

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗА И СВЯЗАННЫХ С НИМ РАССТРОЙСТВ

CLINICAL PICTURE OF PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM AND RELATED DISORDERS

**A. Kravchenya
M. Polidanov
I. Kondrashkin
D. Tyapkina
D. Kravchenya**

Summary. The article describes the clinical aspects of pseudohypoparathyroidism, a disease belonging to the spectrum of rare disorders of mineral metabolism, characterized by features due to the resistance of the end organs to parathyroid hormone. The phenotypes of Albright's hereditary osteodystrophy, originally described as associated with the disease, may be associated with endocrine manifestations of hormonal resistance. Genetic and epigenetic analyses, although not necessary for making a diagnosis based on basic and secondary criteria in accordance with clinical and biochemical characteristics, will allow differentiating different forms for proper therapy planning, counseling and follow-up.

Keywords: pseudohypoparathyroidism, Albright osteodystrophy, hereditary osteodystrophy, hormonal resistance, therapy planning.

Кравченя Алия Римовна

К.м.н., доцент, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

Полиданов Максим Андреевич

*Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского
maksim.polidanoff@yandex.ru*

Кондрашкин Иван Евгеньевич

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

Тяпкина Дарья Андреевна

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

Кравченя Данила Сергеевич

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

Аннотация. В статье описаны клинические аспекты псевдогипопаратиреоза, заболевания, относящегося к спектру редких нарушений минерального обмена, характеризующихся особенностями, обусловленными резистентностью конечных органов к паратиреоидному гормону. Фенотипы наследственной остеоидрофии Олбрайта, первоначально описанные как связанные с заболеванием, могут быть связаны с эндокринными проявлениями гормональной резистентности. Генетические и эпигенетические анализы, хотя и не являются необходимыми для постановки диагноза на основе основных и второстепенных критериев в соответствии с клиническими и биохимическими признаками, позволяют дифференцировать различные формы для надлежащего планирования терапии, консультирования и последующего наблюдения.

Ключевые слова: псевдогипопаратиреоз, остеоидрофия Олбрайта, наследственная остеоидрофия, гормональная резистентность, планирование терапии.

Введение

Этот обзор является своевременным, учитывая публикацию в 2018 году первого международного консенсусного заявления по диагностике и лечению псевдогипопаратиреоза (ПГП) и связанных с ним заболеваний [1]. Цель этого обзора — предоставить знания, необходимые для распознавания и лечения ПГП и его наиболее распространенных подтипов — с обзором всего спектра и кратким описанием ведения для клинического применения.

ПГП — редкое генетическое заболевание (в мире распространенность составляет 1–9 на 1 000 000 че-

ловек [1]), которое в связи со схожестью клинической картины очень часто приходится дифференцировать с такими заболеваниями, как гипопаратиреоз (ГПТ), эпилепсия, синдром мальабсорбции, гипогликемический синдром. При всех этих состояниях наблюдаются судороги, но при этом имеют место снижение концентрации в крови кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона (ПТГ) [2–4]. Так, при гипогликемическом синдроме перечисленные выше показатели находятся в нормальных пределах, тогда как при ГПТ и синдроме мальабсорбции наблюдается снижение концентрации кальция в сыворотке крови, концентрация фосфора, щелочной фосфатазы и ПТГ в норме или повышена. При ГПТ, как и при ПГП, фос-

фор повышен, а щелочная фосфатаза в норме. При эпипсии значения перечисленных показателей остаются нормальными, в то же время кальций может быть снижен, а щелочная фосфатаза и ПТГ повышены, может наблюдаться остеопороз [5,7].

