

Рекомбинантный паратгормон (1—34) для лечения гипопаратиреоза у пациентки с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1-го типа: первый опыт в России

© Л.С. Созаева¹, Е.М. Орлова^{1,2}, М.А. Карева¹, Н.Ю. Свириденко¹, Н.В. Молашенко¹, А.Г. Кузьмин¹, В.А. Петеркова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гипопаратиреоз является одним из основных проявлений аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа. Препаратами выбора для лечения гипопаратиреоза любой этиологии на сегодняшний день являются гидроксимирированные препараты витамина D. Лечение препаратами витамина D позволяет нормализовать и поддерживать нормальный уровень кальция достаточно эффективно. Опыт применения рекомбинантного паратгормона для лечения гипопаратиреоза в мире очень ограничен, показания для его применения не определены. Однако в последнее время появляется все больше публикаций, в которых отражается опыт лечения паратгормоном пациентов с гипопаратиреозом.

При аутоиммунном полигланулярном синдроме 1-го типа ввиду многообразия его клинических проявлений заместительная терапия нередко приводит к трудностям в достижении компенсации. Часто развивается аутоиммунная энтеропатия, которая приводит к тяжелым нарушениям всасывания нутриентов и лекарственных средств в кишечнике и неэффективности заместительной терапии, что требует особого подхода и дополнительных рекомендаций по лечению этих пациентов с сочетанной патологией нескольких органов и систем. В данной статье описан первый в России опыт применения терипаратида в режиме помповой терапии у пациентки с гипопаратиреозом в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома тяжелого течения.

Ключевые слова: аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа, гипопаратиреоз, мальабсорбция, паратгормон, ПТГ1—34.

Treatment of hypoparathyroidism with the recombinant parathyroid hormone (1—34) in a female patient with type 1 autoimmune polyglandular syndrome: the first experience in the Russian Federation

© L.S. Sozaeva¹, E.M. Orlova^{1,2}, M.A. Kareva¹, N.Yu. Sviridenko¹, N.V. Molashenko¹, A.G. Kuzmin¹, V.A. Peterkova^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Hypoparathyroidism is one of the major symptoms of type 1 autoimmune polyglandular syndrome. Currently, vitamin D preparations are the treatment of choice for hypoparathyroidism of any etiology. The treatment with these medications is quite effective to normalize and maintain calcium level. The world experience in application of the recombinant parathyroid hormone for the treatment of hypoparathyroidism is very limited and indications for its use are not determined. However, there are increasingly more publications reflecting the experience in treatment of patients with hypoparathyroidism with the parathyroid hormone.

Type 1 autoimmune polyglandular syndrome is characterized by multiform clinical manifestations and for this reason it is often difficult to achieve compensation using replacement therapy. Autoimmune enteropathy often develops, which leads to severe malabsorption of nutrients and drugs in the intestine and inefficient replacement therapy, which necessitates a special approach and additional recommendations for the treatment of these patients with combined pathology of several organs and systems. This article describes the first Russian experience in the use of teriparatide pump therapy in a female patients with hypoparathyroidism as a part of severe autoimmune polyglandular syndrome.

Keywords: type 1 autoimmune polyglandular syndrome, hypoparathyroidism, malabsorption, parathyroid hormone, PTH1—34.

Аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа (АПС 1-го типа) — редкое моногенное заболевание, характеризующееся тремя основными компонентами: хроническим кожно-слизистым кандидозом, гипопаратиреозом и первичной надпочечниковой недостаточностью, которые развиваются у большинства пациентов в детском возрасте. Также развивается аутоиммунное поражение других эндокринных (сахарный диабет, гипотиреоз, гипопонадизм) и неэндокринных органов (аутоиммунная энтеропатия с синдромом мальабсорбции, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный интерстициальный нефрит и др.), что зачастую осложняет лечение. В настоящий момент патогенетической терапии для

данного заболевания не разработано, а для лечения эндокринной недостаточности используется заместительная терапия [1].

