

## ЛЕКЦІЇ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 3.— С. 5—12.

# Лечение аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа у детей. Гипопаратиреоз: традиционные подходы и перспективы

**А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск<sup>2</sup> Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 1 типа — это моногенное наследственное заболевание, клинически характеризуемое наличием двух из трех основных компонентов (гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность и кожно-слизистый кандидоз). Всего описано более 30 проявлений АПС 1 типа, при этом пациент может иметь до 20 аутоиммунных заболеваний. Поэтому ведение пациентов с АПС 1 типа требует мультидисциплинарного подхода. В статье представлен обзор литературы по лечению одной из основных эндокринопатий АПС 1 типа — гипопаратиреоза. Классическим методом терапии гипопаратиреоза является применение препаратов кальция и активных метаболитов витамина D. Функции и обмен паратгормона, витамина D, кальция и магния тесно взаимосвязаны. Кальцитриол не воспроизводит все функции паратгормона. Традиционный подход имеет ряд недостатков: риск необратимого повреждения почек; сохранение гиперфосфатемии, что способствует формированию кальцинатов в мягких тканях; нарушение ремоделирования и микроархитектоники костей. Пациенты с сочетанием гипопаратиреоза и синдрома мальабсорбции, которая часто встречается при АПС 1 типа, хуже отвечают на традиционную терапию, так как она подразумевает нормализацию уровня кальция в крови в основном за счет увеличения его поступления через желудочно-кишечный тракт. В последние десятилетия в клиническую практику успешно внедряются препараты рекомбинантного паратгормона. Особенно перспективным способом его введения является использование помпы. Помповая терапия показала хорошие результаты в лечении врожденного и приобретенного гипопаратиреоза у взрослых и детей. Разработка и внедрение новых технологий введения препаратов позволит приблизить заместительную терапию при АПС 1 типа к физиологическому характеру секреции паратгормона, повысить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, гипопаратиреоз, витамин D, паратгормон, дети.

**А**утоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 1 типа — это моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого характерно наличие двух из трех основных компонентов (гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность и кожно-слизистый кандидоз). [3]. Развитие заболевания связано с мутациями в гене аутоиммунного регулятора (AIRE). Ген AIRE кодирует фактор транскрип-

ции, который экспрессируется в медуллярных клетках тимуса и играет важную роль в отрицательной селекции аутореактивных Т-клеток и поддержании иммунологической толерантности к собственным тканям. Отсутствие AIRE приводит к выживанию аутореактивных клонов, которые выходят в периферический кровоток и запускают аутоиммунный процесс в органах [12]. Для АПС 1 типа характерно наличие антител к разным тка-

---

Стаття надійшла до редакції 13 квітня 2019 р.



Рис. 1. Проявления АПС 1 типа [6]

ням и неорганоспецифичных антител (к интерферону-1  $\alpha$  и  $\omega$ , интерлейкинам 22 и 17) [16].

Распространенность АПС 1 типа наиболее высока в Финляндии, Сардинии и среди иранских евреев (1 : 9000—1 : 25 000). В таких странах, как Норвегия, Швеция, Словения, Словакия, Россия и Польша, заболевание встречается с частотой 1 : 90000—1 : 250 000 [8]. У европейцев заболевание чаще манифестирует с одного из компонентов классической триады: кандидоза (60—90 % случаев), гипопаратиреоза (32 %) или надпочечниковой недостаточности (5 %). В 23 % случаев АПС 1 типа первыми проявлениями являются другие неэндокринные поражения [19]. В американской популяции, напротив, у 20 % пациентов компоненты основной триады отмечены среди двух первых проявлений АПС 1 типа. В 80 % случаев регистрируется развитие в среднем по три неклассических поражения до выявления двух компонентов триады. Пациент с АПС 1 типа может иметь до 20 аутоиммунных заболеваний, а всего описано более 30 проявлений синдрома (рис. 1) [6].

### Диагностика АПС 1 типа

Диагностические критерии АПС 1 типа:

1. Наличие минимум двух компонентов из классической триады (кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность).

2. Проявление одного из компонентов триады при наличии сибса с АПС 1 типа.

3. Выявление мутаций обоих аллелей гена AIRE [4].

