

УДК 616.447-008.64-036.1-053.8

КОМИССАРЕНКО Ю.И., БОБРИК М.И., СИДОРОВА И.В., БУРКА О.А.
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев
МЛ «ДІЛА», г. Киев

АКТУАЛЬНЫЕ ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА У ВЗРОСЛЫХ

По материалам 17-го конгресса
Европейского общества эндокринологов,
Дублин, Ирландия, 16–20 мая 2015 г.

Резюме. Клиническое руководство по гипопаратиреозу Европейского общества эндокринологов одобрено Европейским конгрессом эндокринологов (май 2015 г.) и было опубликовано в *European Journal of Endocrinology* в июне 2015 г.

Авторы рекомендуют скрининг на гипопаратиреоз всем пациентам, у которых была операция в области шеи. При наличии гипокальциемии и низкого уровня паратгормона необходимо провести обследование на хронический гипопаратиреоз.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, гипокальциемия, паратгормон, ведение, лечение.

Целью создания клинического руководства по гипопаратиреозу (ГипоПТ) явилась необходимость помощи практическим врачам в оптимизации лечения и правильном выборе целевых показателей контроля для мониторинга хронического ГипоПТ у взрослых при отсутствии терминальной стадии почечной патологии.

Состав рабочей группы. Клиническое руководство было создано и спонсировано Европейским обществом эндокринологов, при помощи Нидерландского института усовершенствования медицинской помощи, под руководством Jens Bollerslev (клиницист), Olaf Dekkers (методист), включая Claudio Marcocci, Lars Rejnmark и Dolores Shoback (эндокринологи), Wim van Biesen (нефролог) и Antonio Sitges Sierra (хирург-эндокринолог). Системный литературный обзор включил 1100 статей, в библиографический список вошло 312 источников (статьи, тезисы), за основу были взяты 32 статьи. Проект клинического руководства был разослан членам Европейского общества эндокринологов и прокомментирован ими, затем представлен и обсужден на Европейском конгрессе эндокринологов 18 мая 2015 года в Дублине.

Гипопаратиреоз — редкое эндокринное заболевание, сопровождающееся **низким уровнем кальция и значительным снижением (недостаточностью) паратгормона**

(ПТГ) крови. В январе 2014 г. Европейской комиссией ГипоПТ был отнесен к группе орфанных заболеваний (редко диагностируемых).

Наиболее частой причиной хронического ГипоПТ являются оперативные вмешательства на шее, в том числе на щитовидной и паращитовидных железах, но заболевание может иметь и аутоиммунное происхождение с генетической этиологией или без нее [1]. Особенность ГипоПТ состоит в том, что это единственное из основных эндокринных состояний, в лечении которого сегодня практически не используется заместительная терапия недостающим гормоном (ПТГ). ГипоПТ может иметь аутоиммунный генез, и у большинства таких больных причиной является мутация аутоиммунного регулятора эндокринной функции (гена AIRE) [2]. Кроме того, существует много других редких генетических нарушений, которые могут привести к развитию ГипоПТ, либо он выступает частью синдрома (например, синдрома DiGeorge). ГипоПТ может быть и изолированной эндокринопатией (табл. 1) [3].

© Комиссаренко Ю.И., Бобрик М.И., Сидорова И.В.,
Бурка О.А., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Таблица 1. Генетические причины гипопаратиреоза

Изолированный ГипоПТ, связанный с мутациями: — <i>GCM2</i> ; — <i>PTH</i> ; — <i>CASR</i> ; — <i>GNA11</i>
Синдром ГипоПТ в составе аутоиммунного полигланулярного синдрома типа 1, связанный с мутацией или делецией гена <i>AIRE</i> : — синдром DiGeorge — хромосома 22q; — Sanjad-Sakati/Kenny-Caffey типа 1 — <i>TBCE</i> ; — Kenny-Caffey типа 2 — <i>FAM111A</i> ; — митохондриальная ДНК

Примечания: *GCM2* — отсутствие глиальных клеток 2; *PTH* — паратгормон; *CASR* — внеклеточный кальцийчувствительный рецептор; *GNA11* — *G-alpha 11*; *AIRE* — аутоиммунный регулятор эндокринной функции; *TBCE* — тубулинспецифический шаперон E; *FAM111A* — семья с последовательностью сходства 111, член семьи A.

