

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопаратиреоза у детей и подростков

К.м.н. Е.М. ОРЛОВА, Экспертный Совет Российской ассоциации эндокринологов

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Гипопаратиреоз является редким, гетерогенным по этиологии заболеванием, которое у детей проявляется в первую очередь гипокальциемией. Часто гипокальциемические судороги ошибочно трактуются как проявления эпилепсии, что приводит к назначению неадекватной терапии. Своевременная диагностика и правильное лечение обеспечивают нормальное развитие и социальную адаптацию ребенка. В данных клинических рекомендациях, разработанных Институтом детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр», освещены вопросы диагностики гипопаратиреоза, а также его клинических и генетических вариантов, предложены алгоритм диагностики гипокальциемического синдрома и схемы лечения.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, паратгормон, AIRE, наследственные заболевания, гипокальциемия, гиперфосфатемия.

Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of hypoparathyroidism in the children and adolescents

E.M. ORLOVA, Expert Committee of Russian Association of Endocrinologists

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Hypoparathyroidism is a rare etiologically heterogeneous condition that manifests itself in the children in the first place as hypocalcemia. The purely hypocalcemic convulsions are usually interpreted as manifestations of epilepsy which leads to the prescription of an inadequate treatment. The early diagnostics and correct therapy ensure the normal development and social adaptation of the affected child. The present clinical guidelines developed at the Institute of Pediatric Endocrinology, Endocrinological Research Centre, highlight the diagnostic problems pertaining to hypoparathyroidism, as well as its clinical and genetic variants. In addition, the algorithm of diagnostics of hypocalcemic syndrome is proposed in conjunction with the schemes for its treatment.

Key words: hypoparathyroidism, parathyroid hormone, AIRE, hereditary diseases, hypocalcemia, hyperphosphatemia.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, что-

бы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

e-mail: elizaveta.orlova@mail.ru

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием; несколькими аналитическими исследованиями более чем из одного центра
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции Эндокринология в педиатрии (Москва, 13 декабря 2013 г.). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A—E, I—III) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение и этиология

Гипопаратиреоз — синдром, который проявляется гипокальциемией и обусловлен нарушением синтеза, секреции или периферического действия паратгормона (ПТГ).

Гипопаратиреоз — этиологически гетерогенное заболевание. У детей и подростков причиной гипопаратиреоза чаще является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением эмбриогенеза или аутоиммунной деструкцией паращитовидных желез, а также дефектами рецепторов, обеспечивающих периферическое действие ПТГ в тканях-мишенях. Также встречается у детей и послеоперационный гипопаратиреоз, как осложнение тиреоидэктомии или тотальной паратиреоидэктомии (табл. 2).

Диагностика

План обследования пациента с гипокальциемией (см. рисунок)

I этап. Первичная диагностика гипопаратиреоза

Одним из основных проявлений гипопаратиреоза является гипокальциемия — низкий уровень ионизированного кальция в сыворотке крови.

Первичному обследованию с целью диагностики гипопаратиреоза подлежат пациенты, у которых имеются клинические проявления, характерные для гипокальциемии.

Клинические симптомы гипокальциемии в основном обусловлены нарушением нервно-мышечной передачи:

- судороги (в том числе генерализованные тонико-клонические);
- спазмы отдельных мышц лица, кистей, карпопедальный рефлекс — «рука акушера» — судорожное тоническое сокращение мышц кисти с произвольным сведением выпрямленных пальцев и ульнарной девиацией кисти;
- мышечная слабость;