Еще одним чувствительным и специфичным (> 95 %) методом диагностики АПС 1 типа является определение антител к интерферону- $\omega$ , которые могут выявляться в первые месяцы жизни и предшествовать появлению органоспецифических антител [6]. Исследование антител к интерферону- $\omega$  является более быстрым, простым и дешевым диагностическим методом по сравнению с молекулярно-генетическим анализом. Целесообразно проверять уровень антител к интерферону- $\omega$  у молодых пациентов с редкими проявлениями АПС 1 типа: аутоиммунным гепатитом, кератопатией, периодической сыпью с лихорадкой, хронической диареей, тяжелыми запорами, пернициозной анемией и пр. [17].

### Лечение АПС 1 типа

Ведение пациентов с АПС 1 типа требует мультидисциплинарного подхода с участием специалистов в области иммунологии, инфекционных болезней, эндокринологии, пульмонологии, гепатологии, гастроэнтерологии, дерматологии, нефрологии, стоматологии [6].

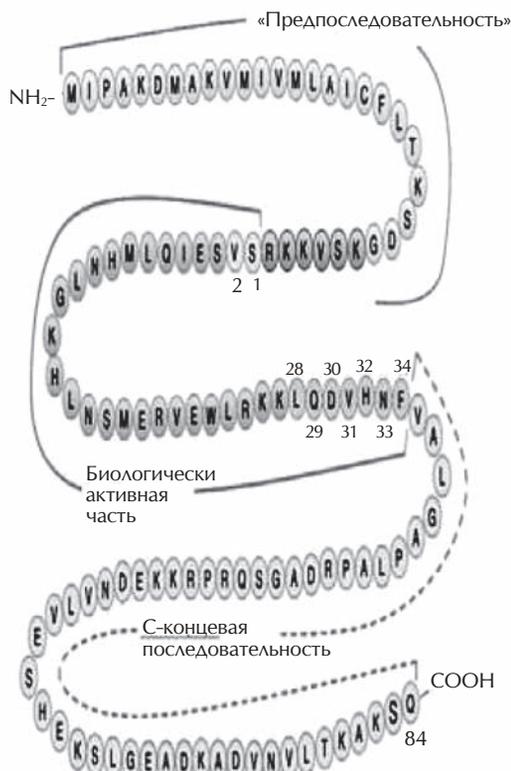


Рис. 2. Молекула паратгормона [10]

### Гипопаратиреоз

Традиционным методом терапии гипопаратиреоза является пероральное применение препаратов кальция и активных метаболитов витамина D [7]. Прежде чем рассмотреть принципы лечения дефицита паратгормона, необходимо представить функции этого гормона и витамина D в организме.

#### Функции паратгормона

Паратгормон (ПТГ) — это полипептид, состоящий из 84 аминокислот (рис. 2). Для действия гормона необходимы только первые 34 N-концевые аминокислоты, хотя предполагается, что на C-концевом фрагменте молекулы могут находиться дополнительные сайты для связывания с клетками костной ткани и почечных трубочек. Период полужизни паратиреоидного гормона в крови составляет 1–2 мин [10].

Органами-мишенями ПТГ являются почки и кости (рис. 3) [10].

#### 1. Влияние на костную ткань

Паратиреоидный гормон оказывает анаболическое и катаболическое действие на костную ткань.

Анаболический эффект обусловлен следующими механизмами:

1) При прерывистом (интермиттирующем) характере секреции ПТГ выступает в качестве агониста канонического сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин. На поверхности остеобласта Wnt-лиганд образует комплекс с трансмембранным рецепто-

ром Frizzled и корцептором LRP5/6 (белком, связанным с рецептором липопротеинов низкой плотности 5 и 6 типов). Димеризация этих рецепторов приводит к подавлению протеолиза белка  $\beta$ -катенина и способствует накоплению последнего внутри клеточного ядра. В ядре  $\beta$ -катенин связывается с факторами транскрипции TCF и LEF и активирует экспрессию генов Wnt-специфичных факторов пролиферации и дифференциации остеобластов (рис. 4) [18].

2) ПТГ подавляет экспрессию белков склеростина и Dkk1 — антагонистов сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин и, следовательно, ингибиторов остеогенеза [23].

3) Повышает продукцию EphrinB2 — продукта остеокластов и остеобластов, рецептор которого EphB4 находится на остеобластах. Взаимодействие EphrinB2/EphB4 способствует кооперации остеобластов и остеогенезу, подавляет дифференциацию остеокластов [23].

