром “голодных костей” нередко возникает у больных с диффузным токсическим зобом после тиреоидэктомии, что связано с усиленным поглощением кальция костями скелета, после того как исчезает избыток тиреоидных гормонов, оказывающих костно-резорбтивное действие [5].

К редким формам гипопаратиреоза относится идиопатический. Изолированный идиопатический гипопаратиреоз обычно бывает спорадическим (обусловлен мутацией гена кальцийчувствительного рецептора), реже – семейным заболеванием с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным

наследованием. При этом аутоантитела к ПТГ отсутствуют, гипопаратиреоз обусловлен дефектами синтеза или секреции ПТГ [2, 9].

Идиопатический гипопаратиреоз может также быть составной частью ряда наследственных синдромов: АПС типа 1, Кирнса–Сейра, Кенни–Каффи, Ди Джорджи и ряда других.

В соответствии с клинической картиной АПС подразделяют на типы: 1, 2, 3 (а,б,с), 4. Только АПС-1 сочетается с гипопаратиреозом, другие основные компоненты – хронический генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых) и первичная надпочечниковая недостаточность. Реже встречаются первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания, витилиго, аутоиммунный гастрит, алоpecia, стеаторея [23].

Большинство описанных случаев АПС-1 являются семейными синдромами с ауто-сомно-рецессивным типом наследования и обусловлены мутациями гена *AIRE* (autoimmune regulator). Аутоантитела к ПТГ обнаруживаются примерно в 30% случаев [3,6].

При синдроме Кирнса–Сейра гипопаратиреоз сочетается с пигментным ретинитом, офтальмоплегией, атаксией, атриовентрикулярной блокадой, миопатией.

Для синдрома Кенни–Каффи характерны гипопаратиреоз с задержкой роста, сужением костномозговых полостей длинных трубчатых костей, задержка закрытия большого родничка черепа, гипертония, нарушение зрения. Гипопаратиреоз встречается более чем у 50% больных. В некоторых случаях не обнаруживается какой-либо ткани околощитовидных желез, что свидетельствует о дефекте их развития в эмбриональном периоде [1].

Гипопаратиреоз при синдроме Ди Джорджи (дисморфия, пороки сердца, иммунодефицит) связан с врожденной дисгенезией околощитовидных желез. Аплазия или дисплазия паращитовидных желез, дисплазия тимуса при этом синдроме обусловлены нарушениями эмбриогенеза третьего и четвертого глоточных карманов. Больные обычно погибают в детском возрасте [13].

Редкие наблюдения гипопаратиреоза связаны с отложениями железа при гемохро-

матозе или при зависимой от переливания крови талассемии [4, 20, 22], отложениями меди при болезни Вильсона–Коновалова [8], а также, в редких случаях, с замещением инородной тканью при поражении околощитовидных желез, связанном с гранулематозом и метастазированием [11].

Широкое применение радиоактивного йода для лечения диффузного токсического зоба или рака щитовидной железы свидетельствует о том, что околощитовидные железы обычно резистентны к облучению, но у некоторых больных через определенное время после такой терапии возникает гипопаратиреоз [26].

Снижение или избыток магния может привести к гипокальциемии и как следствие к функциональному гипопаратиреозу [7, 21]. Магний необходим для секреции ПТГ и активации рецепторов ПТГ лигандом. При гипомagneмии уровень ПТГ низкий или находится на нижней границе нормального диапазона, при наличии незначительной гипокальциемии. Магний, как и кальций, может активировать внеклеточные кальцийчувствительные рецепторы и подавить секрецию ПТГ [21]. Потеря магния наблюдается вследствие желудочно-кишечных расстройств, а также при алкоголизме. После коррекции уровня магния способность к секреции ПТГ околощитовидными железами и чувствительность к нему восстанавливаются.

При всех синдромах резистентности к ПТГ на фоне повышенного уровня ПТГ наблюдается гипокальциемия и гиперфосфатемия, связанная с резистентностью тканей-мишеней к действию ПТГ.

Поэтому их обозначают общим термином “псевдогипопаратиреоз”. Нормализация уровня кальция при псевдогипопаратиреозе обычно приводит к снижению уровня ПТГ, но не устраняет резистентность тканей-мишеней к ПТГ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Большинство симптомов и признаков гипокальциемии как проявления гипопаратиреоза связано с повышенной нервно-мышечной возбудимостью (тетания, парестезии, судороги, органический психосиндром) или