Гипопаратиреоз является одним из основных компонентов АПС 1-го типа и развивается у 75—80% пациентов [2]. Для лечения гипопаратиреоза препаратами выбора, в соответствии со всеми международными рекомендациями, являются гидроксимирированные препараты витамина D [3]. В настоящий момент препараты паратгормона не занимают ведущего места в лечении гипопаратиреоза любой этиологии по ряду причин (необходимость ежедневных инъекций, высокая стоимость лечения, возможное отрицательное влияние на костный метабо-

Манифестация компонентов АПС 1-го типа у пациентки

Компонент заболевания	Возраст манифестации, годы	Терапия
Хронический кожно-слизистый кандидоз	4	Противогрибковые препараты (системная и местная терапия)
Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность	10	Гидрокортизон, флудрокортизон
Гипопаратиреоз	10	Альфакальцидол, кальцитриол, терипаратид, кальция глюконат
Синдром мальабсорбции	20	Ферменты поджелудочной железы
Очаговая алопеция	20	
Первичный гипогонадизм	21	Этинилэстрадиол+дезогестрел, эстрадиол+дигидрогестерон, этинилэстрадиол+дросперинон
Гипоплазия зубной эмали	—	—
Пигментный ретинит	26	—

лизм, повышение костной резорбции при постоянном использовании, а также возможность нормализации и поддержания нормального уровня кальция препаратами витамина D). Однако в последнее время появляется все больше публикаций, в которых отражается опыт лечения пациентов с гипопаратиреозом паратгормоном [4]. Особенно это актуально в тех случаях, когда лечение препаратами витамина D по каким-то причинам неэффективно или сопряжено со сложностями в подборе дозы. Одним из таких осложняющих факторов является синдром мальабсорбции, который встречается у 25% пациентов с АПС 1-го типа и служит причиной нарушения всасывания лекарственных препаратов из желудочно-кишечного тракта [5].

В данной статье представлен первый клинический опыт применения рекомбинантного 1—34 паратгормона (терипаратид) в России у пациентки с АПС 1-го типа и тяжелым синдромом мальабсорбции.

Описание случая

Пациентка N, 28 лет, наблюдалась в ЭНЦ МЗ РФ с 13 лет по поводу АПС 1-го типа, который был установлен на основании клинических признаков (сочетание хронической первичной надпочечниковой недостаточности, гипопаратиреоза и хронического кожно-слизистого кандидоза) (см. таблицу) и подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования гена *AIRE* (выявлена гомозиготная мутация R257X). Пациентка от неродственного брака из монохориальной двойни, у сестры также установлен диагноз АПС 1-го типа.

У девочки в возрасте 4 лет впервые появились признаки грибкового поражения ногтей и кожи, но специального дополнительного обследования не проводилось. В возрасте 10 лет она была госпитализирована в состоянии криза надпочечниковой недостаточности (гипотония, боли в животе, гиперкали-

емия 6,9 ммоль/л, гипонатриемия 96 ммоль/л); в то же время была выявлена гипокальциемия (кальций общий 1,2 ммоль/л). Был заподозрен АПС 1-го типа и назначена терапия преднизолоном (10 мг/сут), флудрокортизоном (кортинэфф, 0,025 мг/сут), холекальциферолом (вигантол, 9000 Ед/сут) и препаратами кальция (450 мг/сут). В ЭНЦ девочка впервые поступила в возрасте 13 лет: помимо трех основных клинических компонентов АПС 1-го типа (хронический кожно-слизистый кандидоз, первичная надпочечниковая недостаточность и гипопаратиреоз), других проявлений заболевания на тот момент выявлено не было. Обнаружена осложненная катаракта, которая являлась следствием длительно существовавшей гипокальциемии. Отмечались признаки передозировки глюкокортикоидов [выраженная задержка роста — SDS роста —4,36), матронизм, гипертрихоз на лице и спине, остеопороз поясничного отдела позвоночника (Z-score = —4,6)), выраженная гипокальциемия (0,6 ммоль/л) и гиперфосфатемия (3,61 ммоль/л)]. Девочка была переведена на гидроксилированные формы витамина D (альфакальцидол, 2,25 мг/сут), преднизолон был заменен на гидрокортизон (кортеф) в заместительной дозе 10 мг/м²/сут.

