



# Хронический гипопаратиреоз: клиническая картина, осложнения заболевания и влияние на качество жизни

Ковалева Е. В., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г.

ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия.

Гипопаратиреоз — относительно редкая эндокринная патология, характеризующаяся дефицитом паратиреоидного гормона с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии.

По результатам анализа крупных баз данных Европы, США и стран Азии установлено, что длительное течение хронического послеоперационного и нехирургического гипопаратиреоза ассоциировано с множеством осложнений со стороны различных органов и систем. При гипопаратиреозе повышается риск патологии почек, в т.ч. почечной недостаточности, психоневрологических расстройств и инфекций. Частота и спектр осложнений гипопаратиреоза зависят от его этиологии. Так, для нехирургического гипопаратиреоза выявлены повышенные риски катаракты, сердечно-сосудистых заболеваний и переломов позвоночника, хотя патогенез развития данных нарушений остается не до конца изученным. Обсуждаются различные параметры минерального гомеостаза в контексте тех или иных осложнений. Больше данных накоплено по структурной патологии почек (нефролитиаз, нефрокальциноз), обусловленной стойкой гиперкальциурией и приемом больших доз препаратов кальция и витамина D.

В представленном обзоре суммирована информация о клинических проявлениях и осложнениях гипопаратиреоза, а также предикторах их развития.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, осложнения, предикторы, качество жизни.

**Для цитирования:** Ковалева Е. В., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г. Хронический гипопаратиреоз: клиническая картина, осложнения заболевания и влияние на качество жизни. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(1):78-83. doi: 10.15829/2713-0177-2023-27. EDN TQSOUN



## Chronic hypoparathyroidism: clinical manifestations, complications and impact on the quality of life

Kovaleva E. V., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia.

Hypoparathyroidism is a relatively rare endocrine disorder caused by the absence production of parathyroid hormone, leading to the classical biochemical features such as hypocalcaemia and hyperphosphataemia.

The data from Europe, the USA and Asian countries shows that the long course of chronic postsurgical and non-surgical hypoparathyroidism can lead to many complications from different organs and systems. Hypoparathyroidism increases the risk of kidney disease, including kidney failure, neuropsychiatric disorders and infections. The frequency and degree of disease complications depend on its etiology. Non-surgical hypoparathyroidism is associated with an increased risks of cataracts, cardiovascular diseases and vertebral fractures; however, the pathogenesis of these disorders is not fully understood. Various parameters of mineral homeostasis were discussed in the context of identified complications. For example, persistent hypercalciuria and intake of large doses of calcium and vitamin D supplements were associated with the structural pathology of the kidneys (nephrolithiasis, nephrocalcinosis). This review covers the issue of the clinical manifestations and complications of chronic hypoparathyroidism, as well as predictors of their development.

**Keywords:** hypoparathyroidism, complication, predictors, quality of life.

**For citation:** Kovaleva E. V., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G. Chronic hypoparathyroidism: clinical manifestations, complications and impact on the quality of life. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):78-83. doi: 10.15829/2713-0177-2023-18. EDN TQSOUN

## Введение

Гипопаратиреоз — относительно редкая эндокринная патология, характеризующаяся дефицитом паратиреоидного гормона (ПТГ) с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии.

Клиническая картина гипопаратиреоза различается в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови, а также от скорости его падения. Так, для острой гипокальциемии (даже при условии небольшого снижения уровня кальция) характерно развитие судорожного синдрома, вплоть до тонико-клонических судорог, удлинение интервала QT и нарушения сердечного ритма [1-7], ларинго/бронхоспазма и ряда других проявлений. В случае хронического течения заболевания нередко наблюдается адаптация к низким уровням кальция сыворотки крови с отсутствием выраженной клинической картины даже при тяжелой гипокальциемии.