Распространенность ГипоПТ

В недавнем систематическом исследовании в Дании, в котором в общей сложности участвовало более 2000 пациентов, продемонстрирована распространенность ГипоПТ ~ 24/100 000 жителей, и лишь у очень немногих из них (2/100 000) был ГипоПТ нехирургической этиологии [4, 5]. Эти показатели согласуются с последними данными из США, в соответствии с которыми у американцев наблюдается аналогичная распространенность хронического ГипоПТ [6].

По усредненным данным мировой статистики, у 2–10 % пациентов после проведенной тиреоидэктомии развивается хронический ГипоПТ. Начальное проявление послеоперационной паратиреоидной недостаточности — гипокальциемия, которая определяется в пределах 24 часов после тиреоидэктомии и встречается у 30–60 % пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию.

Предрасполагающие факторы: молодой возраст, женский пол, болезнь Грейвса, лимфаденэктомия, случайная паратиреоидэктомия, паратиреоидная ауто-трансплантация и малое количество ткани оставшихся функционирующих паращитовидных желез.

Около 60–70 % случаев послеоперационной гипокальциемии нивелируются в течение 4–6 недель после проведенной операции (транзиторный ГипоПТ); в остальных случаях она прогрессирует и ведет к затяжному ГипоПТ, характеризующемуся низким уровнем ПТГ сыворотки и необходимостью продолжать лечение. У 15–25 % пациентов с затяжным ГипоПТ развивается хронический ГипоПТ.

Риск развития хронического ГипоПТ напрямую зависит от количества оставшихся при операции функционирующих паращитовидных желез и составляет: 16 % при 1–2 сохранившихся железах, 6 % — при трех и 2,5 % — при четырех.

Рабочая группа рекомендует диагностировать хронический гипопаратиреоз:

1. При наличии гипокальциемии и снижении уровня паратгормона сыворотки (строгая рекомендация).

2. При проведении генетического обследования и/или семейного скрининга у пациентов с ГипоПТ неизвестного происхождения (менее строгая рекомендация) [7].

Как правило, выявляют сопутствующую гиперфосфатемию и гиперкальциурию. Уровень магния и 25-гидроксивитамина D является обязательным для измерения перед постановкой диагноза ГипоПТ.

Осложнения хронического гипопаратиреоза у взрослых

Пациенты с хроническим ГипоПТ имеют:

- более низкое качество жизни;
- общую и мышечную слабость;
- испытывают беспокойство и склонность к депрессиям;
- у них повышен риск госпитализаций вследствие депрессий и аффективных расстройств;
- частую почечную патологию, инфекции.

ГипоПТ традиционно ассоциируется с кальций-содержащим уролитиазом и заболеваниями почек. Потеря ренальных эффектов ПТГ ведет к снижению тубулярной реабсорбции кальция и экскреции фосфатов, обуславливая гиперкальциурию и гиперфосфатемию — образование камней в почках, почечную недостаточность (табл. 2).

Таблица 2. Увеличение частоты коморбидной патологии, сопутствующей ГипоПТ [8–11]

Органы/системы	Сопутствующие заболевания
Почки	Почечно-каменная болезнь и нарушение функции почек
	Нефрокальциноз
Иммунная	Инфекции
Психоневрологическая	Психоневрологические заболевания
	Припадки
	Депрессия
Опорно-двигательный аппарат	Нарушение качества жизни
	Ригидность/боли в мышцах
Сердечно-сосудистая	Переломы проксимального отдела плечевой кости*
	Ишемическая болезнь сердца*
ЦНС	Внутричерепные обызвествления*
Глаз	Катаракта*

Примечания: * — повышенный риск задокументирован в случаях непоследовательного ГипоПТ; ЦНС — центральная нервная система.

Беременность и грудное вскармливание

В этот период возникают краткосрочные проблемы с материнским кальциевым гомеостазом: необходима минерализация скелета плода, поступление этого важного минерала в грудное молоко для поддержания по-

слеродового формирования скелета и благополучного развития новорожденного.