Пациентка регулярно 1 раз в 6—12 мес проходила обследование в ЭНЦ. Кандидозная инфекция часто рецидивировала с поражением не только слизистой полости рта и ногтей, но и кожных покровов, что у пациентов с АПС 1-го типа встречается редко. Также был выявлен грибковый эзофагит. Девочка более 3 раз в год получала курсы системной противогрибковой терапии флуконазолом, а также местной противогрибковой терапии (разнообразные противогрибковые кремы, мази, лак). Для лечения кожи применялась также местная терапия глюкокортикоидными мазями с хорошим эффектом.

В 21 год было впервые зафиксировано повышение печеночных ферментов: АЛТ до 158 ЕД/л, АСТ до 185,3 ЕД/л, ГГТП до 153 ЕД/л. Специфических

антител к антигенам печени выявлено не было. Однако, учитывая неоднократное повышение уровня трансаминаз, исключение вирусных гепатитов, а также наличие подтвержденного АПС 1-го типа, было заподозрено стертое течение аутоиммунного гепатита. В этом же возрасте на основании нарушения менструального цикла, повышения уровня ЛГ и ФСГ и снижения уровня эстрадиола пациентке был установлен диагноз «первичный гипогонадизм» и инициирована заместительная терапия половыми стероидами. С 20 лет у пациентки появились признаки очаговой алопеции. В возрасте 26 лет после хирургического лечения осложненной катаракты на левом глазу был обнаружен пигментный ретинит со значительной потерей зрения (до этого наличие катаракты не позволяло провести осмотр глазного дна и оценить состояние сетчатки). Также у пациентки имеется гипопализия зубной эмали. В течение последних нескольких лет отмечается синусовая тахикардия (120—130 уд/мин), генез которой остается неясным. Нарушений функции щитовидной железы выявлено не было. По поводу тахикардии назначена терапия β -блокаторами с положительным эффектом.

С 18 лет у пациентки появились жалобы на запоры, боли в животе, в связи с чем были проведены гастро- и колоноскопия и выявлены мегаколон, дискинезия желчевыводящих путей, антральный гастрит. Терапия слабительными средствами, ферментами поджелудочной железы, спазмолитиками, пробиотиками без значимого эффекта. Отмечалась тенденция к гипокальциемиям, что требовало повышения доз альфакальцидола. На фоне передозировки альфакальцидола (3,5 мкг) отмечалась гиперкальциемия (кальций ионизированный 1,39 ммоль/л), с чем можно было связать обстипацию, но далее запоры сохранялись и на фоне нормокальциемии. В этом же возрасте у пациентки при КТ обнаружено обызвествление подкорковых ядер головного мозга (синдром Фара). С 20 лет появились жалобы на жидкий стул, вздутие живота, ухудшение самочувствия, слабость, парестезии в области лица. Жидкий стул сохранялся и при нормализации уровня кальция и не купировался большими дозами ферментов поджелудочной железы. Была проведена эзофагогастроудоденоскопия с биопсией тонкой кишки и выявлена атрофия слизистой тонкой кишки, морфологическая картина субатрофии слизистой тонкой кишки. Уровень антител к глиадину соответствовал норме [4,19 МЕ/мл (1—12)], что также позволяло исключить целиакию.

Отмечалось снижение уровня кальция в крови, в связи с чем постепенно повышалась доза альфакальцидола и препаратов кальция, но без положительного эффекта. Попытка замены альфакальцидола на кальцитриол — также без положительного эффекта. Потеря кальция с мочой была исключена на основании сниженной экскреции кальция на

фоне гипокальциемии. Объяснением неэффективности терапии препаратами витамина D в высокой дозе было наличие синдрома мальабсорбции, и плохого всасывания препаратов из кишечника. Симптомы мальабсорбции не купировались высокими дозами ферментов поджелудочной железы.

