

О.В. Раков, В.А. Музь

ГУ «Институт эндокринологии  
и обмена веществ  
им. В.П. Комиссаренко НАМН  
Украины»

# ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗ IA ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ

## Резюме

В статье описан клинический случай псевдогипопаратиреоза Ia типа с аутосомно-доминантными признаками наследования, мутация *de novo*<sup>1</sup>, ассоциированного с тиреотропной резистентностью и гиперкальцитонинемией. Описаны также клинические проявления, особенности течения заболевания у пациента.

## Ключевые слова

Псевдогипопаратиреоз, гипотиреоз, фосфорно-кальциевый обмен, гипокальциемия, гиперфосфатемия, паратгормон, кальцитонин, тканевая резистентность, кальцитриол.

Паратиреоидный гормон (паратгормон, ПТГ) является главным регулятором фосфорно-кальциевого обмена. Недостаточность ПТГ или резистентность тканей к его действию приводит к развитию гипопаратиреоза, характеризующегося гипокальциемией и гиперфосфатемией. ПТГ представляет собой одноцепочечный полипептид из 84 аминокислотных остатков. Его действие направлено на повышение ионов кальция и снижение концентрации фосфатов в плазме крови. В свою очередь, секреция ПТГ регулируется за счет воздействия ионов кальция на G-белок<sup>1</sup> кальций-чувствительного рецептора (calcium-sensing receptor, CASR), локализованного на мембране клеток околотитовидных желез. Гипокальциемия приводит к усилению секреции ПТГ, гиперкальциемия — к снижению его выработки [1].

Основными органами-мишенями для ПТГ становятся почки и костная ткань. В органах-мишенях локализованы специфические рецепторы PTH/PTHrP<sup>2</sup>, которые взаимодействуют с ПТГ, вследствие чего инициируется каскад событий с активацией аденилатциклазы. Внутри клетки возрастает концентрация молекул цАТФ, действие которых стимулирует мобилизацию ионов кальция из внутриклеточных запасов. В почках ПТГ действует преимущественно в восходящем отделе петли Генле и дистальных извитых канальцах. ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция путем увеличения актив-

ности Ca<sup>2+</sup>-аденозинтрифосфатазы Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>-противотока, а также посредством стимуляции 1 $\alpha$ -гидроксилазы и синтеза кальцитриола [2].

В костной ткани рецепторы PTH/PTHrP локализованы в остеобластах и остеоцитах, но отсутствуют на остеокластах. Тем не менее при повышении уровня ПТГ происходит активация остеокластов и усиливается резорбция костной ткани. Этот эффект ПТГ опосредуется остеобластами. Под влиянием ПТГ стимулируется секреция инсулиноподобного фактора роста 1 и цитокинов (интерлейкин-1 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), которые активируют остеокласты [3].

Еще одним важнейшим регулятором фосфорно-кальциевого обмена является кальцитриол. Подобно другим 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 Ca<sup>2+</sup>-переносящих белков, обеспечивающих реабсорбцию ионов кальция и фосфатов из полости кишечника в эпителиальную клетку кишечника. Далее кальцитриол контролирует транспорт ионов кальция из клетки 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 [2, 3].

Кальцитонин также участвует в кальциевом обмене и представляет собой полипептид, со-

<sup>1</sup> Не наследованный от родителей.

<sup>1</sup> (англ. G proteins) — это семейство белков, относящихся к ГТФ-азам и функционирующих в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах.

<sup>2</sup> Рецептор PTH/PTHrP относится к новому семейству рецепторов, связанных с G-белком.

стоящий из 32 аминокислотных остатков с одной дисульфидной связью. Этот гормон щитовидной железы вырабатывается С-клетками, расположенными среди фолликулов, образующих А- и В-клетками. С-клетки — это клетки нейроэндокринного происхождения, которые «приходят» в ткань щитовидной железы во время внутриутробного развития человека. Считается, что гормон кальцитонин — это основной продукт выработки С-клеток. Кальцитонин является антагонистом паратгормона. Образование кальцитонина напрямую зависит от уровня кальция в крови: при его повышении концентрация кальцитонина увеличивается, а при падении — снижается [4].

Кроме того, кальцитонин подавляет канальцевую реабсорбцию ионов кальция в почках, тем самым стимулируя их экскрецию почками с мочой [2, 3]. Кальцитонин известен прежде всего как наиболее чувствительный маркер медуллярной карциномы щитовидной железы и рака, образовавшегося из С-клеток [5, 6].

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) — это семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, однако очень редко встречаются спорадические случаи. При этом заболевании организм не способен реагировать на паратиреоидный гормон паращитовидной железы, который контролирует уровень кальция, фосфора и витамина D в костях и крови.

Псевдогипопаратиреоз считается первой эндокринной патологией, на основе которой было подтверждено предположение о феномене нарушения чувствительности тканей к гормону, вырабатываемому железами внутренней секреции или вводимому извне, при условии, что механизм и уровень его выработки остается неизменным.

Изучение и описание данной патологии было проведено в середине прошлого века Ф. Олбрайтом, в связи с этим псевдогипопаратиреоз иначе именуют наследственной остеодистрофией Олбрайта [7].

Псевдогипопаратиреоз является редким заболеванием, и его распространенность в различных популяциях в настоящее время неизвестна [8].

**Эпидемиология.** Предполагаемая распространенность ПГП и остеодистрофии Олбрайта примерно 0,79 на 100,000 тыс. человек (согласно Orphanet Report Series, November 2011)<sup>3</sup>. Японские исследователи приводят цифру распространенности ПГП в Японии 0,34 на 100,000 населения [9].

