

Клинические рекомендации

Гипопаратиреоз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E20.0 Идиопатический гипопаратиреоз
E20.1 Псевдогипопаратиреоз
E20.8 Другие формы гипопаратиреоза
E20.9 Гипопаратиреоз неуточненный

Возрастная группа: дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

Оглавление.....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по гипопаратиреозу.....	6
1.1 Определение.....	6
1.2 Этиология и патогенез.....	6
1.3 Эпидемиология.....	6
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	6
1.5 Классификация.....	6
1.6 Клиническая картина.....	7
2. Диагностика гипопаратиреоза.....	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование.....	12
2.3 Лабораторная диагностика.....	12
2.4 Инструментальная диагностика.....	14
2.5 Иная диагностика.....	14
3. Лечение гипопаратиреоза.....	15
3.1 Консервативное лечение.....	15
3.2 Иное лечение.....	18
4. Медицинская реабилитация.....	18
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	18
6. Организация медицинской помощи.....	21
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	21
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	22
Список литературы.....	24
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	30
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	Ошибка! Закладка не определена.
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	Ошибка! Закладка не определена.

Список сокращений

ГПТ - гипопаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПГПТ – псевдогипопаратиреоз

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

25(ОН)-витамин Д – 25-гидроксивитамин Д

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10го пересмотра

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

УДД – уровень достоверности результатов

УУР – уровень убедительности рекомендаций

КТ – компьютерная томография

АПС 1 типа – аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа

Термины и определения

Гипокальциемия – снижение уровня кальция крови ниже нормальных показателей, характерных для данного возраста.

Орфанное заболевание – редкие заболевания с распространенностью не более 10 на 100 000 населения.

Гипопаратиреоз – заболевание, связанное с дефицитом ПТГ и проявляющееся гипокальциемией.

Псевдогипопаратиреоз – заболевание, связанное с резистентностью ПТГ и сопровождающееся гипокальциемией.

Симптом Хвостека — сокращение мимических мышц при постукивании над верхнечелюстной дугой вдоль проекции лицевого нерва. Характерен для гипокальциемии.

Симптом Труссо — сдавление манжетой тонометра в области плеча (на 5—15 мм рт. ст. выше систолического давления) в течение 2—3 мин провоцирует карпопедальный спазм (сведение пальцев с ульнарной девиацией кисти). Характерен для гипокальциемии.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение

Гипопаратиреоз (ГПТ) – это редкое эндокринное заболевание, характеризующееся снижением кальция крови и низким или неадекватным гипокальциемии уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ).¹⁻³

1.2 Этиология и патогенез

В основе патогенеза ГПТ лежит нарушение синтеза, секреции или периферического действия ПТГ.¹ ГПТ является этиологически гетерогенным заболеванием. Выделяют наследственные формы ГПТ и приобретенные. Этиологическая классификация заболевания представлена в таблице 1. В детском возрасте в структуре ГПТ преобладают наследственные формы⁴. Приобретенные формы ГПТ являются осложнениями хирургического вмешательства (тиреоидэктомия, тотальная паратиреоидэктомия) или лучевой терапии на органы шеи⁵.

1.3 Эпидемиология

ГПТ детского возраста является орфанным заболеванием. Достоверных эпидемиологических данных России и в мире по распространенности ГПТ среди детской популяции в настоящий момент нет.

1.4 Кодирование по МКБ 10

E20.0 Идиопатический гипопаратиреоз

E20.1 Псевдогипопаратиреоз

E20.8 Другие формы гипопаратиреоза

E20.9 Гипопаратиреоз неуточненный

E89.2 Гипопаратироидизм, возникший после медицинских процедур

R71.1 Другие формы неонатальной гипокальциемии

R71.2 Неонатальная гипомагниемия

R71.3 Неонатальная тетания без дефицита кальция и магния

P71.4 Преходящий неонатальный гипопаратиреоз

P71.8 Другие преходящие неонатальные нарушения обмена кальция и магния

P71.9 Преходящее неонатальное нарушение обмена кальция и магния неуточненное

1.5 Классификация

Специальных систем классификации ГПТ не существует. Выделяют наследственные и приобретенные формы гипопаратиреоза (Таблица 1, 2)^{6,7}

Таблица 1. Классификация гипопаратиреоза (Shoback D. 2008)