В возрасте 24 лет, в связи с невозможностью достижения нормокальциемии, часто повторяющимся судорожным синдромом (спастические судороги ног, рук и мимических мышц) на фоне очень высокой дозы альфакальцидола (20 мкг/сут), потребностью в частых внутривенных инфузиях препаратов кальция, было принято решение о пробном назначении генно-инженерного паратгормона (терипаратида). На фоне введения терипаратида в стартовой дозе 20 мг/сут отмечалось повышение уровня кальция в первые несколько дней после начала терапии. На 18-й день у пациентки возникли сильные боли в костях, купируемые нестероидными противовоспалительными препаратами, но через 3 дня эти боли самостоятельно исчезли и не возобновлялись на протяжении всего периода наблюдения. Нормализация уровня кальция была достигнута при двукратном введении терипаратида в сутки (суммарная доза 40 мкг/сут). В дальнейшем для поддержания нормального уровня кальция в крови пациентке потребовалось три инъекции терипаратида (60—80 мкг/сут). Тем не менее отмечались гипокальциемии в ранние утренние часы, что было связано с кратковременностью эффекта препарата. Доза терипаратида подбиралась эмпирически под контролем уровня ионизированного кальция в течение суток. В связи с этим было решено постоянно вводить препарат подкожно при помощи инсулиновой помпы. При этом удалось добиться постоянной нормокальциемии в течение суток (рис. 1, 2). Препараты альфакальцидола были постепенно полностью отменены, и это не повлияло на уровень кальция. Эпизоды гипокальциемий в течение последних 2 лет были связаны исключительно с уменьшением доз терипаратида (в связи с отсутствием препарата). На фоне нормокальциемии уровень кальциурии соответствовал норме [4,08—5,8 ммоль/сут (2,8—8 ммоль/сут)].

Синдром мальабсорбции приводил к нарушению всасывания препаратов и электролитов из кишечника. Так, например, при лечении гипогонадизма неоднократно проводилась замена препаратов половых стероидов, связанная с их неэффективностью (сохранение нерегулярного цикла, межменструальные кровотечения). Пациентка в разные периоды получала различные комбинации половых стероидов (этинилэстрадиол + дезогестрел, эстрадиол + дигидрогестерон, этинилэстрадиол + дроспиринон). При применении одних и тех же доз глюко- и минералокортикоидов случались эпизоды как кризов надпочечниковой недостаточности, так и передозировки препаратов, проявляющейся арте-

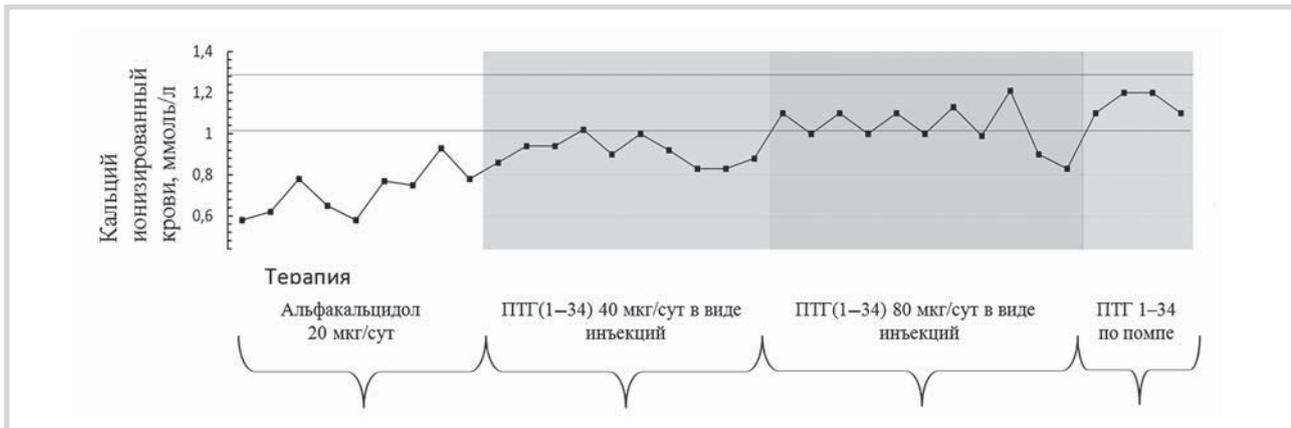


Рис. 1. Уровень ионизированного кальция в крови у пациентки на фоне различной терапии.