**Патогенез и клинические формы.** В настоящее время известны четыре патогенетические формы патологии: Ia, Ib, Ic и II.

<sup>3</sup> Orphanet Report Series. 20102206 www.orpha.net ... An on-line survey was designed in November 2011.

Полагают, что в основе псевдогипопаратиреоза лежит генетически обусловленная резистентность почек и скелета к действию паратгормона в результате дефекта комплекса «специфический циторецептор — паратгормон — аденилатциклаза», что нарушает процесс образования в почках 3,5-АМФ, являющегося внутриклеточным посредником действия паратгормона на метаболические процессы. ПГП является генетически гетерогенным заболеванием. У части больных дефект имеет сам циторецептор, связывающий паратгормон (псевдогипопаратиреоз Ia типа), у других отмечается дефект нуклеотид-связывающего белка, локализованного в липидном слое клеточной мембраны и функционально связывающего рецептор с аденилатциклазой (тип Ib псевдогипопаратиреоза) [10]. Псевдогипопаратиреоз типа Ic некоторые авторы отождествляют с псевдо-псевдогипопаратиреозом, который описал F. Albright в 1952 году [11]. Этот тип характеризуется свойственной клинической картиной ПГП, однако уровни кальция, фосфора в крови и моче остаются в пределах нормальных величин. Показатели ПГП иGs-белка<sup>4</sup> в крови также сохраняются на нормальном уровне. У части больных наблюдается ферментативная недостаточность самой аденилатциклазы (псевдогипопаратиреоз II типа). Дефицит цАМФ, развивающийся вследствие этих дефектов, ведет к нарушению синтеза специфических белков, которые и определяют биологический эффект паратгормона. Таким образом, теряется чувствительность органов-мишеней, в частности почек, к паратгормону. В результате этого уменьшается экскреция фосфора с мочой, возникает гиперфосфатемия, вторично развивается гипокальциемия, которая может вызывать стимуляцию секреции паратгормона и развитие вторичного гиперпаратиреоза. Повышенное образование паратгормона не вызывает увеличения выведения фосфора и цАМФ с мочой из-за генетически обусловленной резистентности почечных канальцев к паратгормону, но сопровождается изменениями в костной ткани, характерными для гиперпаратиреоза, что может свидетельствовать о сохранении нормальной чувствительности остеокластов к паратгормону. Вероятно, подобный механизм лежит в основе развития нечувствительности тканей других органов и эндокринных желез (гипофункция щитовидной железы, гонад, гипофиза, сахарный диабет, а также сниженный ответ печени на введение глюкагона), наблюдаемой при псевдогипопаратиреозе Ia типа [12-16].

При любых вариантах псевдогипопаратиреоза заболевание носит наследственный характер с аутосомно-доминантным типом наследова-

<sup>4</sup> Гуанин-нуклеотид-связывающий.

ния, сцепленным с X-хромосомой. Изучение родословных показывает, что число женщин с псевдогипопаратиреозом в 2 раза превышает количество больных мужчин. Болезнь редко передается от отца к сыну прежде всего из-за низкой плодовитости мужчин, страдающих псевдогипопаратиреозом [17].

Поскольку при ПГП паращитовидные железы остаются интактными, гипокальциемия может вызвать стимуляцию секреции паратгормона и развитие вторичного гиперпаратиреоза. При ПГП обычно имеет место компенсаторная гиперплазия паращитовидных желез (как правило, развитие аденом для таких больных не свойственно). В свою очередь, в костной ткани происходят изменения, типичные для гиперпаратиреоза (диффузный остеопороз, кисты). Высвобождающийся из костной ткани кальций откладывается в виде кальцификатов в подкожной клетчатке, мышцах, почках, а также в миокарде, стенках крупных сосудов, конъюнктиве и роговице глаза [18, 19].

У больных ПГП определяется низкий уровень функционально активной формы витамина  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке крови. Уменьшение количества активной формы витамина D в организме приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемии, что увеличивает выброс паратгормона в кровоток. Вследствие этого усиливается транспорт кальция из костной ткани и развивается остеомалация [2, 20].

Клинические особенности ПГП связаны в первую очередь с изменениями скелета и нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Характерны фенотипические признаки (остеодистрофия Олбрайта): лунообразное лицо, короткая шея, низкорослость, ожирение, брахиметафалангизм, гетеротропные подкожные кальцификаты и экзостозы. Вследствие гипокальциемии обычно развиваются катаракта и дефект эмали зубов [13, 21]. Со стороны нервной системы часто наблюдаются подкорковые нарушения: хореоформные гиперкинезы, атетоз, лицевой гемиспазм, паркинсонизм и др., иногда мозжечковые явления: атаксия, нарушение координации. Но наиболее характерны титанические судороги. Интеллектуальный дефект не прогрессирует. Психические процессы замедлены, отмечается моторная неловкость. Больным свойственна быстрая утомляемость, отмечается общая слабость, головные боли [22]. Дети с такой болезнью не справляются со школьной программой, у них снижена память. Еще один отличительный признак болезни Олбрайта — пигментация кожи. По телу распространяются коричневые пятна. Нередко наблюдается одновременное вовлечение других эндокринных желез: щито-

видной железы (гипофункция), гонад, поджелудочной железы [12].

**Диагностика и лечение псевдогипопаратиреоза.** В клинической практике остеодистрофию Олбрайта трудно диагностировать из-за отсутствия клинических проявлений или слабой выраженности при рождении и в дальнейшем с очень гетерогенной клинической картиной.