В настоящий момент выделяют 4 патогенетические формы: типы 1А, 1В, 1С, 2 [2, 3]. 1-й (А тип): дефект возникает в циторецепторе, который связывает паратгормон. Характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. 1-й (В тип): отмечается дефект нуклеотидсвязывающего белка, который связывает рецептор с аденилатциклазой. Также характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, но не исключается сцепленный с X-хромосомой тип, нехарактерно поражение эндокринных желез. 1-й (С тип): характеризуется отсутствием гипокальциемии, гиперфосфатемии, судорог и остеомалации. 2-й тип обусловлен ферментативной недостаточностью аденилатциклазы. Паратгормон связывается с рецепторами и вызывает нормальную реакцию клеток на паратгормон в виде увеличения экскреции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Однако внутриклеточная нечувствительность к цАМФ не позволяет реализоваться действию паратгормона. Но сохраняется нормальная реакция почек на экзогенное введение ПТГ в виде увеличения экскреции цАМФ с мочой [4]. Ген ПГП тип 1А локализован на длинном плече 20 хромосомы и кодирует стимулирующую альфасубъединицу G белка (Gs альфа), которая служит посредником между рецепторами гормонов на поверхности клеток-мишеней и аденилатциклазой, которая катализирует синтез цАМФ и запускает реакцию клеток на воздействие гормонов. Мутантные Gs альфа не активируют аденилатциклазу, либо их активность сильно снижена, поэтому реакция клеток-мишеней на ПТГ ослаблена [2]. Из-за того, что материнский локус GNAS отвечает за экспрессию Gs-белка в щитовидной железе, гонадах и гипофизе, наблюдается резистентность к другим гормонам, чьи рецепторы связаны с Gs белком, таким как тиреотропный, лютеотропный и фолликулостимулирующий. Резистентность к тиреотропному гормону проявляется в виде гипотиреоза, чаще субклинического; возможна диагностика гипотиреоза по результатам неонатального скрининга [5], резистентность к глюкагону (без клинических проявлений), резистентность к гонадолиберину (аменорея), резистентность к антидиуретическому гормону (нарушение концентрационной функции почек) [2]. Снижение чувствительности к инсулину и сахарный диабет 2 типа присутствуют у значительной части взрослых пациентов.

Стоит отметить, что в настоящее время имеются также данные о снижении чувствительности к соматотропному гормону (СТГ) и к инсулину у взрослых [6–8].

Специфичных патологоанатомических изменений нет. При сниженном уровне кальция в сыворотке возникает гиперплазия паращитовидных желез. Клинические особенности связаны главным образом с изменениями скелета и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена [2]. Для наследственной остеодистрофии Олбрайта характерен типичный фенотип: ожирение, округлое («лунообразное») лицо, низкорослость (до карликовости) за счет коротких конечностей, короткая шея, крылообразные шейные складки, укорочение пястных и плюсневых костей, связанное с преждевременным закрытием эпифизов (брахидактилия), из-за укорочения III и IV пястных костей II палец кажется самым длинным, кальцификация мягких тканей, подкожные кальцификаты, остеопороз, нарушения со стороны органов обоняния, слуха и зрения (лентиккулярная катаракта), дистрофия ногтей, гипоплазия эмали, экзостозы и аплазия зубов, умственная отсталость [4; 9–14]. Интеллектуальный дефект не прогрессирует [2]. Психические процессы замедлены, отмечается моторная неловкость. Больные быстро устают, испытывают слабость, головную боль [10]. Неврологические проявления (подкорковая деменция, локальные судороги, тетанические спазмы, экстрапирамидные нарушения; мозжечковые симптомы, нарушение речи, пирамидные знаки, эпилептические приступы) считаются ведущими нарушениями, так как обусловлены кальцификацией коры полушарий, базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка [2; 15–17].

Клиническими признаками гипогонадизма являются задержка пубертата, аменорея или олигоменорея и/или бесплодие. Происходит повышение показателя ПТГ и фосфора, затем снижение уровня кальция в крови, хотя в некоторых случаях нормокальциемия сохраняется на протяжении всей жизни. Клиническими проявлениями гипокальциемии могут быть симптомы спазмофилии, тетанические судороги, позднее прорезывание зубов [6]. Рентгенологически определяется остеосклероз, периостоз трубчатых костей, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, генерализованная деминерализация, утолщение костей свода черепа, лентовидные уплотнения метафизов, преждевременное обызвествление реберных хрящей, кальцификация стенок периферических артерий, связок, сухожилий, почек, мышц, сосудов и оболочек головного мозга, базальных ганглиев, гипоталамических структур, мозжечка [6; 11]. При биохимическом исследовании выявляют гипокальциемию, гиперфосфатемию, увеличение уровня ПТГ, гипофосфатурию [2]. Необходимо также обследование родственников, так как синдром может проявляться минимальной симптоматикой [18].