В условиях гипокальциемии ПТГ проявляет резорбирующее действие на костную ткань для нормализации уровня кальция в крови. Продолжительное действие гормона стимулирует выработку остеобластами RANKL (лиганда рецептора активатора ядерного фактора карра-В) и приводит к преобладанию его над остеопротогерином. RANKL связывается с рецепторами активатора ядерного фактора карра-В (RANK), расположенными на предшественниках остеобластов. Активация ядерного фактора карра-В приводит к дифференциации клеток-предшественников в зрелые остеокласты. Остеопротогерин — это белок, который секретируется клетками стромы, служит своеобразной ловушкой для RANKL и, таким образом, ингибирует резорбцию костной ткани (рис. 5) [18].

#### 2. Эффекты в почках

В нефроне ПТГ выполняет три основные функции:

1) стимулирует гидроксилирование 25-гидроксивитамина D (25OHD) в 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)2D);

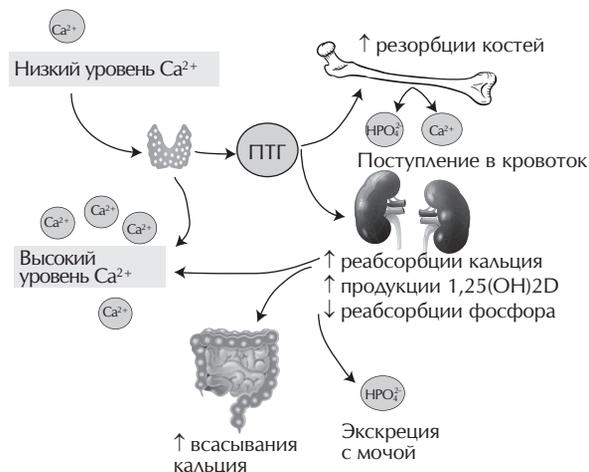


Рис. 3. Органы-мишени ПТГ [10]

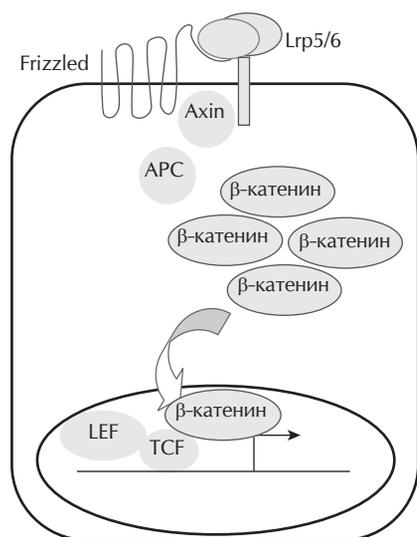


Рис. 4. Схема канонического сигнального пути Wnt/β-катенин [13]



Рис. 5. Схема резорбирующего действия ПТГ на костную ткань

2) обеспечивает реабсорбцию кальция и магния в дистальных трубочках. В обратном всасывании кальция участвуют такие белки, как натрий-кальциевый обменник, Ca-АТФаза, кальбиндин, TRPV5 и TRPV6;

3) повышает экскрецию фосфатов, изменяя количество натрий-фосфорных транспортеров (NpT2a, NpT2c и PiT1). Натрий-фосфорные транспортеры расположены на апикальных мембранах клеток проксимальных трубочек и отвечают за реабсорбцию фосфора. Паратиреоидный гормон стимулирует эндоцитоз транспортеров фосфора, в результате их количество на поверхности клеток уменьшается, и фосфаты выводятся с мочой (рис. 6) [10, 20].

### Функции витамина D

В отношении минерального обмена витамин D имеет три органа-мишени: кишечник, кости и почки [10]:

1. Главным его эффектом является повышение всасывания кальция и фосфора в тонком кишечнике вследствие усиления экспрессии на апикальных эритроцитах транспортеров кальция TRPV6 и кальбиндина.

2. Витамин D способствует реабсорбции кальция в почках. В этом процессе участвуют протеины TRPV5, кальбиндин-D28k, кальбиндин-D9k, NCX1, натрий-кальциевый обменник. Хотя и паратгормон оказывает подобное действие на эти же белки, предполагается, что эффекты ПТГ в почках не опосредуются влиянием 1,25(OH)2D.

3. Кальцитриол оказывает анаболическое действие на костную ткань путем активизации в остеобластах факторов транскрипции таких белков, как остеокальцин, остеопонтин, щелочная фосфатаза. В то же время витамин D, стимулируя выработку RANKL и подавляя продукцию остеопротогерина, способствует созреванию остеокластов и резорбции костной ткани [10].

