

Утверждены
на заседании профильной комиссии
в рамках научно-практической конференции
«Эндокринологические аспекты в педиатрии»
Москва, декабрь 2013 г.

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ)
ПО ВЕДЕНИЮ
ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ

**Подготовлено старшим научным сотрудником
Института детской эндокринологии
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России:
к.м.н. Орловой Е.М.**

Оглавление

Методология.....	3
Определение и этиология.....	6
Диагностика	
I этап.....	7
II этап.....	11
Наблюдение за пациентом.....	14
Лечение.....	15
Постоянная поддерживающая терапия.....	26

1. 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 Кохрайновскую 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 мета-анализов;
- 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, чтобы 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 уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 1):

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
А	Сильные аргументы за применение этого метода
В	Убедительные аргументы за применение этого метода
С	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;

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

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

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 то, 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 (г.Москва), на конференции Эндокринология в педиатрии (Москва, 13 декабря 2013) . 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 (А-Е, I-III) приводится при изложении текста рекомендаций

1. Определение и этиология

1.1. Определение

Гипопаратиреоз – синдром, который проявляется гипокальциемией и обусловлен нарушением синтеза, секреции или периферического действия паратгормона.

1.2. Этиология

Гипопаратиреоз – этиологически гетерогенное заболевание.

У детей и подростков чаще причиной гипопаратиреоза является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением эмбриогенеза или аутоиммунной деструкцией паращитовидных желез, а также дефектами рецепторов, обеспечивающих периферическое его действие в тканях-мишенях. Также встречается у детей и послеоперационный гипопаратиреоз как осложнение тиреоидэктомии или тотальной паратиреоидэктомии (Таб. 1).

2. Диагностика

План обследования пациента с гипокальциемией (рис. 1)

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» в виде сведения пальцев с ульнарной девиацией кисти;
- Мышечная слабость;
- 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 гипокальциемия может проявляться только плохим набором веса и обильным срыгиванием, но также может и генерализованными судорогами, апноэ и острой сердечно-сосудистой недостаточностью;

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 минут провоцирует карпопедальный спазм (сведение пальцев с ульнарной девиацией кисти)

При длительно существующей гипокальцемии при первичной диагностике могут обнаруживаться осложнения:

- Кальцинаты в области базальных ганглиев (синдром Фара), выявляется 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. Любой из вышеперечисленных симптомов является основанием для измерения кальция в сыворотке крови [ВШ].

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

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

На первом этапе обследования необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели [VII]:

- *Кальций общий в сыворотке крови*
- *Кальций ионизированный в сыворотке крови (Ca ммоль/л
 $+0,02*(40 - \text{альбумин г/л})$)*
- *Фосфор органический в сыворотке крови*
- *Паратгормон*
- *Щелочная фосфатаза*
- *Экскреция кальция с мочой = кальций в моче/(креатинин в моче*креатинин в плазме)*
- *25(OH)D*
- *Магний*

- *Экскреция цАМФ с мочой (тест Элсворса-Говарда)**

*не обязателен, имеет значение для диагностики типа псевдогипопаратиреоза

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

- *ЭКГ*
- *Рентгенография черепа, грудной клетки, костей таза, нижних конечностей;**
- *Офтальмологический осмотр;**
- *КТ головного мозга;**

*не относятся к экстренным диагностическим мероприятиям

[ВШ].

Оценка результатов лабораторного обследования

Низкий уровень кальция на фоне низкого уровня фосфора в крови не характерно для гипопаратиреоза и может быть следствием дефицита витамина Д, мальабсорбции, приема ряда медицинских препаратов (противосудорожные, бисфосфонаты, кальцитонин, химиотерапевтические препараты, др), хронических заболеваний печени.

Низкий уровень кальция в сочетании с высоким уровнем фосфора в крови является диагностическим критерием гипопаратиреоза.

Уровень фосфора в моче при гипопаратиреозе, напротив, снижен, что отражает дефицит ПТГ, который в норме усиливает в почках экскрецию фосфора. Низкий уровень ПТГ при низком кальции и высоком фосфоре в крови и низком фосфоре в моче свидетельствует о гипопаратиреозе в результате дефекта синтеза или секреции ПТГ. Высокий уровень ПТГ, напротив, характерен для резистентности к паратгормону – для псевдогипопаратиреоза.