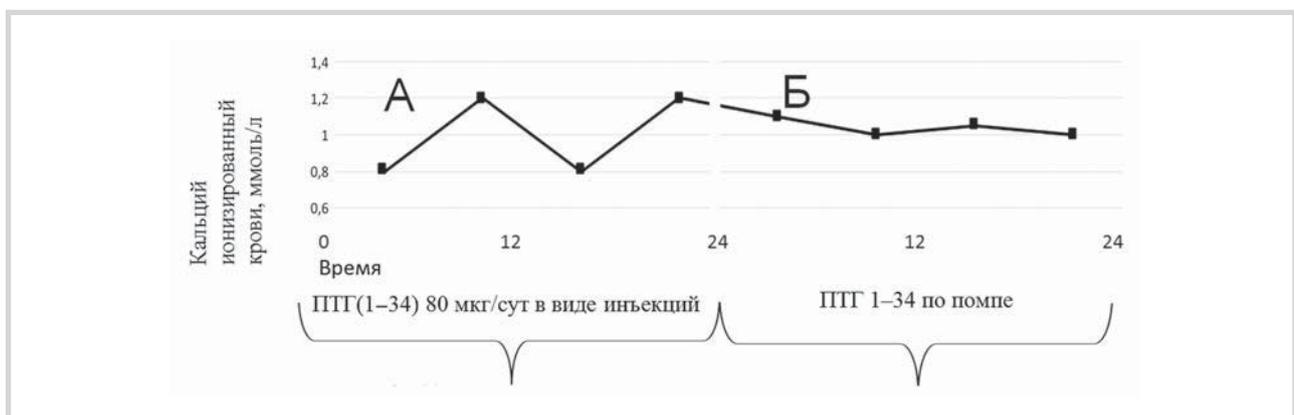


Рис. 2. Концентрация ионизированного кальция в крови у пациентки в течение дня на терапии ППГ 1–34 в виде инъекций (а) и на помпе (б).

риальной гипертензией, повышением массы тела, гипокалиемией.

В возрасте 27 лет возник эпизод тяжелой гипокалиемии. При отмене минералокортикоидов в сочетании с инфузионной терапией препаратами калия (а в дальнейшем пероральной дотации препаратов калия) был восстановлен нормальный уровень калия крови, а затем вновь назначена терапия минералокортикоидами. Эпизод гипокалиемии сопровождался повышением артериального давления, требовавшим назначения ингибиторов АПФ (эналаприл), что позволило заподозрить гипокалиемию, обусловленную передозировкой минералокортикоидов. Однако доза флудрокортизона была минимальной (0,025 мг/сут), а возобновление терапии в той же дозе не привело к повторной гипокалиемии. Мы предполагаем, что гипокалиемия была связана с синдромом мальабсорбции. На момент последнего наблюдения пациентка находится на терапии тирепаратидом в дозе 40 мкг/сут в режиме постоянного подкожного введения при помощи инсулиновой помпы, гидрокортизоном, флудрокортизоном, половыми стероидами (этинилэстрадиол и дроспиринон), бисопрололом. Терапия гидрокортизоном и

флудрокортизоном требует частой коррекции. При проявлении признаков кандидоза пациентка получает терапию противогрибковыми препаратами. Состояние пациентки удовлетворительное, она работает, активно занимается спортом.

Обсуждение

АПС 1-го типа — редкое наследственное заболевание, характеризующееся аутоиммунным поражением ряда систем и органов. При этом заболевании наиболее часто встречаются три компонента: хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и первичная хроническая надпочечниковая недостаточность [1, 5]. Реже у пациентов с АПС 1-го типа могут наблюдаться аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунная энтеропатия, гипогонадизм, алопеция, витилиго. Причиной заболевания является нарушение функции аутоиммунного регулятора, который кодируется геном *AIRE*. Этот белок контролирует развитие иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам, а нарушение его функции приводит к распространенному аутоиммунному процессу. Течение за-

болевания варьирует; длительное время может проявляться лишь один его компонент или сразу развиваться множество компонентов [2, 5].

