

СИМПОЗИУМ «ГИПОПАРАТИРЕОЗ»

Проводит: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Рекомендован: эндокринологам, терапевтам, семейным врачам.

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз (ГПТ) — недостаточность функции околощитовидных (паращитовидных) желез (ОЩЖ), характеризующаяся пониженной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) или возникновением резистентности к его действию и приводящая к нарушению обмена кальция и фосфора.

Эпидемиология

Гипопаратиреоз различного генеза встречается у 0,2–0,3 % населения.

Классификация

Различают латентную и манифестную формы ГПТ. Латентный ГПТ протекает без видимых внешних симптомов и выявляется лишь при действии провоцирующих факторов или при специальном исследовании.

Этиология

В зависимости от этиологии выделяют:

А. Послеоперационный ГПТ, который возникает в результате хирургических вмешательств на щитовидной и околощитовидных железах.

Б. ГПТ как следствие повреждения ОЩЖ:

- лучевыми воздействиями;
- инфекционными факторами;
- при амилоидозе;
- при кровоизлияниях в гормонально-неактивную опухоль железы.

В. Идиопатический ГПТ.

Патогенез

Послеоперационный гипопаратиреоз и гипопаратиреоз вследствие повреждения околощитовидных желез

Обе эти формы ГПТ имеют сходные патогенез и клиническую картину. Они различаются только этио-

логическими аспектами, вытекающими из названия формы ГПТ, которая указана в классификации.

Недостаток ПТГ приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения фосфатурического действия ПТГ на почки, а также к гипокальциемии. Она обусловлена снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением мобилизации его из костей и недостаточной реабсорбцией кальция в почечных канальцах. В генезе гипокальциемии имеет значение уменьшение в почках синтеза активного метаболита витамина D, продукция которого зависит от ПТГ. Создание отрицательного кальциевого баланса и избытка фосфора в организме ведет к повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, что обуславливает повышенную судорожную активность.

Идиопатический гипопаратиреоз

Идиопатический ГПТ — редкое заболевание, которое может начаться в любом возрасте. Описаны спорадические и наследственные случаи.

Наследственный ГПТ чаще всего оказывается компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома типа I (АПС I). Другие основные компоненты АПС I: хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых и первичная надпочечниковая недостаточность. Менее часто встречающиеся состояния при этом синдроме — первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания, витилиго, аутоиммунный гастрит, алопеция, стеаторея. Как правило, АПС I возникает в детстве, и чаще его первым проявлением бывает кандидоз. У 30 % пациентов находят аутоантитела к ПТГ.

© Паньків В.І., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський А.Ю., 2013

Схема поэтапного ведения пациентов

Клинические признаки и симптомы		
Гипопаратиреоз А. Судорожные сокращения различных мышечных групп: — скелетных: фибриллярные подергивания, тонические судороги; — дыхательных: ларинго- и бронхоспазм; — парестезии; — ЖКТ: дисфагия, рвота, поносы или запоры. Б. Вегетативные нарушения: — жар, озноб; — головокружение; — боли в области сердца, сердцебиение. В. Трофические нарушения: — катаракта; — дефекты эмали зубов; — ломкость ногтей;		
— нарушение роста волос; — раннее поседение. Г. Изменения психики: — невроты; — снижение памяти; — бессонница; — депрессия. Псевдогипопаратиреоз 1а и 1с, псевдопсевдогипопаратиреоз: — симптомы гипокальциемии; — низкорослость; — брахидактилия; — лунообразное лицо; — ожирение; — крыловидные складки на шее; — множественные подкожные кальцификаты; — нередко: умственная отсталость		
↓		
Диагноз и рекомендуемые клинические исследования		Дифференциальная диагностика
Явная форма гипопаратиреоза А. Данные анамнеза (операции на ЩЖ, ОЩЖ, облучение головы и шеи, инфекции). Б. Клиническая картина. В. Судорожные приступы купируются препаратами кальция. Г. Лабораторные показатели: — гипокальциемия, гиперфосфатемия, гипокальциурия, снижение уровня паратгормона в сыворотке крови (обязательны для постановки диагноза); — пониженный уровень остеокальцина, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при нормальном содержании в крови $25(\text{OH})\text{D}_3$. Д. Инструментальные методы: — рентгенологическое обследование (повышенная плотность костей, кальцификация базальных ганглиев головного мозга); — ЭКГ (удлинение QT-интервала). Скрытые формы тетании А. Симптомы повышенной возбудимости двигательных нервов: — симптом Хвостека; — симптом Вейса; — симптом Труссо. Псевдогипопаратиреоз (ПГПТ) А. Клинический осмотр — характерная клиническая картина остео-дистрофии Олбрайта (ПГПТ Ia и I c). Б. Исследование активности GN-белка в эритроцитах или других клетках (снижена). В. Лабораторное подтверждение резистентности к ПТГ: — гипокальциемия и гиперфосфатемия на фоне повышенного уровня ПТГ; — отрицательная функциональная проба с ПТГ. Г. Молекулярно-генетическое исследование. Псевдопсевдогипопаратиреоз (ППГПТ) — Наследственная остео-дистрофия Олбрайта; — снижение активности GN-белка; — отсутствие резистентности/слабо выраженная резистентность к ПТГ; — нормальный уровень кальция и фосфора в крови; — положительная функциональная проба с ПТГ; — отсутствие других эндокринных нарушений	→	— Различные виды ГПТ; — синдром мальабсорбции при заболеваниях ЖКТ; — гиповитаминоз D; — алкалоз, неукротимая рвота, гипервентиляция; — недостаток Са и витамина D при беременности и лактации; — эпилепсия; — гипогликемический синдром и др.
		Клинические рекомендации — Диета, богатая солями кальция; — ограничение фосфорсодержащих продуктов; — препараты кальция; — препараты витамина D