Заболевания, сопровождающиеся дефицитом ПТГ

Заболевание	Патология околощитовидных желез	Сопутствующие заболевания, анамнестические признаки, тип наследования
Преходящий гипопаратиреоз новорожденных	Подавление секреции ПТГ	Гиперкальциемия у матери
Изолированный идиопатический гипопаратиреоз	Дефект синтеза, процессинга или секреции ПТГ	Обычно спорадический. Семейные формы наследуются по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному или сцепленному с X-хромосомой типу
Синдром Ди Джорджи	Агенезия или дисгенезия	Агенезия или дисгенезия тимуса, тяжелый иммунодефицит, врожденные пороки сердца. Большинство случаев спорадические, обусловлены делециями <i>22q11</i>
АПС типа 1	Аутоиммунное разрушение	Первичная надпочечниковая недостаточность, хронический генерализованный гранулематозный кандидоз кожи и слизистых, гипотиреоз, первичный гипогонадизм. Заболевание имеет семейный характер и поражает большинство братьев и сестер. Генетическая предрасположенность обусловлена мутациями генов на 21-й хромосоме
Гемохроматоз	Отложение железа	Талассемии
Послеоперационный гипопаратиреоз	Повреждение или ишемический некроз	Тиреоидэктомия
Гипомагниемия	Подавление секреции ПТГ и резистентность к ПТГ	Хронический понос, врожденные и приобретенные заболевания желудочно-кишечного тракта или почек

отложением кальция в мягких тканях (катаракта, обызвествление базальных ядер) [10].

Приступ тетании возникает спонтанно либо провоцируется механическим или акустическим раздражением или гипервентиляцией. Явной тетании часто предшествуют парестезии в пальцах рук и вокруг рта. Непроизвольные мышечные сокращения болезненны. Тетания развивается не только при гипокальциемии, но и при гипомагниемии и метаболическом алкалозе.

Незначительная нервно-мышечная возбудимость характеризуется скрытой тетанией, о которой свидетельствуют положительные симптомы Хвостека и Труссо. Симптом Хвостека возникает при постукивании пальцем в месте выхода лицевого нерва (на расстоянии 2 см от мочки уха ниже скулового отростка) и проявляется сокращением лицевых мышц (подергивание верхней губы, уголка рта). Симптом Труссо (тоническая судорога кисти) вызывается путем сдавливания плечевого нерва рукой врача или надутой манжетой тонометра в течение 3 мин. Положительным признаком является возникнове-

ние болезненных спазмов запястья (“рука акушера”).

Нередко развивается сердечная недостаточность, резистентная к терапии сердечными гликозидами. На ЭКГ выявляются удлинение интервала *Q-T* и неспецифические изменения зубца *T*. Описана также артериальная гипотония, не корригируемая инфузионной терапией и введением вазопрессорных средств [16].

При хронической гипокальциемии, обусловленной гипопаратиреозом, возникают экзостозы и очаги обызвествления в мягких тканях. Околосуставные отложения солей кальция нередко сопровождаются хондрокальцинозом и псевдоподагрой [7].

При осмотре пациента необходимо учитывать историю заболевания и семейный анамнез, по которым можно предположить причины возникновения гипокальциемии. Кожные покровы должны быть тщательно осмотрены для выявления кандидоза и витилиго (которые в сочетании с надпочечниковой недостаточностью могут указывать на АПС-1), а также на гиперпигментацию кожи и призна-

ки заболевания печени (которые предполагают гемохроматоз). Возможно наличие шрамов на шее, что может свидетельствовать о послеоперационной причине гипокальциемии. Необходимо оценить нервно-мышечную возбудимость путем исследования симптомов Хвостека и Труссо. Такие особенности, как нарушение роста, врожденные аномалии, потеря слуха или умственная отсталость, указывают на возможность генетического заболевания [19].

Лабораторные исследования должны включать определение уровней сывороточного общего и ионизированного кальция, альбумина, фосфора, магния, креатинина, ПТГ и 25(ОН)витамина D, а также уровня кальция в суточной моче. Для гипопаратиреоза характерна триада: гипокальциемия, гиперфосфатемия и гипокальциурия.

Пациенты с псевдогипопаратиреозом имеют лабораторный профиль, который напоминает профиль пациентов с гипопаратиреозом (например, низкое содержание кальция и высокий уровень фосфора), но в то же время у них увеличен уровень ПТГ. Иногда трудно исключить гипомагниемия как причину гипокальциемии, в связи с тем что уровень сывороточного магния может быть нормальным, даже когда внутриклеточная концентрация его снижается. При прогрессивном снижении уровня магния сывороточные уровни снижаются до субнормальных. В целом, если основным расстройством является гипомагниемия, сывороточные уровни кальция снижаются незначительно, а уровень ПТГ часто бывает чрезмерно низким [21].

При измерении уровня 25(ОН)витамина D необходимо исключить его в качестве фактора или причины гипокальциемии. При дефиците витамина D уровень ПТГ повышен, а уровень сывороточного фосфора низкий или находится на нижней границе референсных значений, в отличие от высокого уровня при гипопаратиреозе. Измерение уровня 1,25(ОН)₂витамина D обычно не является необходимым в первоначальной оценке больных гипопаратиреозом [15].