Наличие у пациента нескольких компонентов затрудняет терапию заболевания. Трудности в подборе терапии часто возникают у пациентов, имеющих синдром мальабсорбции из-за нарушения всасывания лекарственных препаратов из желудочно-кишечного тракта. Причиной мальабсорбции при АПС 1-го типа могут быть нарушение экзокринной функции поджелудочной железы и воспалительный процесс в стенке кишечника. Пациенты, имеющие синдром мальабсорбции, требуют более тщательного наблюдения для своевременной коррекции дозы глюко- и минералокортикоидов, а также дозы гидроксилированных препаратов витамина D и кальция [5].

Наша пациентка страдала синдромом мальабсорбции в течение 10 лет, а в течение последних 6—8 лет у нее отмечалась резистентность к терапии препаратами альфакальцидола и кальцитриола. Учитывая клиническую картину мальабсорбции, макро- и микроскопическое подтверждение атрофии слизистой тонкого кишечника, флюктуации потребности в глюко- и минералокортикоидах, а также переменный эффект терапии половыми стероидами, мы предположили нарушение всасывания лекарственных средств в кишечнике, в том числе и препаратов витамина D. В связи с невозможностью достижения компенсации гипопаратиреоза максимальными дозами альфакальцидола (что требовало постоянных внутривенных введений кальция и снижало качество жизни пациентки) было принято решение о терапии генно-инженерным препаратом паратгормона. Нестабильный уровень кальция в крови в течение дня, связанный с пиками и падениями концентрации терипаратида при двукратном его подкожном введении, обусловил необходимость постоянного подкожного введения препарата при помощи инсулиновой помпы, что привело к постоянной нормализации уровня кальция в крови в течение суток.

Терапия гипопаратиреоза витамином D и препаратами кальция порой является затруднительной в связи со сложностями в подборе дозы препаратов. Ошибки могут приводить к гипокальциемии и гиперфосфатурии или гиперкальциемии и гиперкальциурии, чреватой отложением фосфорно-кальциевых комплексов в мягких тканях, нефрокальцинозом и хронической почечной недостаточностью [6, 7]. Это оправдывает попытку заместительной терапии паратгормоном.

В настоящий момент имеются две формы генно-инженерного паратгормона: ПТГ 1—34 и ПТГ 1—84. Укороченный ПТГ 1—34 (терипаратид) представляет собой наиболее активную часть человеческого паратгормона. Он зарегистрирован для терапии тя-

желых форм остеопороза. ПТГ 1—84 также одобрен для терапии гипопаратиреоза [3].

Опыт применения рекомбинантного паратгормона для лечения гипопаратиреоза пока ограничен, однако в литературе [4, 8—10] есть сообщения об успешном использовании соответствующих препаратов у небольших групп пациентов.

В токсикологических исследованиях на мышах был установлен риск развития остеосаркомы при применении ПТГ 1—34 и ПТГ 1—84. Хотя мышам вводили дозы препаратов, в несколько раз превышающие терапевтические, полностью исключить риск развития саркомы у человека нельзя [11]. Поэтому данные препараты не рекомендованы для применения в детском возрасте. Однако за 10-летний период использования ПТГ 1—34 и 6-летний — ПТГ 1—84 не было сообщений о развитии остеосаркомы у людей, применявших эти препараты [12].

В ряде работ [10, 13] сравнивали эффективность двукратного подкожного введения ПТГ 1—34 с его введением при помощи инсулиновой помпы. Было показано, что помповое введение препарата приводит к минимальным колебаниям уровня кальция крови. У нашей пациентки на фоне постоянного подкожного введения терипаратида при помощи помпы уровень кальция достиг нормальных значений, его колебания в течение дня были незначительными, что позволило полностью отказаться от терапии альфакальцидолом и значительно улучшить качество жизни пациентки.