4. Хотя 1,25(OH)2D не обладает прямым фосфатурическим действием, он может косвенно регулировать экскрецию фосфатов. Установлено, что кальцитриол стимулирует выработку остеоклестами и остеобластами фактора роста фибробластов-23 (FGF23). FGF23 является одним из наиболее изученных «фосфотонинов». FGF23 связывается с помощью белка KLOTNO с рецептором факторов роста фибробластов (FGFR1) и ингибирует экспрессию натрий-фосфорного котранспортера-2 в щеточной каемке проксимальных канальцев в почках. Таким образом, возмещение недостатка 1,25(OH)2D способствует снижению концентрации фосфора в крови посредством усиления экспрессии FGF23 [10, 11].

## Лечение гипопаратиреоза

### 1. Лечение острой гипокальциемии

В случае симптоматической гипокальциемии (карпопедальный спазм, судороги, ларингоспазм) необходимо внутривенное введение препаратов кальция. Наиболее предпочтительно использовать глюконат кальция, так как это соединение обладает наименьшим некротизирующим и склерозирующим действием на вены. Недопустимо быстрое повышение концентрации кальция в крови из-за риска сердечной дисфункции и асистолии. Рекомендуется предварительно развести 10 мл 10 % раствора глюконата кальция в 50–100 мл 5 % декстрозы. Раствор вводят медленно, в течение 20 мин в дозе 5–20 мл по 10 % раствору глюконата кальция. Необходим мониторинг скорости сердечных сокращений и ЭКГ. После нормализации концентрации кальция в крови переходят на более медленное титрование препарата. Для этого 110 мл 10 % раствора глюконата кальция разводят 5 % раствором глюкозы до общего объема 1000 мл. Как правило, оптимальная скорость введения такого разбавленного препарата для поддержания нормокальциемии составляет 0,5–1,5 мл/кг/час [7].

### 2. Долговременное лечение

#### Традиционная терапия

Задачей лечения является достижение целевых значений лабораторных показателей:

- 1) концентрации общего кальция на нижней границе нормы;
- 2) отсутствия гиперкальциемии;
- 3) уровня сывороточного фосфора на верхней границе нормы;

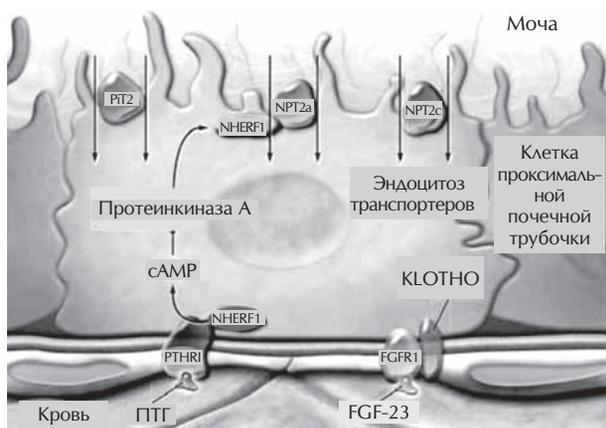


Рис. 6. Механизм фосфатурического действия ПТГ и FGF-23 [20]

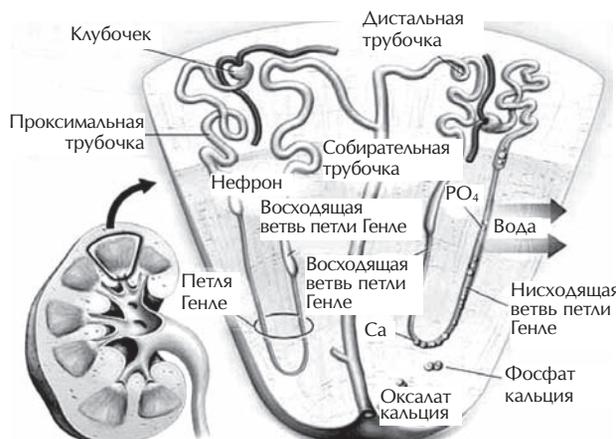


Рис. 7. Патогенез нефролитиаза в почках на фоне гиперкальциурии [20]

- 4) экскреции кальция с мочой менее 7,5 ммоль/сут;
- 5) кальций-фосфорного произведения менее 4,4 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> (произведение концентраций кальция и фосфора в крови);
- 6) нормальной концентрации магния в крови;
- 7) адекватного содержания витамина D в крови [7, 14].