Если фосфор в моче повышен соответственно высокому уровню фосфора крови, то это означает, что паратгормон работает нормально (нет гипопаратиреоза), и указывает на наличие источника избыточного поступления фосфора в организм (прием препаратов фосфора, распад опухоли, рабдомиолиз). Гипокальцемию и гиперфосфатемию с очень высоким уровнем креатинина и повышенным уровнем паратгормона свидетельствует о наличии патологии почек с развитием хронической почечной недостаточности (см рис 1.).

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

II этап. Диагностика нозологической формы.

Практически всегда гипопаратиреоз у детей является проявлением редкого наследственного заболевания (за исключением послеоперационного гипопаратиреоза). Установить причину развития гипопаратиреоза и определить наследственный синдром необходимо, чтобы правильно выбрать дальнейшую тактику ведения пациента, определить прогноз заболевания и возможность семейного консультирования.

Известные на сегодняшний день синдромы, которые проявляются гипопаратиреозом, суммированы в таблице 1.

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

- Хирургическое лечение в области шеи, щитовидной железы говорит о приобретенном послеоперационном гипопаратиреозе и позволяет не проводить дальнейший диагностический поиск.
- Самой частой причиной гипопаратиреоза у детей после трех лет является аутоиммунное поражение как проявление кандидо-полиэндокринного синдрома – аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа (АПС 1 типа). Выявление других компонентов АПС 1 типа – хронического кандидоза слизистых, онихомикоза, надпочечниковой недостаточности, алопеции, витилиго и др – является прямым указанием на наличие этого заболевания. Но даже при отсутствии других компонентов манифестация гипопаратиреоза у ребенка после трех лет является поводом для исключения АПС 1 типа и проведения генетической или иммунологической диагностики (исследование на наличие мутаций в гене AIRE или специфических антител к интерферону-омега).

- Характерными признаками синдрома Ди Джорджа являются: 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)
- Характерными признаками псевдогипопаратиреоза 1а являются следующие фенотипические особенности: ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умственного развития, брахидактилия (укорочение 4 и 5 метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцификаты, гипотиреоз (резистентность к ТТГ), гипогонадизм (резистентность к гонадотропин-рилизинг гормону), дефицит гормона роста (резистентность к соматолиберину);
- Наличие наружной офтальмоплегии, птоза, кардиомиопатии требует в первую очередь исключения синдрома Кернса-Сейра, относящегося к группе митохондриальных болезней;
- Выявление высокого уровня кальция в моче (гиперкальциурии), высокого кальций-креатининового индекса свидетельствует о дефекте кальций-чувствительного рецептора CASR (активирующие мутации в *гене CASR*). Учитывая аутосомно-доминантный характер наследования в таком случае необходимо обследовать родителей не только на наличие мутации, но и на субклиническую гипокальцемию и гиперкальциурию.

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 [ВШ].

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

1. Всем пациентам с изолированным гипопаратиреозом неясной этиологии, возникшей после 1 года, рекомендуется исследование гена AIRE для исключения аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа (вначале – на частую для российской популяции мутации R257X, при отсутствии этой мутации – секвенирование гена) или исследование антител к интерферону-омега [VII]
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 к каждому конкретном случае принимают совместно специалист-эндокринолог, генетик и родители. (см Табл 1.) [VIII]

Наблюдение за пациентом с гипопаратиреозом

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

Примеры:

- При аутоиммунном полигландулярном синдроме 1 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 только по месту жительства, но и в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт наблюдения за пациентами с редкой эндокринной патологией.

Лечение гипокальцемии:

Экстренные мероприятия при остром состоянии

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

Лечение: Глюконат кальция 10% в/в болюсно 10 мл (или у новорожденного - 1,0 мл/кг), вводить медленно в течение 5-10 минут. Затем продолжить в/в капельное введение в дозе 3-6 мл/кг/сут (максимум 8,8 ммоль/л в сутки) до нормализации уровня кальция. После купирования тяжелых симптомов гипокальцемии по возможности надо стремиться к переводу с парентерального на энтеральное введение кальция. Не допускать попадания раствора в подкожно-жировую клетчатку, что приведет к некрозу тканей с необходимостью пластической коррекции в дальнейшем!