Таблица 2. Этиология гипопаратиреоза

Нозология	Клинические особенности	Ген	Тип наследования
Наследственные варианты			
<i>С низким уровнем паратормона (ПТГ)</i>			
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа	Хронический кожно-слизистый кандиоз, надпочечниковая недостаточность, алопеция и др. аутоиммунные нарушения	<i>AIRE</i>	АР
Синдром ДиДжорджа. Велокардиофасциальный синдром, SATCH22 синдром	Аплазия тимуса и парашитовидных желез, пороки сердца, пороки лицевого скелета	<i>Дефекция 22q11, делеция 10p3</i>	В основном спорадические случаи, редко АД
Семейный изолированный гипопаратиреоз	Нет других проявлений	<i>PTH, GCM2, pre-proPTH</i>	АД, АР
Синдром Бараката, или HRD-синдром	Нейросенсорная тугоухость, аномалии почек	<i>GATA3</i>	АД
Синдром Кенни—Каффи или Санъяд—Сакаги	Задержка умственного развития, низкорослость, микроцефалия, врожденные аномалии органа зрения	<i>TBC1</i>	АН
Митохондриальная энцефалопатия (MELAS-синдром)	Лактат-ацидоз, инсультподобные состояния	Дефекты митохондриальной ДНК	
Гипомагниемия	Нефрокальциноз с гиперкальциемией и гипермагниемией; патология органа зрения (колобома, миопия, нистагм);	<i>Claudin16, 19, TRPM6</i>	АР, АД
Синдром Кернса—Сейра	Наружная офтальмоплегия, кардиомиопатия, птоз, сахарный диабет	Дефекты митохондриальной ДНК	Материнское наследование
<i>С нормальным или низким уровнем паратормона (ПТГ)</i>			
Аутосомно-доминантная гипокальциемия	Гиперкальциурия	<i>CaSR</i>	АД
<i>С высоким уровнем паратормона (ПТГ)</i>			
Псевдогипопаратиреоз 1а (Остеодистрофия Олбрайта)	Ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умственного развития, брахидактилия (укорочение 4 и 5 метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцификаты	<i>GNAS</i>	АД
Псевдогипопаратиреоз 1b		Дефекты метилирования <i>GNAS</i>	АД
Остеопетроз (мраморная болезнь)		<i>TNFSF11, CA2, CLCN7, OSTM1, CLCN и др.</i>	АР, АД
Приобретенные варианты			
Послеоперационный гипопаратиреоз	Последствия тиреоидэктомии, паратиреоидэктомии	—	—

— боли и парестезии в мышцах голени, стоп, предплечья кистей, лица (например, типично онемение вокруг рта);

— ларингоспазм;

— нарушения сердечного ритма (синдром удлиненного QT и др);

— у новорожденных гипокальцемия может проявляться только плохим набором веса и обильным срыгиванием, но также могут быть и генерализованные судороги, апноэ и острая сердечно-сосудистая недостаточность.

При осмотре могут определяться:

— симптом Хвостека — сокращение мимических мышц при постукивании над верхнечелюстной дугой вдоль проекции лицевого нерва;

— симптом Труссо — сдавление манжетой тонометра в области плеча (на 5—15 мм рт.ст. выше систолического) в течение 2—3 мин провоцирует карпопедальный спазм.

При длительно существующей гипокальемии при первичной диагностике могут обнаруживаться:

— кальцинаты в области базальных ганглиев (синдром Фара), выявляются при КТ головного мозга;

— катаракта;

— гипоплазия зубной эмали (у детей младшего возраста).

Ни одно из клинических проявлений не является строго специфическим критерием диагностики гипопаратиреоза и требует лабораторного подтверждения. Любое из вышеперечисленных симптомов является основанием для измерения кальция в сыворотке крови [ВП].

Данные анамнеза:

— наличие у пациента заболевания, одним из компонентов которого может быть гипопаратиреоз;

— хирургические вмешательства в области шеи;

— наличие близких родственников, страдающих наследственными заболеваниями, одним из компонентов которого может быть гипопаратиреоз.

Пациентам без каких-либо клинических проявлений гипопаратиреоза, но имеющим заболевание, компонентом которого может быть гипопаратиреоз, а также их родственникам с такими заболеваниями необходимо генетическое консультирование, специфическое обследование, включающие генетическую диагностику и/или проведение уточняющей диагностики на наличие субклинической гипокальциемии (см. II этап диагностики).