Осложнения длительно существующего гипопаратиреоза разнообразны и затрагивают множество органов и тканей [8-10]. По результатам исследований, проведенных в Дании, известно, что пациенты с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом имеют повышенные риски почечной недостаточности, нефролитиаза, судорог, инфекционных заболеваний и депрессии. Были проанализированы медицинские карты 688 пациентов, для группы сравнения случайным образом определены 3 контрольных случая относительно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту (n=2064). Примечательно, что несмотря на повышенные риски ряда заболеваний, для пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом отмечались меньшие риски переломов проксимального отдела

плечевой кости (отношение рисков ( $HR_{adj}$ ) 0,24; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,09-0,68) и верхних конечностей в целом ( $HR$  0,69; 95% ДИ: 0,49-0,97), а также рака желудочно-кишечного тракта ( $HR_{crude}$  0,63; 95% ДИ: 0,44-0,93). Общий риск развития онкологических заболеваний между группами не различался. В данной работе не было отмечено повышения риска смерти пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом по сравнению с общепопуляционными показателями [11].

В другом датском исследовании проанализированы данные 180 пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом (из них 123 пациента со статусом "жив": 85 пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом, 22 пациента с синдромом ДиДжорджи, 13 — с аутосомно-доминантной гипокальциемией, 2 — с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа, 1 — с семейным изолированным гипопаратиреозом) в сравнении с контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту (табл. 1). Авторами было отмечено повышение риска развития катаракты (с более молодым возрастом манифестации, 53 vs 60 лет), почечной недостаточности (в 6 раз по сравнению с общей популяцией), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (в т.ч. ишемической болезни сердца), судорог, риска госпитализаций с психоневрологическими заболеваниями, такими как депрессия, и инфекционных заболеваний. Кроме того, по результатам исследования выявлено 3-кратное увеличение риска инфекций верхних отделов дыхательных путей ( $HR$  2,90, 95% ДИ: 2,12-3,99). В то же время для исследуемой когорты наблюдалось снижение риска развития онкологических заболеваний. Риски общей смертности у пациентов с нехирургическим

Таблица 1

Риски осложнений хронического гипопаратиреоза по данным датского национального регистра (адаптировано из работ Underbjerg L, et al. [7, 11, 12])

Показатели	Хронический послеоперационный гипопаратиреоз, HR (95% ДИ)	Нехирургический гипопаратиреоз, HR (95% ДИ)
Смертность	0,98 (0,76-1,26)	1,25 (0,90-1,73)
Почечная недостаточность	3,10 (1,73-5,55)*	6,01 (2,45-14,75)*
Нефролитиаз	4,02 (1,64-9,90)*	0,80 (0,17-3,85)
Ишемическая болезнь сердца	1,09 (0,83-1,45)	2,01 (1,31-3,09)*
Инсульт	1,09 (0,73-1,64)	1,84 (0,95-3,54)
Аритмия	1,11 (0,79-1,57)	1,78 (0,96-3,30)
Судороги	3,82 (2,15-6,79)*	10,1 (5,4-18,7)*
Катаракта	1,17 (0,66-2,09)	4,21 (2,13-8,34)*
Психоневрологические заболевания	2,01 (1,16-3,50)*	2,45 (1,78-3,35)*
Инфекции	1,42 (1,20-1,67)*	1,94 (1,55-2,44)*
Переломы	1,03 (0,83-1,29)	1,40 (0,93-2,11)
Онкология	0,83 (0,61-1,13)	0,44 (0,24-0,82)*
Рак желудочно-кишечного тракта	0,63 (0,44-0,93)*	0,29 (0,07-1,25)

Примечание: \* —  $P < 0,05$ .

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, HR — отношение рисков.