Наследственные синдромы, при которых идиопатический ГПТ сочетается с пороками развития:

- синдром Кирнса — Сейра: ГПТ в сочетании с пигментным ретинитом, офтальмоплегией, атаксией, атриовентрикулярной блокадой, миопатией;
- синдром Кенни: ГПТ в сочетании с задержкой роста и сужением костно-мозговых каналов длинных трубчатых костей;
- ГПТ в сочетании с глухотой, митральной недостаточностью, нефритом.

Изолированный идиопатический ГПТ обычно бывает спорадическим, реже — семейным заболеванием с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования. Может проявляться в любом возрасте. Аутоантитела к ПТГ отсутствуют. Изолированный идиопатический ГПТ обусловлен дефектами синтеза или секреции ПТГ. Один из вариантов заболевания обусловлен нарушением образования ПТГ из проПТГ.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления ГПТ обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией, приводящими к увеличению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, повышенной судорожной активности.

Клинические симптомы ГПТ

- А. Судорожные сокращения различных мышечных групп:
- скелетных: фибриллярные подергивания, тонические судороги, парестезии;
 - дыхательных: ларинго- и бронхоспазм;
 - ЖКТ: дисфагия, рвота, поносы или запоры.
- Б. Другие клинические проявления:
- вегетативные нарушения: жар, озноб, головокружение, боли в области сердца, сердцебиение;
 - трофические нарушения: катаракта, дефекты эмали зубов, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение;

- изменения психики: неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз **явной формы ГПТ** не представляет трудностей. Он основывается на данных анамнеза (предшествующие операции на щитовидной или околощитовидных железах, облучение головы и шеи, инфекционные воздействия), наличии судорожных приступов, купирующихся введением препаратов кальция, характерной клинической картине, а также на данных лабораторной диагностики.

Лабораторными показателями, подтверждающими диагноз ГПТ, являются:

- гипокальциемия;
- гиперфосфатемия;
- гипокальциурия;
- снижение уровня паратормона в сыворотке крови;
- пониженный уровень остеокальцина, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при нормальном содержании в крови $25(\text{OH})\text{D}_3$.

Выполнение первых четырех пунктов является обязательным для постановки диагноза.

При рентгенологическом обследовании больных ГПТ часто обнаруживают повышенную плотность костей и кальцификацию базальных ганглиев головного мозга.

На ЭКГ можно отметить удлинение QT-интервала.

Выявление скрытых форм тетании и диагностика заболевания вне приступа проводятся клинически на основании характерных симптомов, связанных с повышением возбудимости двигательных нервов.

А. Симптом Хвостека — сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва:

- I степени — сокращение всех мышц лица на стороне поколачивания;
- II степени — сокращение мышц в области крыльев носа и угла рта;
- III степени — сокращение мышц только в области угла рта.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика гипопаратиреоза с заболеваниями, протекающими с гипокальциемией и/или судорожным синдромом

Симптомы заболевания	Судороги	Концентрация в сыворотке крови				Состояние скелета
		Са	Р	ЩФ	ПТГ	
Гипопаратиреоз	++	↓	↑	Н	↓	Н
Псевдогипопаратиреоз	++	↓	↑	Н	Н ↑	Остеодистрофия или Н; кальцификация мягких тканей
Синдром мальабсорбции при заболеваниях ЖКТ, гиповитаминоз D	++	↓	Н ↑ ↓	Н ↑	Н ↑	
Недостаток Са и витамина D при беременности и лактации	+	↓↓	Н ↑	Н ↑	Н	Н или остеомалация
Алкалоз, неукротимая рвота, гипервентиляция	+	Н	Н	Н	Н	Н
Эпилепсия	++	Н ↓	Н	Н ↑	Н ↑	Чаще Н, иногда остеопороз
Гипогликемический синдром	+	Н	Н	Н	Н	Н

Примечания: + — признак имеется; ++ — признак резко выражен; ↓ — параметр снижен; ↑ — параметр повышен; Н — параметр находится в пределах нормы; Са — кальций; Р — фосфор.

Таблица 2. Характеристика препаратов витамина D

Препарат	Активность по отношению к 25(OH)D ₃	Начало действия, сутки	Продолжительность действия
Эргокальциферол	1	10–14	Недели — месяцы
Колекальциферол	1	10–14	Недели — месяцы
Дигидротахистерол	5–10	4–7	7–21 сутки
Альфакальцидол	1000	1–2	2–3 суток
Кальцитриол	1000	1–2	2–3 суток

Б. Симптом Вейса — сокращение круглой мышцы век при поколачивании у наружного края глазницы.