Проблемы в материнском организме решаются путем интенсивной плацентарной продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который стимулирует всасывание кальция и фосфатов в кишечнике во время беременности, что приводит к повышению экскреции кальция с мочой и низкой, вплоть до подавленной, эндогенной секреции ПТГ.

В этот период увеличивается синтез паратгормон-связанного белка (РТНгР) во многих тканях. РТНгР увеличивает резорбцию костной ткани и реабсорбцию кальция в почках, что совместно обеспечивает стабильное снабжение кальцием производимого молока, оказывает влияние на почки, и уровень кальция в моче падает в период лактации.

В связи с изменениями уровней РТНгР и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ во время беременности и лактации уровень эндогенного ПТГ супрессирован.

Хотя ПТГ играет незначительную роль в регуляции гомеостаза кальция во время беременности и в период лактации у здоровых женщин, у пациенток с хроническим ГипоПТ, в чьих сыворотках уровень кальция поддерживается дополнительным приемом препаратов кальция и витамина D_3 , появляется значительный риск возникновения как гиперкальциемии, так и гипокальциемии в период беременности и кормления грудью.

Плохой контроль ГипоПТ у матери и в результате гипокальциемия во время беременности может вызвать выкидыш, мертворождение, преждевременные роды и смерть новорожденных.

Гипокальциемия у матери может влиять на развитие скелета новорожденного с возникновением у него компенсаторного гиперпаратиреоза. Деформации скелета, переломы, гиперплазия паращитовидных желез и такие клинические осложнения, как респираторный дистресс, плохое вскармливание, гипотония могут стать его следствием. Результатом лечения матери без соответствующего мониторинга может быть гиперкальциемия, вследствие которой подавляется развитие паращитовидных желез у плода, что вызывает в дальнейшем гипокальциемию новорожденных.

Рекомендации по мониторингу хронического ГипоПТ

Авторы клинического руководства рекомендуют:

— Режим рутинного биохимического мониторинга сывороточного уровня **ионизированного или общего кальция с перерасчетом на альбумин и фосфатов.**

Риск экстраскелетной кальцификации, включая нефрокальциноз и катаракту, возрастает при ГипоПТ в связи с высоким уровнем сывороточных фосфатов и ростом кальций-фосфорного продукта. Кальций-фосфорный продукт — это перемноженные значения уровней кальция (ионизированного или общего с перерасчетом на альбумин) и фосфора сыворотки. Единицы измерения кальций-фосфорного продукта — $\text{ммоль}^2/\text{л}^2$ (или $\text{мг}^2/\text{дл}^2$).

— Уровень **магния** является обязательным для измерения перед постановкой диагноза ГипоПТ (для исключения функционального ГипоПТ).

— Уровень **25-гидроксивитамина D** учитывается перед постановкой диагноза ГипоПТ, так как его недостаточность влияет на уровень не только паратгормона, не позволяя его объективно оценить, но и кальциемии.

— **Креатинин** (ожидаемая скорость клубочковой фильтрации (СКФ)).

Важна оценка симптомов гипо- и гиперкальциемии регулярно в установленные временные промежутки, например каждые 3–6 месяцев (табл. 3). При коррекции терапии авторы рекомендуют биохимический мониторинг еженедельно или раз в 2 недели.

Рекомендован **24-часовой мониторинг экскреции кальция с мочой** регулярно в следующие интервалы времени (например, раз в год или раз в два года) с учетом специфических для пола референтных значений (экскреция кальция у мужчин выше, чем у женщин).

Рабочая группа дополнительно рекомендует:

— проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии почек при наличии у пациента симптомов мочекаменной болезни или в случае роста уровня креатинина;

— контроль за возможным развитием симптомов сопутствующей патологии регулярно, например раз в год.

Не рекомендуется регулярное проведение определения минеральной плотности костной ткани с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Мониторирование гипопаратиреоза при беременности и грудном вскармливании

Авторы рекомендуют:

1. Регулярное определение содержания сывороточного ионизированного кальция (1 раз в 2 или 3 недели), поддержание уровня кальция на нижних пределах нормы (возможно использование уровня кальция с перерасчетом на альбумин).

2. Лечение витамином D_3 и препаратами кальция проводят так же, как и у небеременных пациенток.