Дети, страдающие от данной патологии, чаще рождаются с умеренной задержкой внутриутробного развития, также у них развивается раннее ожирение. Повышенный

ТТГ часто выявляется при неонатальном скрининге и может быть начальным признаком заболевания, которое может быть неправильно диагностировано как врожденный гипотиреоз. Резистентность к ПТГ, отличительный признак этого заболевания, обычно отсутствует при рождении; она развивается со временем, и к 7–8 годам у большинства пациентов появляется гипокальциемия. Интересно, что поскольку брахидактилия и низкорослость являются следствием преждевременного прекращения роста длинных костей, эти признаки также развиваются со временем, и дети часто имеют нормальный рост в течение первых 5–7 лет жизни. Дефицит гормона роста из-за нарушения реакции гипофизарных соматотропов на GHRH также способствует низкорослости. Пациенты этой патологией также имеют повышенный риск астмы, а также апноэ во сне. Также нередко встречаются легкие или умеренные когнитивные нарушения с высокой степенью вариабельности даже внутри семьи. Важно отметить, что у этих пациентов сообщалось о некоторых психических отклонениях, которые связывали с длительно существующей гипокальциемией. У некоторых пациентов могут быть структурные изменения центральной нервной системы (ЦНС), такие как макроцефалия, спинальный стеноз, мальформация Киари и краниосиностоз, которые могут привести к неврологическим нарушениям. ПГ часто ассоциируется с особенностями зубов и полости рта, такими как отсутствие прорезывания зубов, ретенция молочных моляров, гиподонтия, гипоплазия эмали, неправильный прикус, гиперплазия десен и гингивит со спонтанным кровотечением и болью.

Дифференциальная диагностика проводится с истинным ГПТ, синдромами Аарскога, Барде — Бидля; болезнью Фара, Галлервордена — Шпатца, Шерешевского — Тернера, Вильсона — Коновалова, Гентингтона, Бассена — Корнцвейга, паразитарным поражением нервной системы (токсоплазмоз, эхинококкоз, цистицеркоз), туберозным склерозом Бурневилля [16;19].

Лечение направлено на нормализацию уровня кальция и неорганического фосфора в крови [4]. У па-

циентов с нормокальциемией целью терапии будет снижение показателя ПТГ и приближение его к норме. Не существует специфических методов лечения различных проявлений наследственной остеоидистрофии Олбрайта, в частности подкожных кальцификатов [20]. Медикаментозная коррекция дефицита гормона роста существенно увеличивает скорость роста и должна начинаться как можно раньше ввиду раннего закрытия зон роста у больных с данной генетической патологией [21]. При лечении применяют большие дозы витамина D, поскольку действие этого витамина на фосфорно-кальциевый обмен аналогично действию ПТГ. На интеллектуальное недоразвитие лечение действия не оказывает, но исчезают тетания и судорожный синдром [22]. При недостаточности других желез внутренней секреции проводят заместительную терапию соответствующими гормонами. При неврологических нарушениях используют симптоматическую терапию: противосудорожные препараты; антиоксиданты и препараты леводопы [23; 24].