В. Симптом Труссо — появление судорог в кисти («рука акушера») через 1–2 мин после сдавливания плеча жгутом или манжетой для измерения АД.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ГПТ должна проводиться с заболеваниями, сопровождающимися гипокальциемией, и такими, при которых есть судорожный синдром, но не выявляется гипокальциемия (табл. 1).

Клинические рекомендации

Цель лечения: лечение любой формы ГПТ направлено на повышение содержания кальция и снижение концентрации неорганического фосфора в крови, т.е. устранение гипокальциемии, не допуская возникновения гиперкальциемии.

Методы лечения:

- диета, богатая солями кальция;
- ограничение фосфорсодержащих продуктов;
- препараты кальция;
- препараты витамина D.

Терапия препаратами кальция

Препараты кальция назначаются из расчета 1–4 г элементарного кальция в сутки. Предпочтение отдается карбонату или цитрату кальция. В 1000 мг карбоната кальция содержится 400 мг кальция, в 1000 мг цитрата кальция — 211 мг кальция. Можно использовать соли кальция (500–600 мг элементарного кальция на 1 прием) в качестве монотерапии или в сочетании с колекальциферолом (200–400 МЕ в 1 таблетке).

Терапия препаратами витамина D

Дигидротахистерол внутрь 0,5–2 мг/сут (10–40 капель 0,1% р-ра), длительно, *или колекальциферол* внутрь 2000–10 000 МЕ (0,05–0,25 мг) 1 р/сут, длительно, *или эргокальциферол* внутрь 2000–10 000 МЕ (0,05–0,25 мг) 1 р/сут, длительно.

При тяжелой гипокальциемии и нарушенном всасывании: *альфакальцидол* внутрь 1–2 мкг 2 р/сут, длительно, *или кальцитриол* внутрь 1–1,5 мкг 2 р/сут, длительно, *или колекальциферол* в/м 200 000 МЕ (5 мг) 1 р/2 нед, длительно.

При выборе препарата витамина D надо учитывать его активность, время начала и прекращения

действия, исходный уровень кальция в крови, а также длительность начального периода лечения, необходимого для нормализации уровня кальция (табл. 2). В клинической практике наряду с солями кальция наиболее часто применяются для лечения ГПТ дигидротахистерол или комбинация дигидротахистерола с альфакальциолом.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности:

- устранение клинических проявлений гипокальциемии;
- уровень общего кальция в сыворотке крови — 2,1–2,5 ммоль/л, ионизированного кальция — 1–1,28 ммоль/л;
- суточная экскреция кальция с мочой > 2,5 ммоль, но < 10 ммоль.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные проявления терапии солями кальция: запоры, обострение почечно-каменной болезни, если она имела место до назначения лечения, редко — гипокальциемия.

Побочные проявления терапии препаратами витамина D: гиперкальциемия, повышение уровня мочевины или креатинина, расстройство стула, тошнота, сонливость.

Ошибки и необоснованные назначения

Основные ошибки в диагностике ГПТ связаны с неправильной трактовкой судорожного синдрома, который без определения уровня кальция в крови часто расценивается как проявление эпилепсии или другой неврологической патологии, необоснованно назначаются седативные и противосудорожные лекарственные средства. Гипокальциемические судорожные сокращения грудных мышц могут имитировать кардиалгии, бронхоспазм, а мышц живота — острую патологию ЖКТ.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. Необходимо наблюдение эндокринолога для контроля компенсации и коррекции терапии 1 раз в 3–4 месяца; 1 раз в 6 месяцев необходим осмотр окулистом (возможность развития и прогрессирования катаракты); рентгенологический контроль или КТ головного мозга по кли-

ническим показаниям (кальцификация базальных ганглиев).

Трудоспособность зависит от тяжести процесса и медикаментозной компенсации. При стабильном течении ГПТ или его латентной форме она сохранена с ограничениями: не рекомендуется работа, связанная со значительным механическим, термическим и электрическим воздействием на нервно-мышечный аппарат, противопоказано находиться на высоте и у движущихся механизмов, работать водителем. Нетрудоспособны больные с частыми приступами тетании, при наличии стойкой патологии ЦНС и нарушениях зрения из-за катаракты.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Руководство*. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология: Учебник*. — 2-е изд. — М.: Медиа, 2009. — 432 с.

3. *Эндокринологія. Підручник / За ред. А.С. Єфімова*. — К.: Вища школа, 2004. — 494 с.

4. *Эндокринологія. Підручник / За ред. П.М. Боднара*. — Вінниця: Нова Книга, 2007. — 344 с.

5. Черенько С.М., Ларин А.С. *Особенности мониторинга пациентов, оперированных на щитовидной железе*. — К.: Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 2012.

6. *Clinical Management of Thyroid Disease // Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick*. — John Hopkins University School of Medicine. — Baltimore, Maryland, 2009. — 860 p.

7. Брикман А. *Нарушения обмена кальция и фосфора у взрослых // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина*. — М.: Практика, 1999. — С. 413-466.