На I этапе обследования необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели [ВП]:

— кальций общий в сыворотке крови;

— кальций ионизированный в сыворотке крови

(Са моль/л $+0,02 \cdot (40 - \text{альбумин г/л})$;

— фосфор органический в сыворотке крови;

— паратгормон;

— щелочная фосфатаза;

— экскреция фосфора с мочой;

— экскреция кальция с мочой — кальций в моче/ (креатинин в моче · креатинин в плазме);

— 25(OH)D;

— магний;

— экскреция цАМФ с мочой (тест Элсворса—Говарда)¹.

Основные инструментальные методы исследования для диагностики причины и осложнений гипокальциемических состояний:

— ЭКГ;

— рентгенография черепа, грудной клетки, костей таза, нижних конечностей²;

— офтальмологический осмотр³;

— КТ головного мозга⁴ [ВП].

Оценка результатов лабораторного обследования

Низкий уровень кальция в сочетании с высоким уровнем фосфора является диагностическим критерием гипопаратиреоза. В зависимости от уровня ПТГ можно отличить псевдогипопаратиреоз от других форм гипопаратиреоза (высокий уровень ПТГ характерен для псевдогипопаратиреоза). Низкий уровень кальция на фоне низкого уровня фосфора свидетельствует о патологии почек, такое сочетание не характерно для гипопаратиреоза любой этиологии (см. рисунок).

У пациентов с установленным гипопаратиреозом дальнейшее обследование должно быть направлено на диагностику нозологической формы.

II этап. Диагностика нозологической формы

Данный этап диагностики является необходимым и обуславливает дальнейшую тактику ведения, прогноз заболевания и возможность семейного консультирования.

Анамнестические данные (в том числе тщательно собранный семейный анамнез) и фенотипические признаки при внимательном осмотре могут служить хорошей диагностической подсказкой (табл. 2):

— характерные признаки синдрома Ди Джорджа: гипоплазия нижней челюсти, гипертелоризм, короткий фильтр, низко посаженные ушные раковины, расщелина верхнего неба, пороки сердца (тетрада Фалло, пороки крупных сосудов и др), врожденный иммунодефицит (Т-клеточного звена);

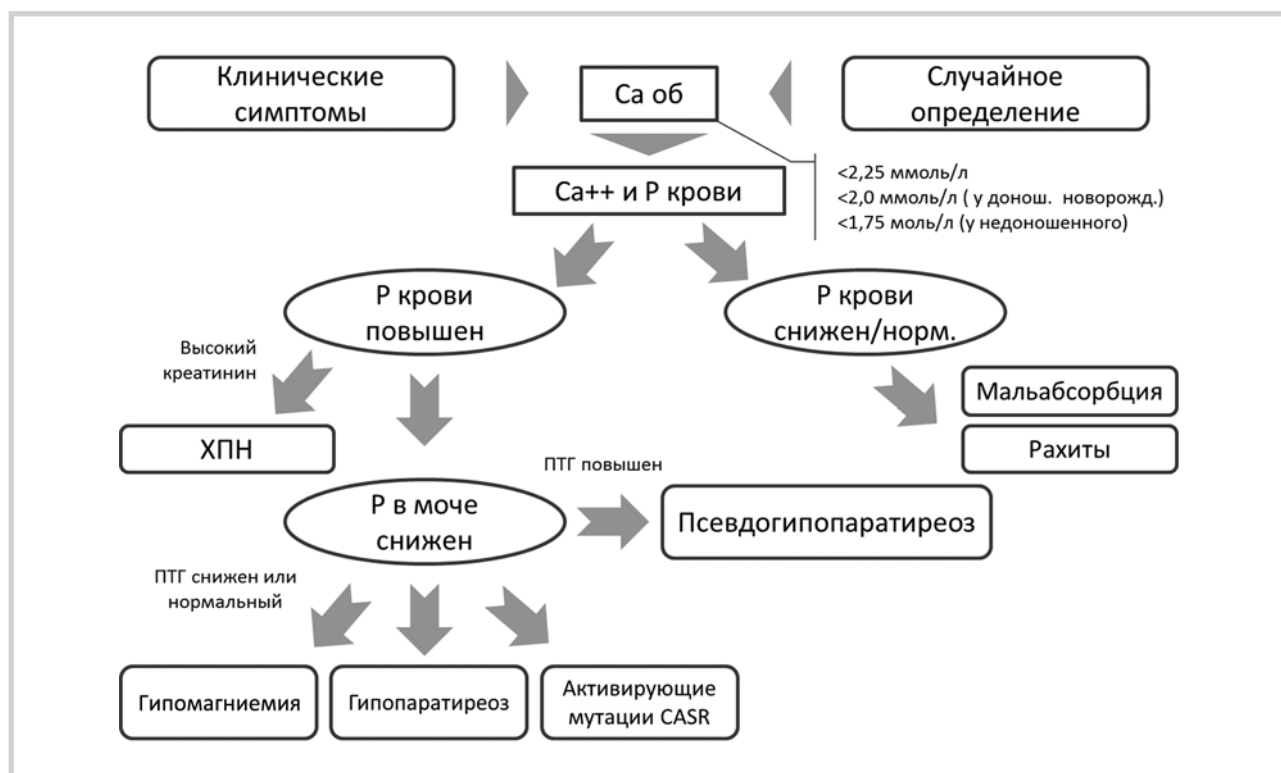
— характерные признаки псевдогипопаратиреоза 1а: ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умственного развития, брахидактилия (укорочение 4 и 5 метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцификаты, гипотиреоз (резистентность к ТТГ), гипогонадизм (резистентность