*Препараты кальция*

Рекомендуемая суточная доза кальция для детей составляет 30–75 мг/кг по элементарному кальцию в виде солей карбоната (содержит 40 % кальция) или цитрата (содержит 21 % элемента). Препараты усваиваются лучше при приеме вместе с пищей в малых дозировках (до 500 мг однократно). Суточная доза разделяется на 2–4 приема. Усвоение цитрата кальция не зависит от приема пищи [7].

*Препараты витамина D*

Для лечения пациентов с гипопаратиреозом необходимо использовать препараты активного витамина D, так как в норме гидроксирование 25(OH)D до 1,25-(OH)2D в почках происходит под действием ПТГ. Поэтому у детей с гипопаратиреозом формируется дефицит кальцитриола [7].

1,25-(OH)2D начинает действовать быстро (в течение нескольких часов). Поэтому он удобен и для применения в качестве дополнительного средства лечения острой гипокальциемии. Среди препаратов витамина D кальцитриол имеет самый малый период полувыведения — 4–15 ч. С этим связан меньший риск гиперкальциемии и более скорое снижение концентрации кальция в случае возникновения этого состояния (1,5 сут по сравнению с 3,4 сут у 1-альфакальцидиола). Рекомендуемая доза кальцитриола для детей составляет 20–60 нг/кг/сут за 2–4 приема, начиная с минимальной дозы [7].

Витамин D не воспроизводит все функции паратгормона. Сравнительная характеристика этих двух гормонов приведена в таблице.

Таким образом, традиционная терапия имеет ряд недостатков, наиболее существенные из которых:

- 1) Высокий риск гиперкальциурии, нефролитиаза, нефрокальциноза и необратимого повреждения почек. Увеличение концентрации кальция в просвете нисходящей ветви петли Генле приводит к изменению электростатического потенциала на мукополисахаридах базальной мембраны выстилающих клеток. Это вызывает притяжение к мембране ионов кальция и фосфора и инициацию кристаллизации. Кристаллы фосфата и оксалата кальция перемещаются из базальной мембраны петли Генле в ткань почечного сосочка и формируют там камни (рис. 7) [20].
- 2) Активные метаболиты витамина D не полностью воспроизводят фосфатурическое действие паратгормона, более того, способствуют повышению уровня фосфора путем усиления всасывания его в кишечнике. Увеличение концентрации фосфатов в сыворотке приводит к росту кальций-фосфорного произведения, что вызывает формирование кальциатов в сосудах, головном мозге, легких и почках. Поэтому при гипопаратиреозе следует ограничивать потребление фосфора с пищей [5].
- 3) В результате дефицита ПТГ нарушается баланс между процессами остеогенеза и остеорезорбции, снижается скорость «костного оборота». Характерные гистоморфологические изменения костной ткани у пациентов с гипопаратиреозом включают рост объема губчатого вещества, утолщение костных трабекул и кортикального слоя. Однако такое увеличение костной массы не является благоприятным, поскольку для прочности костей необходимо постоянное обновление и ремоделирование ткани, что обеспечивает быстрое восстановление микроповреждений и поддержание оптимальной микроархитектоники. Кости при гипопаратиреозе становятся жесткими, теряют гибкость и потому более подвержены переломам [22].

Таблица  
Сравнительная характеристика действия кальцитриола и паратгормона [10]

Функция	Кальцитриол	ПТГ	Следствие
1. Повышение уровня кальция в крови:			
- усиление всасывания в кишечнике	++	—	Риск гиперкальциемии, гиперкальциурии
- почечная реабсорбция	+	++	Гиперкальциурия, образование кальцинатов в почках, нарушение функции почек
- резорбция костной ткани	+	++	Нарушение ремоделирования костной ткани
2. Экскреция фосфора			
	+ (через активизацию экспрессии FGF23)	++	Повышение кальций-фосфорного произведения, формирование кальцинатов в мягких тканях
3. Поддержание уровня магния в крови:			
- усиление всасывания в кишечнике	+	+	
- почечная реабсорбция	—	+	Гипомагниемия

4) Пациенты с сочетанием гипопаратиреоза и синдрома мальабсорбции хуже отвечают на традиционную терапию, так как она подразумевает нормализацию уровня кальция в крови в основном за счет увеличения его поступления через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [6].