У больных ПГП определяется гипокальциемия, гиперфосфатемия, нормальная или повышенная активность щелочной фосфатазы в крови, увеличение содержания паратгормона в сыворотке крови; уменьшение экскреции фосфора и кальция с мочой. При рентгенологическом исследовании (рентгенография костей и суставов, денситометрия) выявляют специфические изменения костной ткани. Для исключения поражения других органов и с целью дифференциальной диагностики ПГП от сходных по проявлениям синдромов проводят консультации эндокринолога, нефролога, окулиста, офтальмолога, андролога, гинеколога [13].

Лечение при гипокальциемии заключается в назначении препаратов кальция в дозах, достаточных для поддержания нормальной концентрации кальция в крови. Большое значение имеет терапия витамином D. Начальную дозу рассчитывают из 2000 МЕ/кг массы тела в сутки, но не более 100 000 МЕ в сутки. Во избежание передозировки препаратов витамина D необходим контроль за концентрацией кальция в крови каждые 3-7 дней в течение первых двух недель лечения и каждый месяц в течение последующих 2-3 месяцев. По достижении стабильной концентрации кальция в крови достаточно проверять ее 1 раз в 2-3 месяца. Можно применять кальцитрин, ди-гидротахистерол, оксидевит, а также другие препараты активных форм витамина D. Диета с ограничением фосфора помогает нормализовать концентрацию кальция в крови и устранить симптомы вторичного гиперпаратиреоза. При недостаточности других желез внутренней секреции проводят заместительную терапию соответствующими гормонами. Лечение паратиреоидным гормоном неэффективно [1, 14, 23-26].

#### Клиническое описание

В данной публикации мы приводим единственный описанный в Украине случай у пациента с псевдогипопаратиреозом Ia типа аутосомно-доминантным типом наследования, мутация *de novo*, ассоциированным с тиреотропной резистентностью и гиперкальцитонинемией.

Пациент мужчина европеоидной расы А. впервые обратился в консультативную поликлинику нашего института к врачу-эндокринологу в возрасте 35 лет (15.06.2017) с жалобами на низкий рост, множественные подкожные уплотнения в области передней брюшной

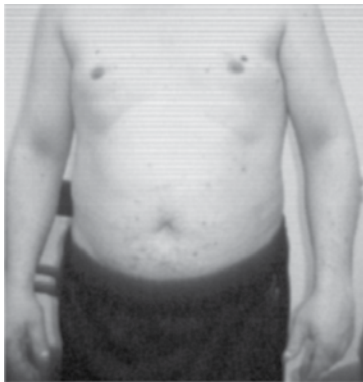
стенки, стоп, избыточный вес, боли в области тазобедренных суставов при незначительной физической нагрузке, головные боли, преимущественно локализующиеся в лобной области и сопровождающиеся рвотой, которая приносит облегчение, снижение памяти.

При изучении анамнеза стало известно, что оба родителя украинцы по национальности, брак некровнородственный. Родословная не отягощена. В семье был вторым ребенком. Беременность протекала без каких-либо особенностей и закончилась естественным родоразрешением. Масса тела при рождении — 4200 г, рост — 54 см. Закричал сразу, оценка по шкале Апгар — 7/9 баллов. После выписки из роддома у ребенка появились вздутие живота, урчание, колики, срыгивание, беспокойство, которые возникали через несколько минут после кормления. Педиатром по месту жительства был установлен диагноз: лактазная недостаточность с назначением пробиотиков, которые пациент получает по сегодняшний день. До полутора лет находился на грудном вскармливании. С детства имел избыточную массу тела. Начал ходить в 1 год и 3 месяца. С 5-летнего возраста мама заметила уплотнения в мягких тканях передней брюшной стенки, стоп. Обследовались и лечились у ортопеда по месту жительства с диагнозом «экзостозная болезнь». С 3 лет отмечается задержка психоречевого развития, находится под наблюдением психиатра.

При анализе амбулаторной карты пациента и документации из медицинских учреждений по месту жительства выявлено, что исследование кальция и фосфора проводилось в возрасте 5 лет, отмечалась гипокальциемия, но по данному поводу дообследование не проводилось. Впервые более детально был обследован в возрасте 20 лет, когда при анализе крови отмечалось снижение уровней общего и ионизированного кальция, повышение уровня неорганического фосфора, ПТГ

и низкие показатели 25-ОН гидроксиколекальциферола. Тиреоидный профиль соответствовал возрастной норме. УЗИ щитовидной железы без особенностей. По данным рентгенологического исследования: определяется деформация II степени обоих тазобедренных суставов с деформацией головки, утолщение анатомической щели, выпрямление угла на фоне врожденной дисплазии суставов. По результатам консультации генетика: фенотип может соответствовать псевдогипопаратиреозу. Были назначены препараты кальция (Кальцецин Адванс — 1500 мг/сут) и витамин D (Альфа D<sub>3</sub>-Тева 1 мкг/сут). Следует отметить, что вышеуказанные препараты пациент принимал нерегулярно, делал длительные перерывы в приеме и в большинстве случаев самостоятельно менял дозировку. В 2007 году осмотрен генетиком института эндокринологии, где был установлен диагноз: псевдогипопаратиреоз (наследственная остеодистрофия Олбрайта), вероятно, 1a, ауто-сомно-доминантный тип наследования, мутация de novo. Для точной верификации типа ПГП было рекомендовано проведение генетического анализа GNAS и постоянный длительный прием препаратов кальция, активных форм витамина D. В последующие 10 лет лечился и наблюдался по месту жительства (неоднократно госпитализировался в отделение травматологии и терапии по месту жительства).