¹Не обязателен, имеет значение для диагностики типа псевдогипопаратиреоза.

²Не относится к экстренным диагностическим мероприятиям.

³Не относится к экстренным диагностическим мероприятиям.

⁴Не относится к экстренным диагностическим мероприятиям.



Алгоритм первичного обследования пациента с гипокальциемией.

к гонадотропин-рилизинг гормону), дефицит гормона роста (резистентность к соматолиберину) (см. табл. 2):

- выявление других компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 1-го типа (кандидоз, онихомикоз, алопеция, витилиго);
- наличие наружной офтальмоплегии, птоза, кардиомиопатии требует, в первую очередь, исключения синдрома Кернса—Сейра.

Определение конкретной нозологической формы гипопаратиреоза позволяет предсказывать течение заболевания, вероятность появления патологии других органов и систем и определять тактику лечения пациента. Установление генетического дефекта при наследственных формах гипопаратиреоза дает возможность определить риск рождения больных детей в семье пациента, проводить дородовую диагностику [VIII].

При отсутствии дополнительных клинических компонентов, которые позволяют предположить этиологию ХНН, необходимо:

1. Всем пациентам с изолированным гипопаратиреозом неясной этиологии, возникшим после 1 года, рекомендуется исследование гена *AIRE* для исключения АПС 1-го типа (вначале — на частую для российской популяции мутацию R257X, при отсутствии этой мутации — секвенирование гена) [VIII].

2. В зависимости от наличия дополнительных компонентов или особенностей семейного анамнеза провести генетические исследования для выявления мутаций в известных генах, ответственных за развитие синдромов, проявляющихся гипопаратиреозом. Решение о клиническом значении генетического исследования и его необходимости в каждом конкретном случае принимают совместно специалист-эндокринолог, генетик и родители (см. табл. 2) [VIII].

Наблюдение за пациентом с гипопаратиреозом

1. Контроль кальция ионизированного и оценка адекватности терапии 1 раз в 2—4 нед.
2. Обследование с учетом причины гипокальциемии для выявления новых компонентов синдрома или коррекции уже назначенной терапии дополнительных компонентов совместно с другими специалистами [VIII].

Пример:

При АПС 1-го типа: кортизол, АКТГ, проба с АКТГ (синактеном), ТТГ, свТ4, АлТ, АсТ, глюкоза, клинический анализ крови, а также другие исследования — по показаниям.

Пациенты с редкими наследственными вариантами гипопаратиреоза должны наблюдаться не толь-

ко по месту жительства, но и в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт наблюдения за пациентами с редкой эндокринной патологией.

Лечение гипокальциемии

Экстренные мероприятия при остром состоянии

Показания: генерализованные судороги, выраженные мышечные спазмы, потеря сознания, ларингоспазм, нарушения сердечного ритма.