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

Постоянная поддерживающая терапия

При гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе любой этиологии основным методом лечения являются препараты гидроксилированного витамина Д (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) [VIII]

Не существует ограничений по минимальной или максимальной дозе витамина Д. Критерии адекватной дозы – уровень кальция не выше середины границы нормы (1,2 ммоль/л) в течение 10 дней; после подбора адекватной

дозы контроль уровня кальция проводится постоянно 1 раз в 2- 4 недели, на основании которого корректируется доза препарата.

Дополнительными в лечении являются препараты кальция в дозе 500-3000 мг в сутки для обеспечения достаточного поступления кальция в организм [VIII].

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.

Таблица 1. Этиология гипопаратиреоза

Нозология	Клинические особенности	Ген	Тип наследования
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ВАРИАНТЫ			
<i>I.</i>	<i>II. С низким паратгормоном (ПТГ)</i>		
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа	хронический кожно-слизистый кандидоз, надпочечниковая недостаточность, алопеция и др аутоиммунные нарушения	<i>AIRE</i>	<i>AP</i>
Синдром ДиДжорджа, Велокардиофасциальный синдром, SATCH22 синдром	аплазия тимуса и паращитовидных желез, пороки сердца, пороки лицевого скелета	<i>Делеция 22q11, делеция 10p3</i>	<i>В основном – спорадические случаи, редко АД</i>
Семейный изолированный гипопаратиреоз	<i>Нет других проявлений</i>	<i>PTH, GCM2, preproPTH</i>	<i>АД, AP</i>
Синдром Бараката, или HRD-синдром	нейросенсорная тугоухость, аномалии почек	<i>GATA3</i>	<i>АД</i>
Синдром Кенни –Каффи или Саньяд-Сакати	задержка умственного развития,	<i>TBCE</i>	<i>АН</i>

	низкорослость, микроцефалия, врожденные аномалии органа зрения		
Митохондриальная энцефалопатия (MELAS синдром)	лактат-ацидоз, инсультоподобные состояния	Дефекты митохондриальной ДНК	
Гипомагниемия	Нефрокальциноз с гиперкальциурией и гипермагниурией; Патология органа зрения (колобома, миопия, нистагм);	<i>Claudin16, 19, TRPM6</i>	<i>AP, АД</i>
Синдром Кернса-Сейра	Наружная офтальмоплегия, кардиомиопатия, птоз, сахарный диабет	Дефекты митохондриальной ДНК	материнское наследование
<i>III.</i>	<i>IV. С нормальным или низким паратгормоном (ПТГ)</i>		

Аутосомно-доминантная гипокальцемиа	Гиперкальциурия	CaSR	АД
V.	VI. С высоким паратгормоном (ПТГ)		
Псевдогипопаратиреоз 1a (Остеодистрофия Олбрайта)	Ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умственного развития, брахидактилия (укорочение 4 и 5 метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцификаты	GNAS	АД
Псевдогипопаратиреоз 1b		Дефекты метилирования GNAS	АД
Остеопетроз (мраморная болезнь)		TNFSF11, CA2, CLCN7, OSTM1, CLCN и др	АР, АД

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ВАРИАНТЫ			
Послеоперационный гипопаратиреоз	Последствия тиреоидэктомии, паратиреоидэктомии	-	-