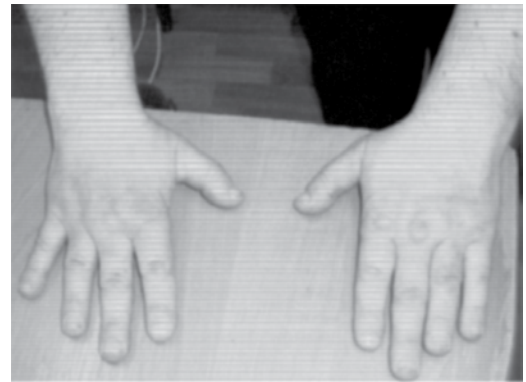
При осмотре: рост — 160 см, вес — 92 кг, ИМТ=35,94 кг/м<sup>2</sup>. Общее состояние удовлетворительное. Зев чистый. Обращают на себя внимание особенности фенотипа: ожирение (рис. 1), лунообразное лицо, короткая шея, широкий лоб, антимонголоидный разрез глазных щелей, системная гипоплазия твердых тканей зубов (рис. 2), брахидактилия 4-5-го пальцев обеих кистей (рис. 3), множественные пустулезные высыпания на теле. Описанный фенотип отсутствовал у других членов семьи. Половое развитие соответствовало возра-



**Рис. 1. Ожирение**



**Рис. 2. Лунообразное лицо, короткая шея, широкий лоб, антимонголоидный разрез глазных щелей, системная гипоплазия твердых тканей зубов**



**Рис. 3. Брахидактилия 4-5-го пальцев обеих кистей**



сту. Щитовидная железа увеличена в размерах до I степени по классификации ВОЗ, плотно-эластичной консистенции при пальпации, безболезненная. В области левой доли пальпируется участок уплотнения диаметром около 1 см. Кожа суховатая на ощупь. В области туловища, на верхних и нижних конечностях, множественные родимые пятна. В области правой лопатки, ближе к верхнему краю, определяется пигментное пятно размерами 15x18 см. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, равномерно распределена. Телосложение диспропорциональное за счет укорочения конечностей. Тоны сердца слегка приглушены, ритмичны, ЧСС — 72 уд/мин, шумов нет. В легких аускультативно — везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Симптомы Хвостека и Труссо отрицательные. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Общий анализ крови и мочи — без особенностей. Показатели биохимического и гормонального исследования в динамике представлены в таблице.

Как видно из представленной таблицы, обращает на себя внимание повышение уровня ПТГ — **140,9** пг/мл (норма 18,5-88), кальцитонина — **110** пг/мл (норма <18,2), снижение в сыворотке крови уровня общего **1,64** ммоль/л (норма 2,18-2,6) и **0,88** (норма 1,09-1,35) ионизированного кальция, а также повышенные показатели фосфора — **1,8** ммоль/л (норма 0,78-1,65). Анализы тиреоидного профиля находились в пределах референтных значений.

При дальнейшем наблюдении, через пять месяцев после обращения пациента в поликлинику нашего института, тиреоидный профиль соответствовал картине субклинического гипотиреоза: ТТГ — **5,6** мкЕд/мл (норма 0, 4-4,0 мкЕд/мл), Т<sub>4</sub> свободный — 0,80 нг/дл (норма 0,89-1,76 нг/дл), Т<sub>3</sub> свободный — 3,1 пг/мл (норма 2,3-4,2 пг/мл), а показатели кальция и фосфора приблизились к нормальным значениям: кальций общий — **1,99** ммоль/л (норма 2,18-2,6), кальций ионизированный — **0,94** (норма 1,09-1,35). Значения ПТГ — **135,8** пг/мл (норма 18,5-88) и кальцитонина — **230,0** пг/мл (норма < 18,2) оставались повышенными, и какой-либо динамики в изменении этих показателей мы не отмечали за весь период наблюдения.

Уровни пролактина, тестостерона, щелочной фосфатазы, маркеров резорбции костной ткани находились в пределах нормальных величин. На фоне адекватной заместительной терапии препаратами витамина D<sub>3</sub> нами отмечено значительное увеличение уровня 25-ОН гидроксивитамина D<sub>3</sub> до **59,6** нмоль/л (норма > 75), а в момент обращения его показатели соответствовали — **24,8** нмоль/л (норма > 75).