Лечение хронического ГипоПТ

— Проводят всем пациентам с хроническим ГипоПТ с симптомами гипокальциемии и уровнем общего кальция сыворотки крови (с перерасчетом на альбумин) $< 2,0$ ммоль/л или уровнем ионизированного кальция сыворотки (Ca^{++}) $< 1,0$ ммоль/л.

— Авторы предлагают лечение пациентов с бессимптомным хроническим ГипоПТ и уровнем общего кальция сыворотки крови между $2,0$ ммоль/л и нижним пределом нормального диапазона с целью определить, насколько это может улучшить их самочувствие.

— Использование аналогов витамина D (преимущественно холекальциферола) с добавлением кальция

Таблица 3. Клиническая симптоматика, о которой следует информировать пациентов, чтобы они могли самостоятельно заподозрить у себя гипо- или гиперкальциемию на ранней стадии

Органы/системы	Гипокальциемия	Гиперкальциемия
ЦНС	Депрессия	Слабость
	Раздражительность	Головная боль
	Спутанность или дезориентация	Сонливость
	Припадки	Спутанность или дезориентация
		Плохая память
		Снижение концентрации
Нервно-мышечная	Онемение и покалывание (парестезии) в акральных областях (пальцы рук и ног)	Мышечная слабость
	Спазмы/подергивания	
	Судороги	
Сердечно-сосудистая	Быстрый, медленный или неровный пульс	Быстрый, медленный или неровный пульс
	Симптомы сердечной недостаточности	Гипертензия
Желудочно-кишечный тракт	Боль в животе	Потеря аппетита
		Тошнота/рвота
		Боль в животе
		Запор
Почки		Полиурия
		Сухость во рту и/или жажда
Органы дыхания	Затрудненное дыхание	
	Свистящее дыхание	
	Сдавление в горле	

в несколько приемов. Суточная доза витамина D — 1000–2000 МЕ, общая суточная доза кальция — 800–2000 мг с титрованием.

— Целевые уровни терапии: у пациентов с бессимптомным течением гипокальциемии уровень 25(OH)D должен составлять 75–125 нмоль/л (30–50 нг/мл). Целевые уровни сывороточного кальция поддерживаются в пределах диапазона: общего кальция с перерасчетом на альбумин — 2,1–2,3 ммоль/л или ионизированного кальция (Ca⁺⁺) — 1,10–1,25 ммоль/л.

— У пациентов с гиперкальциемией авторы предлагают снижение потребления кальция, диету с ограничением натрия и лечение тиазидными диуретиками.

— Больным с камнями в почках рекомендовано оценить все риски, связанные с их наличием, и действовать согласно соответствующим международным стандартам.

— У пациентов с гиперфосфатемией и/или повышением кальций-фосфорного продукта, целевые уровни которого должны быть < 4,4 ммоль²/л², авторы предлагают диетические меры и/или коррекцию лечения с использованием кальция и аналогов витамина D.

— Больным с гипомagneмией авторы рекомендуют рассмотреть меры по увеличению уровня магния сыворотки (использование солей магния или амилорида — калийсберегающего диуретика).

— Лечение должно быть направлено на поддержание сывороточного уровня кальция на нижней границе нормы, фосфатов сыворотки — в пределах нормального диапазона, кальций-фосфорного продукта — ниже 4,4 ммоль²/л²; важно избегать гиперкальциурии.

— Стандартное лечение включает пероральное использование солей кальция и аналогов витамина D.

— Гиперфосфатемия устраняется путем уменьшения потребления фосфатов в пище и с помощью использования фосфатных буферов.

— Авторы против рутинного применения заместительной терапии ПТГ или его аналогами. Заместительная терапия синтетическим ПТГ (1-34) и интактным ПТГ (1-84) рекомендована тем пациентам, которые не могут достичь стабильности в поддержании уровня кальция мочи и сыворотки в целевом диапазоне.

Консолидированные рекомендации по ведению пациентов с хроническим ГипоПТ приведены в алгоритме «Мониторинг и лечение хронического ГипоПТ» (рис. 1).