Заключение

АПС 1-го типа является редким наследственным многокомпонентным заболеванием, одним из основных компонентов которого является гипопаратиреоз. Препаратами выбора для лечения гипопаратиреоза являются гидроксилированные формы витамина D. Нередко на фоне этой терапии сложно достичь нормокальциемии без колебаний уровня кальция в сторону гипо- и гиперкальциемий. Особая сложность возникает при лечении пациентов с АПС 1-го типа, который характеризуется мальабсорбцией, затрудняющей всасывание препаратов из кишечника. В случае неэффективности препаратов витамина D для поддержания нормального уровня кальция в крови может быть рекомендована заместительная терапия генно-инженерным паратгормоном. Очевидны преимущества использования инсулиновых помп, позволяющих более физиологично имитировать секрецию паратгормона и обеспечивать достижение нормокальциемии без значимых колебаний уровня кальция крови в течение дня.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда № 17-75-30035

«Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Согласие пациента. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию своих медицинских данных в рамках данной статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocr Metab.* 2006;91(8):2843-2850. doi: 10.1210/jc.2005-2611
- Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: known and novel aspects of the syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1246(1):77-91. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06308.x
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocr Metab.* 2016;101(6):2273-2283. doi: 10.1210/jc.2015-3907
- Liu XX, Zhu XY, Mei GH. Parathyroid hormone replacement therapy in hypoparathyroidism: A metaanalysis. *Horm Metab Res.* 2016;48(06):377-383. doi: 10.1055/s-0042-106970
- Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.* 2009;265(5):514-529. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x
- Kim ES, Keating GM. Recombinant human parathyroid hormone (1–84): a review in hypoparathyroidism. *Drugs.* 2015;75(11):1293-1303. doi: 10.1007/s40265-015-0438-2
- Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? *J Clin Endocr Metab.* 2008;93(9):3307-3309. doi: 10.1210/jc.2008-1216
- Skrumsager BK, Kiehr B, Pedersen PC, et al. Levormeloxifene: safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics in healthy postmenopausal women following single and multiple doses of a new selective oestrogen receptor modulator. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(3):284-295. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01181.x
- Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1–84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: A randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2358-2370. doi: 10.1002/jbmr.470
- Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1–34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocr Metab.* 2003;88(9):4214-4220. doi: 10.1210/jc.2002-021736
- Watanabe A, Yoneyama S, Nakajima M, et al. Osteosarcoma in Sprague–Dawley rats after long-term treatment with teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)]. *J Toxicol Sci.* 2012;37(3):617-629. doi: 10.2131/jts.37.617
- Capriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: A decade of experience. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2419-2428. doi: 10.1002/jbmr.1800
- Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB. Effects of pump versus Twice—Daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1–34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2014;165(3):556-563.e551. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.060

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Созаева Лейла Салиховна [Leila S. Sozaeva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5650-1440>; eLibrary SPIN: 9983-5662; e-mail: Leila.sozaeva@gmail.com

Орлова Елизавета Михайловна, к.м.н. [Elizaveta M. Orlova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6196-5322>; eLibrary SPIN: 5221-4235; e-mail: elizaveta.orlova@mail.ru

Карева Мария Андреевна, к.м.н. [Maria A. Kareva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; eLibrary SPIN: 5221-4235; e-mail: i_marusya@mail.ru

Молашенко Наталья Валерьевна, к.м.н. [Natalya V. Molashenko, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-1210>; eLibrary SPIN: 5679-2808; e-mail: molashenko@mail.ru

Свириденко Наталья Юрьевна, д.м.н. [Natalya Yu. Sviridenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8538-5354>; eLibrary SPIN: 5889-6484; e-mail: natsvir@inbox.ru

Кузьмин Анатолий Геннадьевич, к.м.н. [Anatoly G. Kuzmin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1387-8536>; eLibrary SPIN: 7804-2128; e-mail: dr.anatoly.kuzmin@gmail.com

Петеркова Валентина Александровна, акад. РАН, д.м.н., проф. [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 16.03.2017. Одобрена к публикации: 21.06.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Созаева Л.С., Орлова Е.М., Карева М.А., Свириденко Н.Ю., Молашенко Н.В., Кузьмин А.Г., Петеркова В.А. Рекомбинантный паратгормон (1–34) для лечения гипопаратиреоза у пациентки с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа, первый опыт в России // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 379–384. doi: 10.14341/probl2017636379-384

TO CITE THIS ARTICLE:

Sozaeva LS, Orlova EM, Kareva MA, Sviridenko NYu, Molashenko NV, Kuzmin AN, Peterkova VA. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(6):379-384. doi: 10.14341/probl2017636379-384