**Таблица. Показатели биохимического и гормонального исследования в динамике<sup>1</sup>**

Лабораторные показатели	15.06.2017	22.08.2017	29.11.2017	Референтные значения
<b>Кровь</b>				
Калий, ммоль/л	3,9	4,2	3,4	3,5-5,5
Натрий, ммоль/л	144	138	136	132-146
Хлор, ммоль/л	100	98	96	99-109
Кальций общ., ммоль/л	<b>1,64</b>	<b>1,66</b>	<b>1,99</b>	2,18-2,6
Кальций <sup>++</sup> , ммоль/л	<b>0,88</b>	<b>0,84</b>	<b>0,94</b>	1,09-1,35
Фосфор, ммоль/л	<b>1,8</b>	<b>1,92</b>	<b>1,73</b>	0,78-1,65
Сахар, ммоль/л	5,5	5,28	5,36	4,1-6
Креатинин, мкмоль/л	88	92	74	61-108
Магний, ммоль/л	0,5	0,52	0,58	0,53-1,11
Общий белок, г/л	76	78	67	57-82
Общий билирубин, мкмоль/л	10,9	20,4	11,9	5,0-21
Щелочная фосфатаза, Ед/л	81	69	73	40-129
Паратиреоидный гормон, пг/мл	<b>140,9</b>	<b>194,9</b>	<b>135,8</b>	18,5-88
Пролактин, нг/мл	2,8	11,6	3,6	2,1-17,7
Кальцитонин, пг/мл	<b>110</b>	<b>99,4</b>	<b>230,0</b>	<18,2
Тиреотропин, мкЕд/мл	3,57	-	5,6	0,4-4,0
Т <sub>4</sub> свободный, нг/дл	0,8	-	0,8	0,89-1,76
Т <sub>3</sub> свободный, пг/мл	3,4	-	3,1	2,3-4,2
Антитела к пероксиду, Ед/мл	16	-	12	<35
Антитела к тиреоглобулину, Ед/мл	12	-	-	<40
Тиреоглобулин, нг/мл	17,1	6,54	-	3-40
Тестостерон свободный, пмоль/л	2,6	1,79	1,54	1,39-24,6
25-ОН гидроксивитамин D <sub>3</sub> , нмоль/л	<b>24,8</b>	<b>48,7</b>	<b>59,6</b>	>75
bb-CrossLaps <sup>2</sup> , Ед/л	5,0	-	4,36	1,5-4,7
Остеокальцин, нг/мл	19,6	-	20,9	2,0-22
<b>Моча</b>				
Фосфор, ммоль/сут	<b>6,23</b>	-	<b>8,04</b>	12,9-43,9
Кальций, ммоль/л	<b>0,8</b>	<b>0,96</b>	<b>1,14</b>	2,5-7,5
Дезоксипиридинолин, моль/л	-	-	<b>&lt;0,1</b>	2,3-54
Препараты кальция: D <sub>3</sub> Никомед <sup>3</sup>	2000 мг	2000 мг	2000 мг	
Альфа D <sub>3</sub> -Тева 0,5 мкг	1 мкг	1,5 мкг	1,5 мкг	

<sup>1</sup> Все представленные лабораторные анализы выполнены в сертифицированной лаборатории «Дила» (Украина).

<sup>2</sup> С-терминальный телопептид коллагена I типа.

<sup>3</sup> На момент осмотра пациент получал кальцецин 1500 мг.

При УЗ-обследовании — органы брюшной полости без особенностей.

УЗИ щитовидной железы: щитовидная железа расположена в типичном месте, увеличена за счет обеих долей. В правой доле определяется образование диаметром 6 мм, правильной формы, с четкими границами. Ткань образования изоэхогенна. Эхоструктура неоднородна за счет очагов фиброза и участков кистовидной дегенерации. В левой доле определяется образование диаметром 9 мм, правильной формы, с неравномерными гидрофильными границами. Ткань образования изоэхогенна. Эхоструктура неоднородна за счет очагов фиброза и мелких кальцификатов. Остальная ткань железы изоэхогенна. Эхоструктура однородна. Визуализируются лимфоузлы в областях:

Правой п/челюстной, в/яремной, с/яремной.

Левой п/челюстной, в/яремной, с/яремной, поперечными размерами от 3 до 5 мм, множественные. Описанные лимфоузлы предположительно воспалительного генеза.

Слева в пределах мягких тканей определяется группа мелких кальцификатов.

Суммарный объем по методу Brunn (куб. см): 22,07. Правая доля —12,06 (54,6%); [22x52x22]; левая — 10,01 (45,4%); [22x50x19]. Возрастной уровень верхней границы объема — 15,0 — увеличение по отношению к верхней границе: 47%.

Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия. Протокол обследования: под контролем эхографии, иглой 21G произведена тонкоигольная аспирационная биопсия: выявлены образования, локализованные в нижней трети левой доли щитовидной железы диаметром 9 мм. Количество пункций — 3.

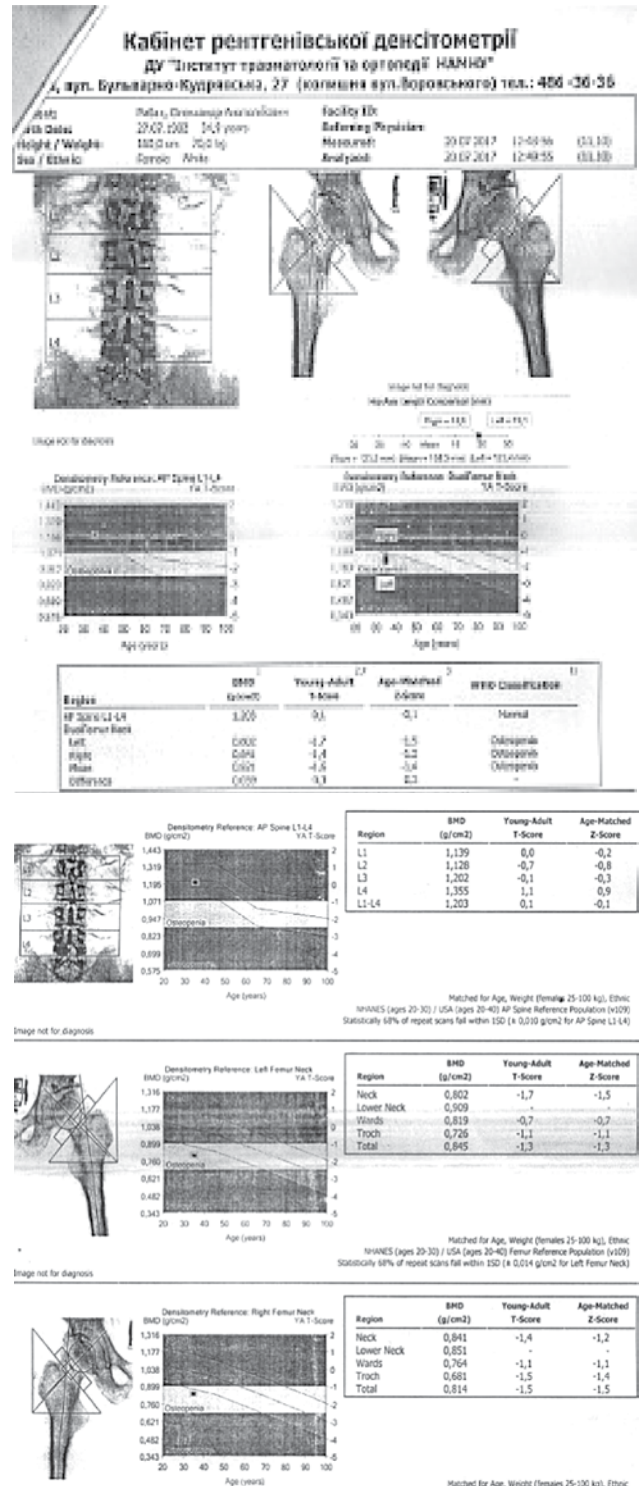
Цитологическое заключение: **Узел левой доли размером 9 мм — аденоматозный узел (BSRIC: II. Bening).**