В заключение авторы хотели бы упомянуть, что ГипоПТ может встречаться в клинической практике как элемент аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 1 (вместе с недостаточностью надпочечников и хроническим кандидозом). Доказана связь между аутоиммунной эндокринной патологией и раз-

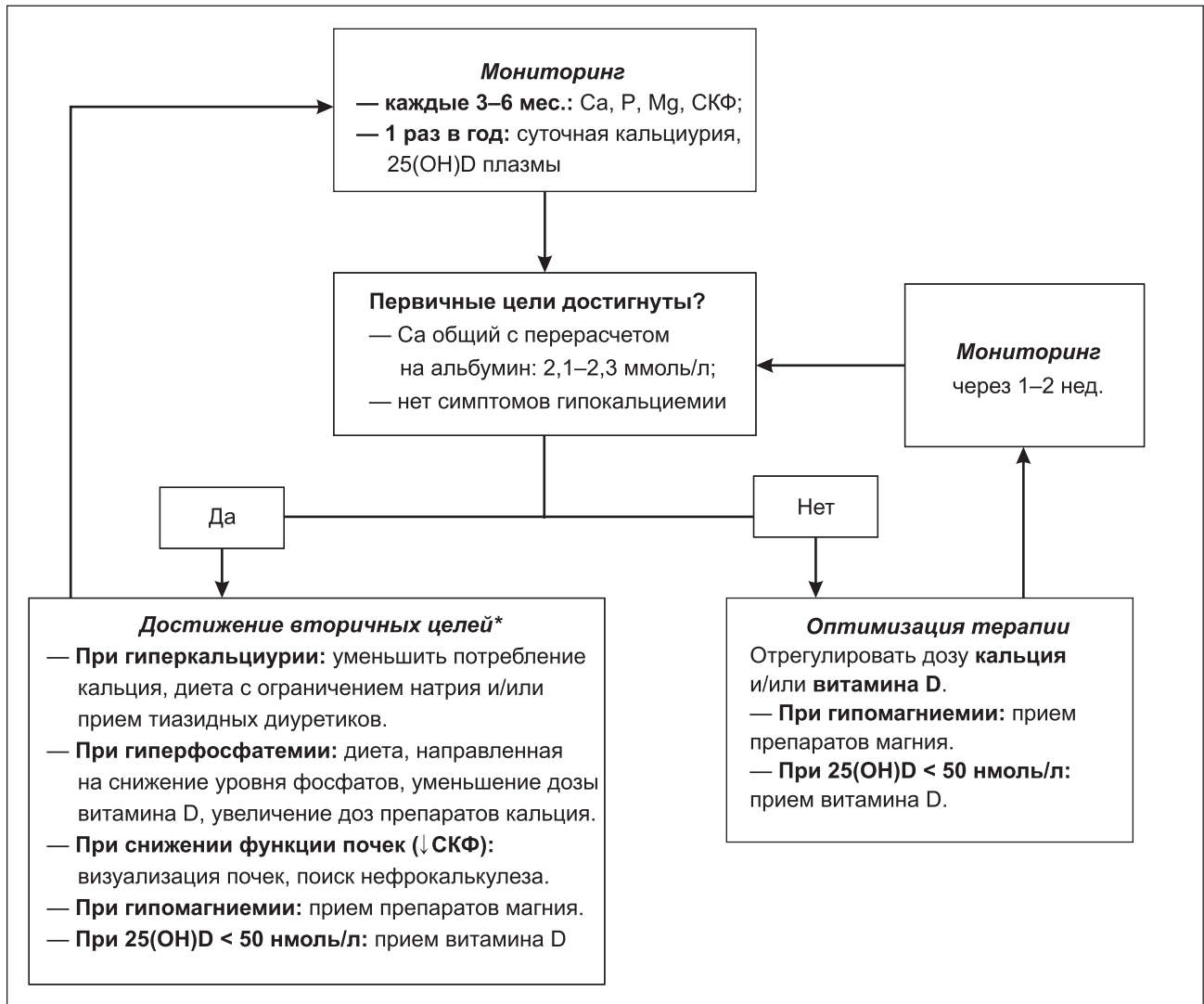


Рисунок 1. Мониторинг и лечение хронического ГипоПТ

Примечание: *— если доза Ca или витамина D изменяется, повторное определение уровня Ca в сыворотке крови рекомендовано через 1–2 недели.