#### Препараты магния

Магний всасывается в тонком кишечнике путем пассивной парацеллюлярной диффузии (на 80–90 %) и в меньшей степени с помощью транспортных белков TRPM6 и TRPM7 [1]. Поддержание баланса магния в организме тесно связано с обменом витамина D, кальция и ПТГ. Известно, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D стимулирует всасывание магния в ЖКТ путем влияния на клаудины 2 и 12 — компоненты плотных (замыкающих) контактов, участвующие в парацеллюлярном транспорте магния в кишечнике. Паратгормон стимулирует абсорбцию магния в кишечнике, почках и выход его из костной ткани. В свою очередь магний играет роль кофактора присоединения витамина D к его транспортному белку — витамин D-связывающему протеину (ВДСП). Более того, 25-гидроксилирование в печени и 1α-гидроксилирование являются магний-зависимым процессом [9]. Обмен кальция и магния также зависят друг от друга. В ряде исследований установлено, что большое потребление кальция (более 1800 мг/сут) может приводить к отрицательному балансу магния за счет ослабления реабсорбции последнего в почках [21].

При гипомагниемии применяют препараты магния. Рекомендуемое суточное потребление магния составляет 80 мг/сут для детей 1–3 лет, 130 мг — для детей 4–8 лет, 240 мг для детей 9–13 лет и далее 320 мг для лиц женского пола и 420 мг — для мужского. Пищевые источники элемента включают миндаль, сою, семена, зародыши пшеницы, пшеничные отруби, просо, темно-зеленые овощи, фрукты и морепродукты. Необходимо учитывать, что усвояемость магния из продуктов и препаратов варьирует в пределах

24–76 % в зависимости от обеспеченности организма этим элементом [9].

Обсуждая особенности обмена магния в рамках АПС 1 типа, необходимо отметить тесное взаимовлияние гомеостаза этого электролита и калия. Известно, что гипокалиемия часто обнаруживается при низком уровне магния в крови и наоборот. Низкая концентрация калия в крови не поддается коррекции, пока не нормализован показатель магния. Точный механизм развития гипокалиемии при дефиците магния не установлен. Предполагается зависимость от магния почечных переносчиков калия: Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы и Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-Cl-ко-транспортера [24]. Эту особенность необходимо учитывать при первичной диагностике надпочечниковой недостаточности и мониторинге уровня электролитов у пациентов с АПС 1 типа, поскольку на фоне гипомагниемии уровень калия может быть парадоксально снижен вместо характерно высокого его уровня при дефиците минералокортикоидов [27].

#### Применение препаратов рекомбинантного ПТГ

В последние два десятилетия в клиническую практику внедряются препараты рекомбинантного паратгормона: полноцепочечный пептид — ПТГ(1-84) и его N-концевой фрагмент — ПТГ(1-34). Международные эксперты по ведению пациентов с гипопаратиреозом (2016) предложили следующие показания к использованию препаратов ПТГ:

- 1) высокая вариабельность концентрации кальция в крови, частые эпизоды гипо- и гиперкальциемии на фоне традиционной терапии;
- 2) наличие осложнений со стороны почек (камни, нефрокальциноз, нарушение выделительной функции почек);
- 3) высокая потребность перорального приема кальция (более 2500 мг/сут) или кальцитриола (более 1,5 мкг/сут);
- 4) заболевания ЖКТ, нарушающие всасывание кальция и витамина D [2].

Последнее особенно актуально для пациентов с АПС 1 типа, так как синдром мальабсорбции является частым компонентом заболевания [6].

В связи с коротким периодом полувыведения ПТГ(1-34) (1 час при подкожном введении) препарат необходимо вводить не менее 2 раз в сутки. ПТГ(1-84) имеет более длительный период полужизни — 2 ч, поэтому он применяется 1 раз в день [15]. В работе К. Winer (2018) была показана эффективность длительного ( $6,9 \pm 3,1$ ) года) применения ПТГ (1-34) у детей с гипопаратиреозом при двух- и трехкратном его введении подкожно. Средняя суточная доза составила ( $0,75 \pm 0,15$ ) мкг/кг [26]. Перспективным представляется использование помпы для введения ПТГ. Помповая терапия показала хорошие результаты в лечении врожденного и приобретенного гипопаратиреоза у детей: более ровные профили концентрации кальция в крови и моче, улучшение показателей обмена костной ткани, снижение суточной потребности в ПТГ [25].

**Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование — А. В. Солнцева; сбор материала, обработка, написание текста — Н. В. Волкова.

## Выводы

АПС 1 типа представляет собой сложное многокомпонентное заболевание с одновременным нарушением функции нескольких систем в организме. При выявлении АПС 1 типа число компонентов синдрома и степень тяжести поражения широко варьирует. Необходимо комплексное обследование пациентов для исключения патологии органов-мишеней. Сочетанный характер патологии в совокупности с необходимостью постоянного комплексного лечения и регулярного мониторинга терапии значительно ухудшает качество жизни пациентов. В последние годы появляется все больше данных о значении физиологического характера секреции гормонов. Разработка и внедрение новых технологий введения препаратов позволит приблизить заместительную терапию к естественному ритму выработки гормонов, нивелировать выраженность обменных нарушений, повысить качество жизни пациентов с полигландулярной недостаточностью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Baaij J. H., Hoenderop J. G., Bindels R. J. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease // *Clin. Kidney J.* — 2012. — 5 (Suppl. 1). — P. 15–24.
- Brandi M. L., Bilezikian J. P., Shoback D. et al. (2016) Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 101 (6). — P. 2273–2283.
- Bruserud O., Oftedal B. E., Landegren N. et al. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 101 (8). — P. 2975–2983.
- Capalbo D., Improda N., Esposito A. et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy from the pediatric perspective // *J. Endocrinol. Invest.* — 2013. — 36 (10). — P. 903–912.
- Clarke B. L., Vokes T. J., Bilezikian J. P. et al. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study // *Endocrine.* — 2017. — 55 (1). — P. 273–282.
- Constantine G. M., Lionakis M. S. Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *Immunol. Rev.* — 2019. — 287 (1). — P. 103–120.
- Di Maio S., Soliman A. T., De Sanctis V. Current treatment of hypoparathyroidism: Theory versus reality waiting guidelines for children and adolescents // *Acta Biomed.* — 2018. — 89 (1). — P. 122–131.
- Ferre E. M., Rose S. R., Rosenzweig S. D. et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *JCI Insight.* — 2016. — 13. — P. 88–97.
- Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium // *Prevention and Therapy Nutrients.* — 7 (9). — P. 8199–226.
- Khundmiri S. J., Murray R. D., Lederer E. PTH and Vitamin D // *Compr. Physiol.* — 6 (2). — P. 561–601.
- Lee R. H., Felsenfeld A. J., Levine B. S. An unusual case of hyperphosphatemia in a vitamin D-deficient patient with tuberculosis // *NDT Plus.* — 4. — P. 264–269.
- Liston A., Lesage S., Wilson J., Peltonen L. et al. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells // *Nat. Immunol.* — 2003. — 4. — P. 350–354.
- Liu F., Kohlmeier S., Wang C. Y. Wnt signaling and skeletal development // *Cell Signal.* — 2008. — 20(6). — P. 999–1009.
- Marcucci G., Brandi M. L. Conventional Treatment of Hypoparathyroidism // *Front Horm Res. Basel, Karger.* — 2019. — 51. — P. 160–164.
- Marcucci G., Brandi M. L. A New Era for Chronic Management of Hypoparathyroidism: Parathyroid Hormone Peptides // *Front. Horm. Res.* — 2019. — 51. — P. 165–171.
- Meager A., Visvalingam K. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 // *PLoS Med.* — 2006. — 3 (7). — P. 289–299.
- Meloni A., Furcas M., Cetani F. et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93 (11). — P. 4389–97.
- Osagie-Clouard L. Parathyroid hormone 1-34 and skeletal anabolic action // *Bone Joint. Res.* — 2017. — 6 (1). — P. 14–21.
- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91 (8). — P. 2843–2850.
- Prié D., Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 362 (25). — P. 2399–2409.
- Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? // *Adv. Nutr.* — 2016. — 7 (1). — P. 25–43.
- Rubin M. R., Dempster D. W., Zhou H. et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism // *J. Bone Miner. Res.* — 2008. — 23 (12). — P. 2018–2024.
- Silva B. C., Bilezikian J. P. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2015. — 22. — P. 41–50.
- Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders // *Clin. Biochem. Rev.* — 2003. — 24 (2). — P. 47–66.
- Winer K. K., Fulton K. A., Albert P. S. et al. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism // *J. Pediatr.* — 2015. — P. 556–63.
- Winer K. K., Kelly A., Johns A. et al. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism // *J. Pediatr.* — 2018. — 203. — P. 391–399.
- Zachary K., Freeland Z. et al. Adrenal crisis and autoimmune polyglandular syndromes // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)* — 2017. — 30 (4). — P. 427–428.