Сцинтиграфия паращитовидных желез: данных в пользу гиперфункциональной гормонально активной аденомы паращитовидных желез не выявлено. Многоузловой зоб.

**Семейная медуллярная карцинома щитовидной железы была исключена на основании неоднократного определения уровня кальцитонина у матери и родного брата, а также данных ультразвукового обследования.**

Допплер-кардиография. Заключение: Повышенная эхогенность створок митрального и аортального клапанов. Незначительная митральная регургитация. Открытое овальное окно (2 мм). Шунт-поток через МПП в области овального окна.

Ультразвуковое обследование сосудов шеи: признаков нарушения кровотока по магистральным артериям на уровне экстракраниального сегмента не выявлено.



**Рис. 4. Рентгеновская компьютерная денситометрия**

По данным рентгеновской денситометрии (рис. 4) плотность костной ткани по показателю «Z»: — AP Spine Bone Density: (L1-L4)= -0,1 (МПКТ — норма).

— Dual Femur Bone: Л= -1,5 (МПКТ — норма); П= -1,2 (МПКТ — остеопения).

Заключение: Минеральная плотность костной ткани в пределах возрастной нормы. Незначительная остеопения шейки бедренной кости слева и справа.

Рентгенография правого локтевого сустава: признаки субхондрального склероза сустава. Начальные краевые костные разрастания. Рентген-признаки диффузного артроза правого локтевого сустава I степени.

МРТ головного мозга. Заключение: МРТ-признаки выраженных дисциркуляторных изменений головного мозга, двухстороннее симметричное поражение подкорковых структур, вероятнее, метаболического генеза.

Рентгенография органов грудной клетки: без особенностей.

Компьютерная электроэнцефалография: параметры ЭЭГ — вариант физиологической нормы.

Проконсультирован специалистами:

1. Невропатолог: Дисциркуляторная, дисметаболическая энцефалопатия II степени с выраженным церебростеническим синдромом, интеллектуально-мнестическим снижением, вегетативной дисфункцией, вестибулопатией. Пароксизмальные состояния. Полигландулярный, вертеброгенный синдром.
2. Кардиолог: Дисметаболическая миокардиодистрофия СН 0 степени.

На основании характерных жалоб больного, клинического статуса, данных анамнеза заболевания, а также учитывая показатели лабораторных и инструментальных методов исследования установлен диагноз: псевдогипопаратиреоз Ia, аутосомно-доминантный тип наследования, мутация de novo, ассоциированный с тиреотропной резистентностью и гиперкальцитонинемией. Многоузловой зоб I степени.

Рекомендовано проведение ДНК-диагностики — поиск мутаций в гене GNAS1.

### Результаты и их обсуждение

При выраженной резистентности к ПТГ у большинства взрослых пациентов с ПГП Ia часто может наблюдаться легкая резистентность к тиреотропному гормону гипофиза [31].

Гипотиреоз при ПГП может также сочетаться с такими проявлениями, как гипогонадизм, дефицит гормона роста, высокими уровнями кальцитонина сыворотки крови [3, 27-29, 31, 32].

Как уже указывалось выше, кальцитонин так же, как и ПГ, участвует в кальциевом обмене и является антагонистом паратгормона. Кальцитонин-рецептор относится к семейству G-связываемых heptahelical рецепторов, а вездесущая связь G-белков с рецепторами GPCRs, которые также известны как семиспиральные рецепторы оболочек мембран, объясняет известную ассоциированную резистентность к множественным гормонам, включая резистентность к тиреотропному гормону гипофиза, гонадотропинам, глюкагону [28, 30, 31]. В мировой литературе упоминается о нескольких случаях ПГП с гиперкальцитонинемией

ей [28]. Описание псевдогипопаратиреоза Ia с гиперкальцитонинемией в доступной медицинской литературе в Украине мы не нашли.