витием преждевременной яичниковой недостаточности, возникновением проблем бесплодия. При этом нередко причиной является мутация гена ингибина В [13]. При лабораторном обследовании молодых людей фертильного возраста в таких случаях обнаруживают: снижение уровней паратгормона, кальция; ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ) — маркеров овариального резерва. Усугубляться ситуация может наличием сопутствующего D-дефицита.

Таким образом, для полноты решения рассмотренной в статье клинической задачи диагностики и ведения гипопаратиреоза рекомендован следующий объем лабораторного обследования:

- 1) паратгормон, кальций, фосфор, магний;
- 2) креатинин, скорость клубочковой фильтрации;
- 3) 25-гидроксивитамин D;
- 4) ингибин В, АМГ, фолликулостимулирующий гормон (для оценки репродуктивного возраста, при планировании беременности).

Список литературы

1. Puzziello A., Rosato L., Innaro N. et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients // *Endocrine*. — 2014. — 47. — 537-542.
2. Betterl C., Garelli S., Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease // *Autoimmunity Reviews*. — 2014. — 13. — 417-422.
3. Lima K., Abrahamsen T.G., Wolff A.B. et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome // *European Journal of Endocrinology*. — 2011. — 165. — 345-352.
4. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2013. — 28. — 2277-2285.
5. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. The epidemiology of non-surgical hypoparathyroidism in Denmark:

a nationwide case finding study // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2015. In press: doi:10.1002/jbmr.2501.

6. Powers J., Joy K., Ruscio A., Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2013. — 28. — 2570-2576.

7. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., Shoback D.M. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults // *European Journal of Endocrinology*. — 2015. — 173. — G1-G20.

8. 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 // *European Journal of Endocrinology*. — 2002. — 146. — 215-222.

9. Cusano N.E., Rubin M.R., McMahon D.J. et al. The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism // *Journal of*

Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2013. — 98. — 2356-2361.

10. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L. & Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism — risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2014. — 29. — 2504-2510.

11. Mitchell D.M., Regan S., Cooley M.R. et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2012. — 97. — 4507-4514.

12. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism // *New England Journal of Medicine*. — 2008. — 359. — 391-403.

13. *The abnormal menstrual cycle* / Ed. by M. Rees, S. Hope. — Taylor & Francis 2010 UK/USA. — 248 p.

Получено 31.07.15 ■

Коміссаренко Ю.І., Бобрик М.І., Сідорова І.В., Бурка О.А.
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

МЛ «ДІЛА», м. Київ

АКТУАЛЬНІ ЄВРОПЕЙСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВЕДЕННЯ ХРОНІЧНОГО ГІПОПАРАТИРЕОЗУ В ДОРΟΣЛИХ

За матеріалами 17-го конгресу
Європейського товариства ендокринологів,
Дублін, Ірландія, 16–20 травня 2015 р.

Резюме. Клінічне керівництво з гіпопаратиреозу Європейського товариства ендокринологів схвалено Європейським конгресом ендокринологів (травень 2015 р.) і було опубліковано в *European Journal of Endocrinology* в червні 2015 р.

Автори рекомендують скринінг на гіпопаратиреоз усім пацієнтам, у яких була операція в ділянці ший. При наявності гіпокальціємії і низького рівня паратгормона необхідно провести обстеження на хронічний гіпопаратиреоз.

Ключові слова: гіпопаратиреоз, гіпокальціємія, паратгормон, ведення, лікування.

Komissarenko Yu.I., Bobryk M.I., Sidorova I.V., Burka O.A.
National Medical University named after O.O. Bohomolets,
Kyiv

Medical Laboratory «DILA», Kyiv, Ukraine

CURRENT EUROPEAN GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM IN ADULTS

According to the Materials of the 17th
Congress of the European Society of Endocrinology,
Dublin, Ireland, 16–20 May 2015

Summary. European Society of Endocrinology clinical guidelines on hypoparathyroidism was approved by European Congress of Endocrinology (May 2015) and was published in the *European Journal of Endocrinology* in June 2015.

The authors recommend screening for hypoparathyroidism to all patients who have had surgery in the neck. In the presence of hypocalcemia and low levels of parathyroid hormone, it is necessary to conduct a survey on chronic hypoparathyroidism.

Key words: hypoparathyroidism, hypocalcaemia, parathyroid hormone, management, treatment.