## Лікування аутоімунного полігландулярного синдрому 1 типу у дітей. Гіпопаратиреоз: традиційні підходи та перспективи

А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Білоруський державний медичний університет, Мінськ

<sup>2</sup> Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Аутоімунний полігландулярний синдром (АПС) 1 типу — це моногенне спадкове захворювання, що клінічно характеризується наявністю двох із трьох основних компонентів (гіпопаратиреоз, первинна надниркова недостатність і шкірно-слизовий кандидоз). Загалом описано більше 30 проявів АПС 1 типу, при цьому пацієнт може мати до 20 аутоімунних захворювань. Тому ведення пацієнтів з АПС 1 типу вимагає мультидисциплінарного підходу. У статті представлено огляд літератури щодо лікування однієї з основних ендокринопатій АПС 1 типу — гіпопаратиреозу. Класичним методом терапії гіпопаратиреозу є застосування препаратів кальцію й активних метаболітів вітаміну D. Функції та обмін паратгормону, вітаміну D, кальцію і магнію тісно взаємопов'язані. Кальцитріол не відтворює всі функції паратгормону. Традиційний підхід має низку недоліків: ризик незворотного ушкодження нирок; збереження гіперфосфатемії, що сприяє формуванню кальцинатів у м'яких тканинах; порушення ремоделювання і мікроархітекtonіки кісток. Пацієнти з поєднанням гіпопаратиреозу та синдрому мальабсорбції, яка часто виникає при АПС 1 типу, гірше відповідають на традиційну терапію, оскільки вона передбачає нормалізацію рівня кальцію в крові в переважно за рахунок збільшення його надходження через шлунково-кишковий тракт. В останні десятиліття в клінічну практику успішно впроваджуються препарати рекомбінантного паратгормону. Особливо перспективним способом його введення є використання помпи. Помпова терапія показала високі результати в лікуванні вродженого і набутого гіпопаратиреозу у дорослих і дітей. Розробка і впровадження нових технологій введення препаратів дасть змогу наблизити замісну терапію при АПС 1 типу до фізіологічного характеру секреції паратгормону, підвищити якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** аутоімунний полігландулярний синдром 1 типу, гіпопаратиреоз, вітамін D, паратгормон, діти.

## Treatment of autoimmune polyglandular syndrome type 1 in children. Hypoparathyroidism: traditional approaches and perspectives

A. V. Solntseva<sup>1</sup>, N. V. Volkava<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup> 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic Belarus

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS1) is a monogenic disease, defined by the presence of two of the three major components: hypoparathyroidism, primary adrenocortical insufficiency and chronic mucocutaneous candidiasis. In total, more than 30 manifestations of APS1 are described, while the patient can have up to 20 autoimmune diseases. Therefore, the management of patients with APS1 requires a multidisciplinary approach. The article presents a literature review on the treatment of one of APS1 classic endocrinopathy — hypoparathyroidism. Standard therapy of hypoparathyroidism is oral calcium and active vitamin D supplementation.

Biological effects and metabolism of parathyroid hormone, vitamin D, calcium and magnesium are closely linked. Calcitriol doesn't produce all the functions of the parathyroid hormone. Conventional treatment has several disadvantages: kidney damage; hyperphosphatemia that contributes to calcification in tissues; impaired bone remodeling. Patients with coexisting hypoparathyroidism and malabsorption syndrome are less responsive to conventional therapy, since it contributes to the normalization of calcium levels in the blood mainly by increasing of its absorption in the gastrointestinal tract. In recent decades, recombinant parathyroid hormone drugs have been successfully introduced into clinical practice. Use of a pump devices is a particularly promising way of its delivery. Pump therapy has shown good results in the treatment of congenital and acquired hypoparathyroidism in adults and children. Development of new technologies of drug administration will make replacement therapy in APS1 closer to the physiological hormone secretion and improve the quality of life of patients.

**Key words:** autoimmune polyendocrine syndrome type 1, hypoparathyroidism, vitamin D, parathyroid hormone, children.