Таблица 2

Предикторы развития осложнений при длительном течении гипопаратиреоза  
(адаптировано из работ Underbjerg L, et al. [14])

Параметры	Сердечно-сосудистые заболевания	Патология почек	Инфекционные заболевания
Кальций ионизированный, ммоль/л			
≤1,15	3,01 (1,03-8,82)	0,98 (0,51-1,90)	0,71 (0,37-1,36)
≥1,20	3,01 (0,96-9,48)	1,32 (0,70-2,48)	0,95 (0,50-1,79)
Фосфор, ммоль/л			
1,15-1,27	1,42 (0,52-3,85)	1,37 (0,72-2,62)	1,53 (0,77-3,04)
≥1,28	1,35 (0,50-3,68)	1,24 (0,65-2,40)	2,18 (1,12-4,26)
Длительность заболевания, лет			
7,3-20,1	0,52 (0,16-1,76)	1,52 (0,77-3,02)	2,36 (1,17-4,77)
≥20,2	3,67 (1,11-12,05)	3,32 (1,58-6,96)	1,89 (0,88-4,05)
Количество эпизодов гиперкальциемии			
1-3	1,19 (0,47-3,06)	3,05 (1,56-5,97)	1,65 (0,85-3,18)
≥4	9,69 (2,63-35,79)	3,31 (1,55-7,08)	2,74 (1,19-5,14)

гипопаратиреозом не отличались от общепопуляционных [12].

В исследовании шотландской популяции (n=280 пациентов с хроническим гипопаратиреозом (116 с послеоперационным, 58 — с гипомagneмией, 106 — с нехирургическим гипопаратиреозом)) также определялись повышенные риски инфекционных (особенно кожи и легких) и ССЗ, а также почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), психоневрологических заболеваний по сравнению с общей популяцией, сопоставимой по полу и возрасту. Те же результаты в отличие от датского исследования были получены и в отношении переломов [13].

В исследовании Underbjerg L, et al. проводился анализ предикторов развития осложнений у пациентов с хроническим гипопаратиреозом (n=459) [14]. В данной работе риски ССЗ возрастали при длительности заболевания свыше 20 лет и при наличии декомпенсации фосфорно-кальциевого обмена, как по типу выраженной гипокальциемии, так и при возникновении гиперкальциемических эпизодов (>4 за весь период наблюдения) вследствие лекарственной передозировки. Эпизоды гиперкальциемии (>4 за весь период наблюдения) были также ассоциированы и с развитием патологии почек (табл. 2).

#### Гипопаратиреоз и ССЗ

Анализ ССЗ у пациентов с хроническим гипопаратиреозом проведен Gosmanova EO, et al. в крупном ретроспективном когортном исследовании (n=8097). По полученным результатам установлено, что пациенты с хроническим гипопаратиреозом по сравнению с группой здорового контроля (n=40485) имеют повышенные риски фибрилляции предсердий (HR<sub>adj</sub> 1,72; 95% ДИ: 1,51-1,97), тахикардий (HR 1,68; 95% ДИ: 1,32-2,14), инфаркта миокарда (HR 1,18; 95% ДИ: 1,01-1,38), ишемической болез-

ни сердца (HR 1,39; 95% ДИ: 1,26-1,54), сердечной недостаточности (HR 1,64; 95% ДИ: 1,46-1,84), инсульта (HR 1,45; 95% ДИ: 1,31-1,62), cerebrovascularных заболеваний (HR 1,48; 95% ДИ: 1,34-1,62) и заболеваний периферических сосудов (HR 1,66; 95% ДИ: 1,51-1,81) с учетом поправок на демографические (пол, возраст, раса) и клинические (другие сопутствующие ССЗ, хроническая болезнь почек, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и использование кардиотропных препаратов) характеристики пациентов [15].