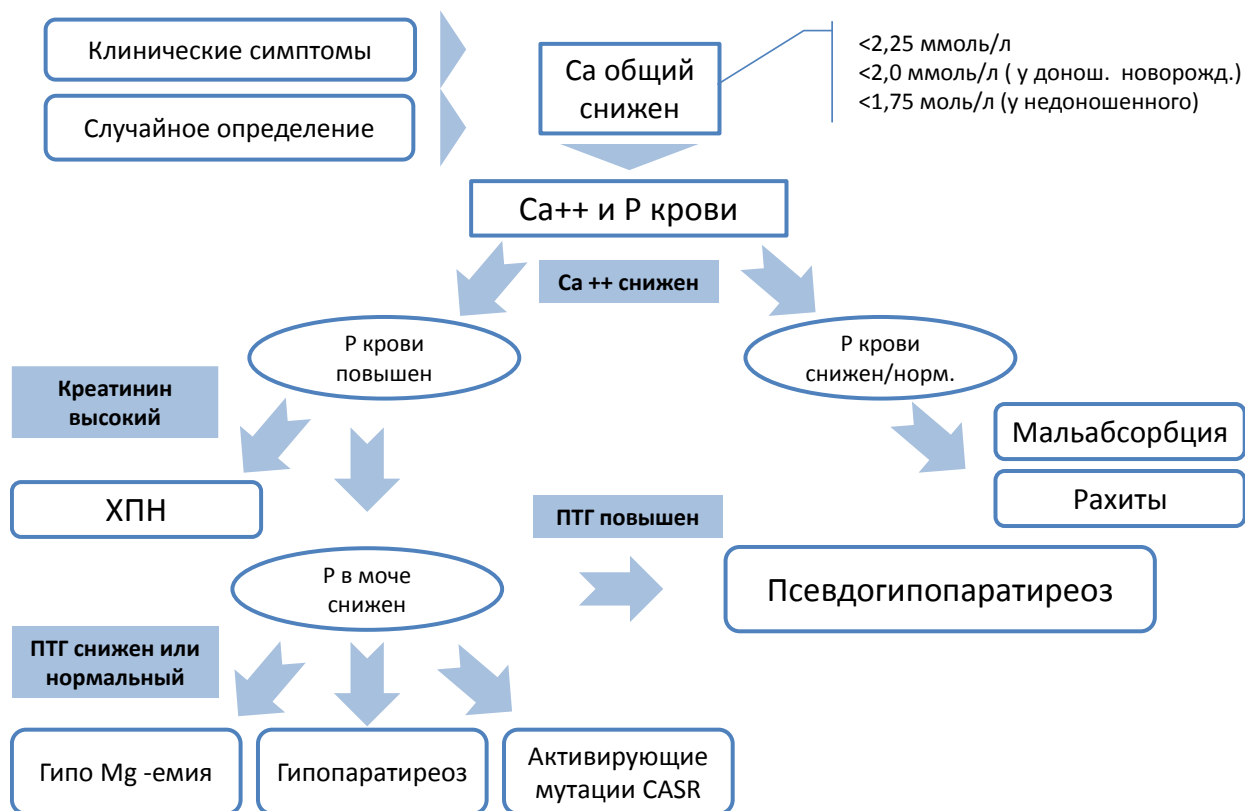


Рисунок 1. Алгоритм первичного обследования пациента с гипокальциемией

Са – кальций, Са⁺⁺ - кальций ионизированный, Р – фосфор, ПТГ – паратгормон, ХПН – хроническая почечная недостаточность, Mg – магний, CASR – кальций-чувствительный рецептор

Список литературы

1. Справочник детского эндокринолога/Дедов ИИ, Петеркова ВА, Ширяева ТЮ, Безлепкина ОБ, Карева МА, Кураева, Нагаева ЕВ, Орлова ЕМ, Стребкова НА. – М: Литтера, 2011 – 528 с.
2. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents Endocrine Development, Vol. 16 Editor(s): Allgrove J. Shaw N., Karger, 2009
3. Upadhyay J, Steenkamp DW, Milunsky The syndrome of hypoparathyroidism, deafness, and renal anomalies. M.Endocr Pract. 2013 Nov-Dec;19(6):1035-42
4. Lima K, Abrahamsen TG, Wolff AB, Husebye E, Alimohammadi M, Kämpe O, Følling I. Eur J Endocrinol. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. 2011 345-52.
5. Mantovani G. J Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. Clin Endocrinol Metab. 2011 Oct;96(10):3020-30
6. Husebye ES Functional autoantibodies cause hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4655-7
7. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J; Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. J Pediatr. 2011 Aug;159(2):332-9
8. Katsanos KH, Elisaf M, Bairaktari E, Tsianos EV. Severe hypomagnesemia and hypoparathyroidism in Kearns-Sayre syndrome. Am J Nephrol. 2001 Mar-Apr;21(2):150-3
9. Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;27(3):359-71
10. Díaz-Soto G, Mora-Porta M, Nicolau J, Perea V, Halperin I, Puig-Domingo M. Horm Efficacy and safety of long term treatment of unresponsive hypoparathyroidism using multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. Metab Res. 2012 Sep;44(9):708-1
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 May;265(5):514-2
12. Cusano NE, Rubin MR, Sliney J Jr, Bilezikian JP. Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism. Endocrine. 2012 Jun;41(3):410-4