Выраженная гиперкальцитонинемия у нашего пациента является результатом дисбаланса сложной регуляторной системы. Повышенный уровень кальцитонина в сыворотке крови у больных псевдогипопаратиреозом Ia типа способствует снижению уровня 1,25-дегидроксивитамина D<sub>3</sub> [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], который образуется в митохондриях клеток почек под действием 1α-гидроксилазы и является наиболее активной формой витамина D. По своему действию 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> является гормоном и прямым антирахитическим фактором, его механизм действия подобен стероидным гормонам. После синтеза в почках он транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой оболочки стимулирует синтез кальций-связывающего протеина, который способен связывать кальций, поступающий с пищей. В результате этих процессов уровень кальция в крови повышается. При ПГП образование 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> под действием почечной 1α-гидроксилазы является дефектным, что связано с резистентностью к ПТГ, который является стимулятором 1α-гидроксилазы. В свою очередь, уменьшению образования 1β-гидроксилазы может способствовать резистентность к кальцитонину, поскольку кальцитонин сам способствует снижению образования 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в почках путем взаимодействия с промотором гена 1α-гидроксилазы. А поскольку 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> снижает регуляцию кальцитонина C-клетками, возможно, взаимодействуя с его ядерным рецептором, низкие уровни 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> могут являться основной причиной гиперкальцитонинемии, обнаруженной у пациентов с псевдогипопаратиреозом Ia типа. Как известно, кальцитонин является нейромедиатором, и резистентность к нему может способствовать развитию умственной отсталости, что часто наблюдается при ПГП Ia типа [28, 31, 32].

Пациенту рекомендован:

- 1) прием активных метаболитов витамина Альфа D<sub>3</sub>-Тева в дозе 2 мкг в сутки; Кальций D<sub>3</sub> Никомед Форте в дозе 2000 мг в сутки; L-тироксин 25 мкг утром;
- 2) контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена, уровня тиреоидных гормонов, ТТГ, паратгормона, кальцитонина и содержания витамина гидроксихолекальциферол (25-OH витамина D<sub>3</sub>) в динамике;
- 3) ультразвуковое обследование щитовидной железы каждые 6 месяцев.

С целью исключения медуллярного рака щитовидной железы у пациентов ПГП Ia типа с гиперкальцитонинемией в первую очередь необходимо систематически тщательно повторять клиническое, лабораторное и ультразвуковое ис-



следование, а также обследовать их родственников. Хотя, по нашему мнению, учитывая наличие узлов в щитовидной железе у нашего пациента, возможно, лучшим результатом было бы проведение тиреоидэктомии с последующим назначением адекватной дозы левотироксина.

Интерес к данному клиническому случаю обусловлен исключительной редкостью заболевания, сложностью дифференциальной диагностики и полиморфизмом его клинических проявлений.

### Выводы

Таким образом, диагноз ПГП в настоящее время основан на клинических, инструменталь-

ных и биохимических данных (гипокальциемия, гиперфосфатемия и повышенный уровень ПТГ у пациентов без нарушения функции почек). Молекулярно-генетическая диагностика остается самым надежным методом в дифференциальной диагностике различных подтипов ПГП.

Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Отдельную благодарность авторы выражают лаборатории «Дила» (Украина) за предоставленную возможность и непосредственное участие в проведении широкого лабораторного исследования у нашего пациента.

### Список использованной литературы

1. Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T. Jr., Brandi M.L., Clarke B.L., Shoback D. et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future search // *J. Bone Miner. Res.* — 2011. — Vol. 26. — P. 2317-2337.
2. Мокришева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: современный взгляд на проблему // *Альманах клинической медицины.* — 2016. — № 44 (4). — С. 477-492.
3. Мокришева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения. Дис. докт. мед. наук. — Москва, 2011. — 253 с.
4. Bae Y.J., Schaab M., Kratzsch J. Calcitonin as biomarker for the medullary thyroid carcinoma // *Recent Results Cancer Res.* — 2015. — Vol. 204. — P. 117-137.
5. Vainas I., Marthopoulos A., Chrisoulidou A., Raptou K., Tziomalos K., Pazaitou-Panayiotou K. Calcitonin stimulation tests for the early diagnosis and follow-up of patients with C cell disease: a descriptive analysis // *Hippokratia.* — 2013 Jul. — Sep. — Vol. 17 (3). — P. 246-251.
6. Rosario P.W., Calsolari M.R. Usefulness of serum calcitonin in patients without a suspicious history of medullary thyroid carcinoma and with thyroid nodules without an indication for fine-needle aspiration or with benign cytology // *Metab. Res.* — 2016 Jun. — Vol. 48 (6). — P. 372-376.
7. Albright F., Burnett C.H., Smith P.H., Parson W. Pseudohypoparathyroidism. An example of seabright-Bantam syndrome // *Endocrinology.* — 1942. — Vol. 30. — P. 922-932.
8. Hypoparathyroidism. Eds: Maria Luisa Brandi, Edward Meigs Brown. — 2015. — P. 355-362.
9. Nakamura Y., Matsumoto N., Nmakoshi A., Kawamura N., Seino Y., Kasuga M. et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan // *Epidemiol.* — 2000 Jan. — Vol. 10 (1). — P. 29-33.
10. Levine M.A. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2012 Dec. — Vol. 19 (6). — P. 443-451.
11. Albright F., Forbers A.P., Henneman P.H. Pseudo-pseudohypoparathyroidism // *Trans Assoc. Am. Physicians.* — 1952. — Vol. 65. — P. 337-350.
12. Mantovani G., Elli F.M. Pseudohypoparathyroidism type 1b in 2015 // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 2015 May. — Vol. 76 (2). — P. 101-104.
13. Makita N., Sato J., Rondard P., Fukamachi H., Yuasa Y., Aldred M.A. et al. Human G (salpha) mutant causes pseudohypoparathyroidism type 1a/neonatal diarrhea, potential cell-specific role of the palmitoylation cycle // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2007. — Vol. 104. — P. 424-429.
14. Mantovani G., Ferrante E., Giavoli C., Linglart A., Cappa M., Cisternino M. et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type 1a: first study on the effect on growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 5011-5017.
15. Mantovani G., Elli F.M., Spada A. GNAS epigenetic defects and pseudohypoparathyroidism: time for a new classification? // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — Vol. 44. — P. 716-723.
16. Mannava M., Masood A., Devi A.K. A case report of a 14 year old male with pseudohypoparathyroidism associated with multiple hormonal resistance // *Indian J. Clin. Biochem.* — 2015 Jan. — Vol. 30 (1). — P. 113-116.
17. Lemos M.C., Thakker R.V. GNAS mutations in pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders // *Hum. Mutat.* — 2015. — Vol. 36. — P. 11-19.
18. Sengupta S.I., Ravindran R.D., Kannusamy V., Tamrakar V. Двусторонний одновременный отек диска и катаракта, связанная с наследственной остеодистрофией Олбрайта // *Ближневосточный офтальмологический журн.* — 2012. — Vol. 19 (1). — P. 166-168.
19. Sengupta S., Ravindran R.D., Kannusamy V., Tamrakar V., Mantovani G., et al. GNAS epigenetic defects and pseudohypoparathyroidism: time for a new classification? // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — Vol. 44. — P. 716-723.
20. Mantovani G.J. Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011 Oct. — Vol. 96 (10). — P. 3020-3030.
21. Щербак Ю.О. Спадкова остеодистрофія Олбрайта (псевдогіпопаратиреоз, тип 1a): клінічний випадок // *Укр. журн. дит. ендокринології.* — 2012. — № 1. — С. 88-91.
22. Roizen J.D., Danzig J., Groleau V., McCormack S., Casella A., Harrington J. et al. Resting energy expenditure is decreased in pseudohypoparathyroidism type 1A // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101. — P. 880-888.
23. Lopes M.P., Kliemann B.S., Bini I.B., Kulchetscki R., Borsani V., Savi L., Borba V.Z., Moreira C.A. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications // *Arch. Endocrinol. Metab.* — 2016 Nov. — Dec. — Vol. 60 (6). — P. 532-536.