В настоящее время обсуждается множество факторов, которые могут лежать в основе более частого развития различной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с гипопаратиреозом, в т.ч. влияние гиперфосфатемии и повышения уровня фактора роста фибробластов 23 [16], а также приема больших доз препаратов кальция и витамина D [17]. В работе Kaul S, et al. проводилась оценка сердечно-сосудистых рисков у пациентов с гипопаратиреозом (n=113) как на фоне стандартной терапии препаратами кальция и витамина D (n=618), так и при применении рЧПТГ (ПТГ 1-84), период наблюдения составил 5 лет. В данном исследовании пациенты, получающие рЧПТГ, по сравнению с группой больных на стандартном лечении имели значимо меньшие риски развития коронарного атеросклероза, сердечной недостаточности и заболеваний периферических сосудов (3,5% vs 16,3%; HR<sub>adj</sub> 0,23; 95% ДИ: 0,07-0,74; p<0,05) [18].

#### Гипопаратиреоз и кальцификация головного мозга

К долгосрочным осложнениям хронического гипопаратиреоза относят развитие кальцификаций в области базальных ганглиев и других отделов головного мозга [19, 20]. По имеющимся данным, частота данного осложнения различается в зависимости от этиологии заболевания. Так, среди пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией

частота выявления кальцификатов в головном мозге составляет 36% [21], с идиопатическим гипопаратиреозом — до 69-100%, а в группе послеоперационного гипопаратиреоза — до 56% [22]. Чаще всего кальцификации визуализируются в базальных ганглиях, среди других локализаций — белое вещество головного мозга, таламус, зубчатое ядро. Хотя точной причины, приводящей к формированию внескелетной кальцификации, не установлено, ее прогрессирование, вероятно, связано с наличием длительно существующей гиперфосфатемии. Снижение регуляции фосфорного транспортера в базальных ганглиях обуславливает отложение коллоида в стенках кровеносных сосудов [23]. Клиническая значимость кальцификации центральной нервной системы у пациентов с длительным анамнезом гипопаратиреоза неизвестна. Прямой связи с симптомами паркинсонизма и неврологическими расстройствами не выявлено [19, 20, 24, 25]. Наличие взаимосвязи между объемом и местоположением обызвествлений с неврологическими симптомами противоречиво [26].

#### **Гипопаратиреоз и патология глаз**

Среди офтальмологических осложнений, помимо развития катаракты, отмечено истончение центральной толщины роговицы и слоя нервных волокон сетчатки, а также увеличение глубины передней камеры глаза у пациентов с гипопаратиреозом по сравнению с контрольной группой без каких-либо нарушений минерального обмена [27]. В другом исследовании при проведении оптической когерентной компьютерной томографии сетчатки было показано снижение плотности поверхностного и среднего капиллярного сплетения у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом. Данные изменения авторы связывают с отсутствием регулирующего влияния ПТГ на сосудистый гомеостаз, в т.ч. на макулярную микроциркуляцию [28].

#### **Гипопаратиреоз и патология костной ткани**

Отсутствие адекватной секреции ПТГ способствует снижению скорости костного обмена, в результате после каждого цикла ремоделирования не происходит оптимального обновления костной ткани. При этом при проведении рентгеновской денситометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) часто отмечается увеличение показателей минеральной плотности костной ткани, особенно в участках с преобладанием трабекулярного компонента. Трабекулярный костный индекс (Trabecular Bone Score, TBS) у пациентов с гипопаратиреозом, как правило, соответствует нормальной микроархитектонике [29]. Патологическое значение выявляемых изменений костной ткани не до конца определено [11, 30]. С другой стороны, по результатам недавно проведенного метаанализа, где была суммирована информация 7 наблюдательных исследований с более чем 1400 участниками, установлено, что паци-

енты с нехирургическим гипопаратиреозом имеют двукратно повышенные риски компрессионных переломов позвонков [31].