Низкий уровень кальция в моче может выявляться как при тяжелой гипокальциемии вследствие гипопаратиреоза, так и при дефиците витамина D.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии гипокальциемии является контроль симптомов и минимизация осложнений.

Острая гипокальциемия с развитием тяжелых симптомов (например, судороги, ларингоспазмы, бронхоспазмы, сердечная недостаточность и изменения психического состояния) служит основанием для внутривенной терапии кальцием, даже если уровень сывороточного кальция лишь слегка снижен (например, с 1,75 до 2 ммоль/л). Внутривенно вводят 10% раствор хлорида кальция или глюконата кальция. Глюконат кальция не вызывает раздражение сосудистой стенки и некроза при случайном его введении в околосоудистые ткани, но содержит на 50% меньше ионизированного кальция на единицу объема 10% раствора. В 1 мл 10% раствора глюконата кальция содержится 9 мг кальция. За несколько минут вводят около 200 мг глюконата кальция. Препараты кальция вводят медленно, при этом необходим контроль ЭКГ и АД. При непрерывных инфузиях до достижения безопасного и стабильного уровня ионизированного кальция (как правило, выше 1 ммоль/л) и стабилизации состояния пациента контроль осуществляется каждые 1–2 ч, затем каждые 4–6 ч [7,15].

При хронической гипокальциемии основной целью лечения является устранение симптомов и поддержание концентрации общего кальция в сыворотке в пределах 2,1–2,4 ммоль/л при экскреции кальция с мочой меньше 10 ммоль/сут. Приближение уровня кальция к верхней границе референсных значений может сопровождаться выраженной кальциурией из-за выпадения эффекта ПТГ, снижающего экскрецию кальция. В результате возникает риск нефролитиаза, нефрокальциноза и хронической почечной недостаточности. Кроме того, в таких условиях возникает опасность передозировки лечебных средств и появления симптомов гиперкальциемии.

Основное место в лечении гипопаратиреоза принадлежит витамину D в сочетании с препаратами кальция.

Метаболиты витамина D и их аналоги необходимы для коррекции проявлений гипо-

паратиреоза [7, 14]. Основным осложнением, которого следует избегать, является интоксикация витамином D (гиперкальциемия и гиперкальциурия) с его побочным воздействием на почки и центральную нервную систему. Кальцитриол и альфакальцидол являются более предпочтительными, нежели холекальциферол, эргокальциферол, благодаря их эффективности и быстрому началу действия. Тиазидные диуретики могут быть использованы для уменьшения (или предотвращения) гиперкальциурии, вызванной терапией кальцием и витамином D. Проблема гиперфосфатемии может быть решена путем сведения к минимуму количества фосфатов в рационе пациента (например, ограничение потребления мяса, яиц, молочных продуктов, газированных напитков) [12].

Уровни сывороточного кальция, фосфора и креатинина следует определять ежемесячно при первоначальных корректировках доз, с контрольной оценкой 2 раза в год после того, как режим будет стабилизирован. Кальций в моче и уровень креатинина требуется определять 2 раза в год для обнаружения любых почечных токсических эффектов гиперкальциурии. Рекомендуются ежегодные обследования с помощью щелевой лампы, а также офтальмоскопическое исследование для слежения за развитием катаракты у всех пациентов.

Гипопаратиреоз является одной из немногих эндокринопатий, для которых гормонзаместительная терапия пока недоступна. Лишь в нескольких небольших выборочных исследованиях проводилась оценка эффективности использования инъекционных человеческих ПТГ 1–34 у пациентов с гипопаратиреозом [24, 25]. В 3-летнем исследовании изучалась эффективность терапии ПТГ 1–34 в сравнении с кальцитриолом, с введением дополнительного кальция каждые 12 ч. При использовании обоих методов лечения поддерживался сывороточный уровень кальция в пределах нормы или чуть ниже нормы (1,9–2,2 ммоль/л), но инъекции ПТГ 1–34 привели к уменьшению экскреции кальция. Хотя терапия ПТГ способствовала значительному увеличению биохимических маркеров костного обмена (по сравнению с отсутствием существенных изменений при лечении

кальцитриолом), различий в минеральной плотности костной ткани между группами не наблюдалось. Клиренс креатинина существенно не различался между группами и в ходе исследования был стабильным в обеих группах. [24].

У большинства пациентов с мутациями во внеклеточном кальций-чувствительном рецепторе имеется мягкая гипокальциемия, которая не требует медикаментозной коррекции. Некоторые из них страдают тяжелой, симптоматической гипокальциемией и нуждаются в терапии.