24. Mantovani G., de Sanctis L., Barbieri A.M., Elli F.M., Bollati V., Vaira V., et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2011 Oct. — Vol. 96 (10). — P. 651-658.
25. Liskina A.S., Kudrjashova E.K., Nikitina I.L. Rare but not forgotten syndrome: Osteodystrophies Albright type A // *Translational Medicine.* — 2015. — Vol. 2 (3). — P. 98-102.
26. Clarke B.L., Brown E.M., Collins M.T., Jьppner H., Lakatos P., Levine M.A. et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016 Jun. — Vol. 101 (6). — P. 2284-2299.
27. Marx S.J., Hershman J.M. & Aurbach G.D. Thyroid dysfunction in pseudohypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1971. — Vol. 33. — P. 822-828.
28. Vlaeminck-Guillem V., D'herbomez M., Pigny P., Fayard A., Bauters C., Decoulx M. & Wemeau J.L. Pseudohypoparathyroidism Ia and hypercalcitoninemia // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3091-3096.
29. Balavoine A.S., Ladsous M., Velayoudom F.L., Vlaeminck V., Cardot-Bauters C., d'Herbomez M., Wemeau J.L. Hypothyroidism in patients with pseudohypoparathyroidism type Ia: clinical evidence of resistance to TSH and TRH // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008 Oct. — Vol. 159 (4). — P. 431-437.
30. Brutsaert E.F., Gersten A.J., Tassler A.B., Surks M.I. Medullary thyroid cancer with undetectable serum calcitonin // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2015 Feb. — Vol. 100 (2). — P. 337-341.
31. Plagge A., Kelsey G., Germain-Lee E.L. Physiological functions of the imprinted *Gnas* locus and its protein variants *G6s* and *XL6s* in human and mouse // *J. Endocrinol.* — 2008 Feb. — Vol. 196. — P. 193-214.
32. Richard N., Abigail G., Coudray N., Kottler M.L. Epigenetics and pseudohypoparathyroidism. *Pathol. Biol.* — 2010 Oct. — Vol. 58 (5). — P. 367-371.
33. Suh S.M., Kooh S.W., Chan A.M. Pseudohypoparathyroidism: No improvement following total thyroidectomy // *J. Clin. Endocr.* — 1969. — Vol. 29. — P. 429.
34. Kayemba-Kay's S., Tripon C., Heron A., Hindmarsh P. Pseudohypoparathyroidism type 1A-subclinical hypothyroidism and rapid weight gain as early clinical signs: a clinical review of 10 cases // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 8(4). — P. 432-438.

Надійшла до редакції 12.02.2018

**PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM TYPE 1A: MEDICAL CASE AND LITERATURE ANALYSIS**

**O.V. Rakov, V.A. Muz**

**Abstract**

The article describes the medical case of pseudohypoparathyroidism type 1A with autosomal dominant inheritance characteristics, de novo mutation associated with thyrotropic resistance and hypercalcitoninemia. Clinical manifestations, features of the course of the disease in a patient are also described.

**Keywords:** pseudohypoparathyroidism, hypothyroidism, phosphor-calcium metabolism, hypocalcemia, hyperphosphataemia, parathyroid hormone, calcitonin, tissue resistance, calcitriol.