#### **Качество жизни пациентов с гипопаратиреозом**

В последнее время все больше исследований посвящается изучению влияния хронического гипопаратиреоза на качество жизни, а также на личностное восприятие и социальную адаптацию пациентов. В частности, в пяти исследованиях использовался неспецифический опросник качества жизни — Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) у пациентов с гипопаратиреозом, получающих стандартную терапию, по сравнению с контрольной группой [32-37]. В двух из них сообщалось о значительном снижении баллов по большинству или по всем доменам SF-36 среди пациентов с хроническим послеоперационным или нехирургическим гипопаратиреозом по сравнению с общепопуляционными показателями [34, 37]. Средние значения баллов по некоторым шкалам SF-36 для пациентов с хроническим гипопаратиреозом были сопоставимы или даже ниже показателей для пациентов с другими хроническими патологическими состояниями, такими как кардиоваскулярная патология [38-40], гематологические нарушения [41, 42], сахарный диабет [43] и онкологические заболевания [44, 45].

В одном из последних исследований по данной проблеме, проведенном Siggelkow H, et al., приняли участие >390 пациентов с хроническим гипопаратиреозом из различных стран. С использованием опросников (SF-36 версии 2.0; Европейский опросник оценки качества в 5 областях, EQ-5D-5L; дневник симптомов гипопаратиреоза) проводилась оценка тяжести заболевания, а также симптомов, оказывающих выраженное влияние на самочувствие и на повседневную активность. По полученным данным, 3% больных указали отсутствие симптомов, 32% определили их тяжесть как проявления легкой степени, 53% и 12% как средней и тяжелой степени, соответственно. Согласно дневнику симптомов гипопаратиреоза, 289 (73%) пациентов сообщили об умеренных, тяжелых или очень тяжелых симптомах заболевания по причине развития судорог (217, 55%), тяжести в конечностях (219, 55%), парестезий (201, 51%), онемений (189, 48%), замедленного или спутанного мышления (186, 47%), тревоги (183, 46%), грусти или депрессии (161, 41%). Воздействия, оцененные как "в некоторой степени" или "очень", были зарегистрированы у 84% пациентов для способности выполнять физические упражнения, у 78% для сна, у 75% для способности работать и у 63% для семейных отношений.

Пациенты сообщили, что принимали в среднем по 8,0 (HR 4,79; 95% ДИ: 1,0-25,0) таблеток в сутки. Количество таблеток, потребляемых в день для лечения гипопаратиреоза (включая препараты кальция, активные метаболиты/аналоги витамина D



и любые другие лекарства, связанные с гипопаратиреозом), напрямую коррелировало с общей тяжестью симптомов. Недовольство лечением отмечалось у 376 (96%) пациентов, из них 144 (37%) сообщили о несогласии с оценками своих врачей о том, что их болезнь хорошо контролировалась приемом рекомендованных лекарственных препаратов. Кроме того, гипопаратиреоз оказывал влияние на работоспособность: процент пациентов с полной занятостью снизился с 58% до 34% после постановки диагноза гипопаратиреоза. При этом среди опрошенных 59% пациентов заявили, что изменили свой статус занятости вследствие болезни [46]. Таким об-

разом, "бремя болезни" для пациентов с гипопаратиреозом может затрагивать все сферы жизни.

## Заключение

Хронический гипопаратиреоз является относительно редким эндокринным заболеванием, при длительном течении которого развиваются патологические изменения в различных органах и тканях. Своевременная диагностика гипопаратиреоза, назначение и грамотная коррекция терапии с достижением целевых показателей минерального обмена важны для профилактики развития осложнений и сохранения достойного качества жизни.