Заключение

Проявление и тяжесть ГПП и связанных с ним расстройств различаются у разных пациентов со значительным клиническим и молекулярным совпадением между различными типами. К сожалению, диагноз часто ставится с опозданием из-за недостаточного распознавания синдрома и связанных с ним особенностей. Пациенты должны проходить обследование при постановке диагноза и во время наблюдения на предмет выявления специфических признаков, таких как резистентность к ПТГ, резистентность к ТТГ, СТГ, гипогонадизм, деформации скелета, состояние полости рта, увеличение веса, непереносимость глюкозы или сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. В целом, скоординированный и междисциплинарный подход от младенчества до зрелого возраста, включая программу переходного периода, должен помочь улучшить уход за пациентами, страдающими этими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mantovani G., Bastepe M., Monk D. et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14 (8): 476–500.
2. Кудрявцева Н.А., Королькова Е.Ю., Никитинская В.И. и др. Псевдогипопаратиреоз (болезнь Олбрайта). *Вестник Новгородского государственного университета.* 2015; 2 (85): 110–113.
3. Chagin AS, Kronenberg HM. Role of G-proteins in the differentiation of epiphyseal chondrocytes. *J Mol Endocrinol.* 2014; 53 (2): R39–R45.
4. Пономарев В.В., Карасев Ю.А. Болезнь Олбрайта: клинический случай и анализ литературы. *Международный неврологический журнал.* 2017; 3 (89): 125–129.
5. Koo B.B., Schwindinger W.F., Levine M.A. Characterization of Albright hereditary osteodystrophy and related disorders. *Acta. Pediatr. Scan.* 1995; 36 (1): 3–13.
6. Тыртова Л.В., Оленев А.С., Дитковская Л.В. и др. Псевдогипопаратиреоз 1а типа с ранним дебютом у сестер. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017; 62 (4): 93–98.

7. Cho S.Y., Yoon Y.A., Ki C.S. et al. Clinical characterization and molecular classification of 12 Korean patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013; 121 (9): 539–545.
8. Sanctis L., Bellone J., Salerno M. et al. GH secretion in a cohort of children with pseudohypoparathyroidism type Ia. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30: 97–103.
9. Muniyappa R., Warren M.A., Zhao X. et al. Reduced insulin sensitivity in adults with pseudohypoparathyroidism type 1a. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (11): 1796–801.
10. Дроздов А.А., Дроздова М.В. Эндокринология. М.: Ньютон, 2009. 160 с.
11. Казанцева А.З., Новиков П.В. Наследственная остеоидрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1998; 5: 43–45.
12. Wilson L.C., Leverton K., Oude L. et al. Brachydactily and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome located to 2q37. *A m.J. Med. Genet*. 1995; 56 (2): 400–407.
13. Fernández-Rebollo E.I., Lecumberri B., Gaztambide S. et al. Endocrine profile and phenotype-(epi)genotype correlation in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (5): 996–1006.
14. Nacihamdioğlu B., Arslan M., Sari E. et al. Brachydactily mental retardation syndrome in differential diagnosis of pseudopseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26 (7–8): 793–795.
15. Маказан Н.В., Орлова Е.М., Карева М.А. Псевдогипопаратиреоз. *Проблемы эндокринологии*. 2015; 61 (3): 47–56.
16. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб.: Фолиант, 2005; 105–109.
17. Лихачев С.А., Дрозд И.С., Корбут Т.В. Наследственная остеоидрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз типа 1 а) с кальцификацией базальных ганглиев. *Неврологический журнал*. 2007; 5: 21–25.
18. Пономарев В.В., Науменко Д.В. Болезнь Фара: Клиническая картина и подходы к лечению. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 2004; 3: 62–64.
19. Темина П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 325 с.
20. Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания: настоящее и будущее. *Медицинские новости*. 2007; 5: 23–28.
21. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (10): 3020–3030.
22. Mantovani G., Ferrante E., Giavoli C. et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type Ia: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5011–5017.
23. Казанцева Л.З., Новиков П.В., Белова Н.А. и др. Наследственная остеоидрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1998; 5: 43–45.
24. Лукьянчиков В.С. Гипокальциемия. *Русский медицинский журнал*. 2013; 28: 1429.

© Кравченя Алия Римовна, Полиданов Максим Андреевич (maksim.polidanoff@yandex.ru),
Кондрашкин Иван Евгеньевич, Тяпкина Дарья Андреевна, Кравченя Данила Сергеевич.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»