Поскольку лечение кальцием и витамином D у этих пациентов может усугубить исходный уровень гиперкальциурии и привести к нефрокальцинозу и почечной недостаточности, им может помочь терапия ПТГ. У нескольких пациентов терапия ПТГ оказалась успешной, при этом удалось предотвратить гиперкальциурию и нарушения функций почек [24]. Как бы то ни было, перед рекомендацией к использованию такого лечения на практике требуется получение большего количества данных. Препараты, которые противодействуют внеклеточному кальцийчувствительному рецептору (т.е. кальцийлитические агенты), находятся в стадии разработки. В будущем их можно будет использовать для стимулирования эндогенного ПТГ у таких пациентов.

Выводы

1. Первоначальное обследование пациента с гипокальциемией должно включать в себя подробный сбор как семейного анамнеза (что позволяет предположить генетическую причину заболевания), так и анамнеза заболевания (в частности, относительно операций на органах шеи и аутоиммунных заболеваний).

2. Лабораторные исследования должны включать в себя определение уровня сывороточного общего и ионизированного кальция, альбумина, фосфора, магния и исходного уровня ПТГ.

3. Если у пациента имеются тяжелые признаки гипокальциемии, лечение должно быть начато немедленно с обязательным внутривенным введением препаратов кальция, а диагноз должен быть поставлен после стабилизации состояния пациента.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. – М.: Медицинское информационное агенство. 2008; 324–341.
2. Ahn T.G., Antonarakis S.E., Kronenberg H.M. et al. Familial isolated hypoparathyroidism: a molecular genetic analysis of 8 families with 23 affected persons. *Medicine (Baltimore)*. 1986; 65: 73–81.
3. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila I., Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1829–1836.
4. Angelopoulos N.G., Goula A., Rombopoulos G. et al. Hypoparathyroidism in β -thalassemia. *J. Bone. Miner. Metab.* 2006; 24: 138–145.
5. Asari R., Passler C., Kaczirek K. et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch. Surg.* 2008; 143: 132–137.
6. Betterle C., Greggio N.A., Volpato M. Clinical review 93: autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1049–1055.
7. Cooper M.S., Gottoes N.J. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Brit. med. J.* 2008; 336: 1298–302.
8. Carpenter T.O., Carnes D.L. Jr, Anast C.S. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 873–877.
9. De Campo C., Piscopello L., Noacco C. et al. Primary familial hypoparathyroidism with an autosomal dominant mode of inheritance. *J. Endocrinol. Invest.* 1988; 11: 91–96.
10. Gardner D., Shoback D. *Basic and Clinical Endocrinology. Medical.* 2011; 413–419.
11. Goddard C.J., Mbewu A., Evanson J.M. Symptomatic hypocalcaemia associated with metastatic invasion of the parathyroid glands. *Br. J. Hosp. Med.* 1990; 43: 72.
12. Goltzman D., Cole D.E.C. Hypoparathyroidism. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 216–219.
13. Goldmuntz E. DiGeorge syndrome: new insights. *Clin. Perinatol.* 2005; 32: 963–978.
14. Halabe A., Arie R., Mimran D. et al. Hypoparathyroidism – a long-term follow-up experience with 1α -vitamin D3 therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1994; 40: 303–307.
15. Hypocalcemia and hypoparathyroidism. *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.* 1997; 6: 546–51.
16. Lavin N. *Manual of Endocrinology and Metabolism.* Little, Brown and Company, 1994, 439–453.
17. Marx S.J. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1863–1875 [Errata, *N. Engl. J. Med.* 2001;344:240, 696].
18. Page C., Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J. Laryngol. Otol.* 2007; 121: 237–241.
19. Shoback D. *Clinical practice. Hypoparathyroidism.* *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 391–403.
20. Sèze S., Solnica J., Mitrovic D. et al. Joint and bone disorders and hypoparathyroidism in hemochromatosis. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1972; 2: 71–94.
21. Tong G.M., Rude R.K. Magnesium deficiency in critical illness. *J. Intensive Care Med.* 2005; 20: 3–17.
22. Toumba M., Sergis A., Kanaris C., Skordis N. Endocrine complications in patients with thalassaemia major. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2007; 5: 642–648.
23. Thakker R.V. Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2004; 5: 37–51.
24. Winer K.K., Ko C.W., Reynolds J.C. et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone (1-34) versus calcitriol and calcium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4214–4220.
25. Winer K.K., Yanovski J.A., Cutler G.B. Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *J.A.M.A.* 1996; 276: 631–636.
26. Winslow C.P., Meyers A.D. Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy. *Am. J. Otolaryngol.* 1998; 19: 401–403.
27. Zarnegar R., Brunaud L., Clark O.H. Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2003; 32: 483–502.