## Литература/References

- Lamb GD. Excitation-contraction coupling in skeletal muscle: comparisons with cardiac muscle. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000;27(3):216-24. doi:10.1046/j.1440-1681.2000.03224.x.
- Vered I, Vered Z, Perez JE, et al. Normal left ventricular performance documented by doppler echocardiography in patients with long-standing hypocalcemia. *Am. J. Med.* 1989;86(4):413-6. doi:10.1016/0002-9343(89)90338-0.
- Newman DB, Fidahusseini SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail. Rev.* 2014;19(2):199-205. doi:10.1007/s10741-013-9371-1.
- Válek M, Roblová L, Raška I Jr, et al. Hypocalcaemic cardiomyopathy: a description of two cases and a literature review. *ESC Hear. Fail.* 2020;7(3):1291-301. doi:10.1002/ehf2.12693.
- de Oliveira Martins Duarte J, Pestana Pereira PML, Sobral ASG, et al. A rare and reversible case of heart failure-Hypocalcemia due to hypoparathyroidism. *Clinical case reports.* 2019;7(10):1932-4. doi:10.1002/ccr3.2397.
- Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232842. doi:10.1371/journal.pone.0232842.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J. Bone Miner. Res.* 2013;28(11):2277-85. doi:10.1002/jbmr.1979.
- Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J. Bone Miner. Res.* 2011;26(10):2317-37. doi:10.1002/jbmr.483.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med. United States.* 2008;359(4):391-403. doi:10.1056/NEJMcpr0803050.
- Bergenfels A, Nordenström E, Almqvist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Surgery.* 2020;167(1):124-8. doi:10.1016/j.surg.2019.06.056.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *J. Bone Miner. Res.* 2014;29(11):2504-10. doi:10.1002/jbmr.2273.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *J. Bone Miner. Res.* 2015;30(9):1738-44. doi:10.1002/jbmr.2501.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, et al. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2019;90(2):285-92. doi:10.1111/cen.13895.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33(5):822-31. doi:10.1002/jbmr.3368.
- Gosmanova EO, Chen K, Ketteler M, et al. Risk of Cardiovascular Conditions in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv. Ther.* 2021;38(8):4246-57. doi:10.1007/s12325-021-01787-7.
- Yamashita H, Yamazaki Y, Hasegawa H, et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF23) in patients with transient hypoparathyroidism: its important role in serum phosphate regulation. *Endocr. J.* 2007;54(3):465-70. doi:10.1507/endocrj.k06.156.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040. doi:10.1136/bmj.d2040.
- Kaul S, Ayodele O, Sherry N, et al. Cardiovascular Events in Adult Patients With Chronic Hypoparathyroidism Treated With rhPTH(1-84) Compared With a Historical Control Cohort. *J. Endocr. Soc.* 2021;5(Suppl. 1):A257-A257.
- Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(12):4507-14. doi:10.1210/jc.2012-1808.
- Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012;77(2):200-6. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x.
- Raue F, Pichl J, Dörr HG, et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia — a German survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* England, 2011;75(6):760-5. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04142.x.
- Jorens PG, Appel BJ, Hilde FA, et al. Basal ganglia calcifications in postoperative hypoparathyroidism: a case with unusual characteristics. *Acta Neurol. Scand.* 1991;83(2):137-40. doi:10.1111/j.1600-0404.1991.tb04663.x.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(6):2300-12. doi:10.1210/je.2015-3909.
- Abe S, Tojo K, Ichida K, et al. A Rare Case of Idiopathic Hypoparathyroidism with Varied Neurological Manifestations. *Intern. Med.* 1996;35(2):129-34. doi:10.2169/internalmedicine.35.129.
- Kalampokini S, Georgouli D, Dadouli K, et al. Fahr's syndrome due to hypoparathyroidism revisited: A case of parkinsonism and a review of all published cases. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021;202:106514. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106514.
- Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(6):895-903. doi:10.1530/EJE-12-0946.
- Taşlı NG, Akbaş EM. Ocular Findings Associated with Hypoparathyroidism. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021;29(7-8):1287-1291. doi:10.1080/09273948.2020.1735451.
- Kılıç Hekimoğlu H, Şekeroğlu MA, Koçer AM, et al. Is there a relationship between hypoparathyroidism and retinal microcirculation? *Int. Ophthalmol.* 2020;40(8):2103-10. doi:10.1007/s10792-020-01387-4.
- Cipriani C, Abraham A, Silva BC, et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017;55(2):591-8. doi:10.1007/s12020-016-1101-8.
- Mendonça ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocr Disord.* 2013;13:1. doi:10.1186/1472-6823-13-1.
- Pal R, Bhadda SK, Mukherjee S, et al. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2021;32(11):2145-53. doi:10.1007/s00198-021-05966-8.
- Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(8):3045-53. doi:10.1210/je.2016-1477.
- Arlt W, Fremerey C, Callies F, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur. J. Endocrinol.* 2002;146(2):215-22. doi:10.1530/eje.0.1460215.
- Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, et al. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporos. Int.* 2014;25(6):1717-26. doi:10.1007/s00198-014-2677-6.
- Cho NL, Moalem J, Chen L, et al. Surgeons and patients disagree on the potential consequences from hypoparathyroidism. *Endocr. Pract.* 2014;20(5):427-46. doi:10.4158/EP13321.OR.
- Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, et al. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism. *J. bone Miner. Res.* 2016;31(7):1440-8. doi:10.1002/jbmr.2812.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2018;88(6):838-47. doi:10.1111/cen.13593.