Лечение: глюконат кальция 10% внутривенно болюсно 10 мл (или у новорожденного — 1,0 мл/кг), вводить медленно в течение 5–10 мин. Затем продолжить внутривенно капельное введение в дозе 3–6 мл/кг/сут (максимум 8,8 ммоль/л в сутки) до нормализации уровня кальция. После купирования тяжелых симптомов гипокальциемии надо стремиться к переводу с парентерального на энтеральное введение кальция. Недопустимо попадание раствора в подкожно-жировую клетчатку, приводящее к некрозу тканей и необходимости пластической коррекции в дальнейшем!

Контроль терапии проводится на основании уровня кальция в сыворотке крови, ЭКГ. Следует избегать брадикардии на фоне введения кальция.

Постоянная поддерживающая терапия

При гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе любой этиологии основным методом лечения явля-

ются препараты гидроксилированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). Подбор дозы производится строго индивидуально на основании измерений уровня кальция крови 1 раз в 3 дня. Стартовая доза препарата зависит от уровня ионизированного кальция (менее 0,8 ммоль/л — 1–1,5 мкг, при 0,8–1,0 ммоль/л — 0,5–1 мкг в сутки) [ВІІІ].

Не существует ограничений по минимальной или максимальной дозе витамина D. Критерий адекватности дозы — уровень кальция не выше среднего значения референсных показателей (1,2 ммоль/л) в течение 10 дней; после подбора адекватной дозы контроль уровня кальция проводится постоянно 1 раз в 2–4 нед, на основании чего корректируется доза препарата.

Дополнительно в лечении используются препараты кальция в дозе 500–3000 мг в сутки для обеспечения достаточного поступления кальция в организм [ВІІІ].

При гипомагниемии необходим также пероральный прием магния глицерофосфата в дозе 0,2 ммоль/кг 3 раза в день. При отсутствии эффекта от таблетированных форм, тяжелых побочных реакциях в виде диареи рекомендуются внутримышечные инъекции 50% раствора сульфата магния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. — М.: Литтера; 2011. [Dedov II, Peterkova VA. Spravochnik detskogo endokrinologa. Moscow: Littera; 2011.]
2. Davies JH. A Practical Approach to Problems of Hypercalcaemia. Endocrine Development. 2009;16:93–114. doi: 10.1159/000223691
3. Upadhyay J, Steenkamp DW, Milunsky JM. The Syndrome of Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Anomalies. Endocr Pract. 2013;19(6):1035–42. doi: 10.4158/ep13050.ra
4. Lima K, Abrahamsen TG, Wolff AB, Husebye E, Alimohammadi M, Kampe O, et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. European Journal of Endocrinology. 2011;165(2):345–52. doi: 10.1530/eje-10-1206
5. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(10):3020–30. doi: 10.1210/jc.2011-1048
6. Husebye ES. Editorial: Functional Autoantibodies Cause Hypoparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(12):4655–7. doi: 10.1210/jc.2009-2123
7. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. The Journal of Pediatrics. 2011;159(2):332–9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.039
8. Katsanos KH, Elisaf M, Bairaktari E, Tsianos EV. Severe Hypomagnesemia and Hypoparathyroidism in Kearns-Sayre Syndrome. Am J Nephrol. 2001;21(2):150–3. doi: 10.1159/000046239
9. Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;27(3):359–71. doi: 10.1016/j.beem.2013.04.007
10. Díaz-Soto G, Mora-Porta M, Nicolau J, Perea V, Halperin I, Puig-Domingo M. Efficacy and Safety of Long Term Treatment of Unresponsive Hypoparathyroidism Using Multipulse Subcutaneous Infusion of Teriparatide. Horm Metab Res. 2012;44(09):708–10. doi: 10.1055/s-0032-1308971
11. 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):514–29. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x
12. Cusano NE, Rubin MR, Sliney J, Bilezikian JP. Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism. Endocrine. 2012;41(3):410–4. doi: 10.1007/s12020-012-9618-y