38. Failde II, Soto MM. Changes in Health Related Quality of Life 3 months after an acute coronary syndrome. *BMC Public Health*. 2006;6:18. doi:10.1186/1471-2458-6-18.
39. Hopman WM, Harrison MB, Coo H, et al. Associations between chronic disease, age and physical and mental health status. *Chronic Dis. Can.* 2009;29(3):108-16.
40. Zuluaga MC, Guallar-Castillón P, López-García E, et al. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12(12):1372-8. doi:10.1093/eurjhf/hfq163.
41. Porter J, Bowden DK, Economou M, et al. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in  $\beta$ -Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. *Anemia*. 2012;2012:297641. doi:10.1155/2012/297641.
42. de Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, Van Der Bom JG, et al. Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease. *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(7):1492-9. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03864.x.
43. Kuznetsov L, Long GH, Griffin SJ, Simmons RK. Are changes in glycaemic control associated with diabetes-specific quality of life and health status in screen-detected type 2 diabetes patients? Four-year follow up of the ADDITION-Cambridge cohort. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2015;31(1):69-75. doi:10.1002/dmrr.2559.
44. Jiang Z, Butler-Bowen H, Rodriguez T, et al. Role of methylphenidate in the treatment of fatigue in advanced pancreatic cancer population. *Ann. Gastroenterol.* 2016;29(4):536-43. doi:10.20524/aog.2016.0065.
45. Xiao C, Miller AH, Felger J, et al. A prospective study of quality of life in breast cancer patients undergoing radiation therapy. *Adv. Radiat. Oncol.* 2016;1(1):10-6. doi:10.1016/j.adro.2016.01.003.
46. Siggelkow H, Clarke BL, Germak J, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2020;92(2):159-68. doi:10.1111/cen.14128.

ДИ — доверительный интервал, ПТГ — паратиреоидный гормон, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HR — отношение рисков.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания № НИОКТРАААА-А20-120011790168-2.

Ковалева Е. В.\* — н.с. отдела эпидемиологии эндокринопатий, отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0002-9258-2591, Еремкина А. К. — к.м.н., с.н.с., зав. отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0001-6667-062X, Мокрышева Н. Г. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, директор, ORCID: 0000-0002-9717-9742.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elen.v.kovaleva@gmail.com

**Рукопись получена** 16.01.2023 **Рецензия получена** 20.03.2023 **Принята к публикации** 23.03.2023

**Relationships and Activities.** The work was performed within a state task, project number НИОКТРАААА-А20-120011790168-2.

Kovaleva E. V.\* ORCID: 0000-0002-9258-2591, Eremkina A. K. ORCID: 0000-0001-6667-062X, Mokrysheva N. G. ORCID: 0000-0002-9717-9742.

\*Corresponding author: elen.v.kovaleva@gmail.com

**Received:** 16.01.2023 **Revision Received:** 20.03.2023 **Accepted:** 23.03.2023