Группа заболеваний	Подгруппа
Деструкция или удаление паратиреоидной ткани	Постоперационный гипопаратиреоз
	Аутоиммунный гипопаратиреоз
	Гипопаратиреоз, вызванный радиоактивным облучением
	Метастатическое поражение паращитовидных желез
	Поражение паращитовидных желез тяжелыми металлами
Обратимое нарушение секреции или действия ПТГ	Тяжелый дефицит магния
	Гипермагниземия
	Активация рецептора CASR
Наследственные заболевания, связанные с нарушением биосинтеза ПТГ или нарушением закладки паращитовидных желез	Мутации в гене <i>PHT</i>
	Мутации и делеции в транскрипционных факторах и других регуляторах развития паращитовидных желез
	Мутации в митохондриальной ДНК

Таблица 2. Классификация наследственных форм гипопаратиреоза (Belezikian JP, 2011)

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ДЕФЕКТ
-------------	---------------------

Изолированный гипопаратиреоз	
Аутосомно-рецессивный	<i>PTH/11p15</i>
	<i>GCMB/6p24.2</i>
Аутосомно-доминантный	<i>PTH/11p15</i>
	<i>CaSR/3q21.1</i>
	<i>GCMB/6p24.2</i>
X-сцепленный	<i>SOX3/Xq26-27</i>
Гипопаратиреоз с дополнительными компонентами	
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа	<i>AIRE/21q22.3</i>
Синдром ДиДжорджи	<i>TBX1/22q11</i>
Синдром Кенни—Каффи или Саньяд—Сакати	<i>TBCE/1q42-43 (mun1)</i> <i>FAM111A (mun 2)</i>
HRD-синдром (Hypoparathyroidism-deafness-renal dysplasia syndrome, синдром Бараката)	<i>GATA3/10p13-14</i>
Митохондриальные заболевания	
Синдром Кернса-Сейра	Митохондриальная ДНК
Митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсулиноподобные эпизоды	Митохондриальная ДНК

Дефицит митохондриального трифункционального белка	Не известно
Другие формы	
Нарушения функции ПТГ	
Псевдогипопаратиреоз	
Тип 1a	<i>GNAS/20q13.3</i>
Тип 1b	<i>GNAS/20q13.3</i>
Хондродисплазия Блумстранда	<i>PTHRI/3p22-p21.1</i>

1.6 Клиническая картина гипопаратиреоза

Клинические проявления заболевания связаны с несколькими факторами: 1. нарушение передачи сигнала по нервным волокнам и нарушениями мышечных сокращений в связи с низким уровнем кальция крови, необходимого для реализации этих процессов; 2.

Состояние длительного снижения уровня кальция и повышения уровня фосфора крови приводит к отложению кальций-фосфатных комплексов в головном мозге, паренхиме почек и хрусталике глаза.

Таким образом, у пациентов могут быть следующие клинические проявления^{1,7-10}:

1. Нарушения нервно-мышечной передачи:

- судороги – как правило тонические и локальные (спазмы отдельных мышц лица, кистей, карпопедальный рефлекс («рука акушера») в виде сведения пальцев с ульнарной девиацией кисти), но могут развиваться и генерализованные тонико-клонические судороги в том числе с потерей сознания
- мышечная слабость
- боли и парестезии в мышцах голени, стоп, предплечья кистей, лица
- ларингоспазм
- апноэ

2. Кардиоваскулярные проявления

- нарушения сердечного ритма (синдром удлиненного интервала QT)

- и др.) и острая сердечно-сосудистая недостаточность
3. Патология почек – при длительном течении заболевания, недостаточной компенсации, особенно часто при некоторых формах гипопаратиреоза (например, гиперкальциурическая гипокальциемия)
- нефрокальциноз
 - относительная гиперкальциурия
 - мочекаменная болезнь
 - хроническая болезнь почек
4. Нерологические проявления
- слабость, повышенная утомляемость
 - заторможенность
 - проявления паркинсонизма и мозжечковых расстройств (за счет кальцификации структур головного мозга)
 - Депрессия
 - Когнитивный дефицит
5. Другие проявления
- Катаракта
 - Патология кожи- сухость, истончение ногтей, волос
 - Гипоплазия зубной эмали
6. Неспецифические проявления у детей первого года жизни
- Частые срыгивания
 - Плохой набор веса

При осмотре могут определяться следующие симптомы^{1,7,9,10}:

- симптом Хвостека — сокращение мимических мышц при постукивании над верхнечелюстной дугой вдоль проекции лицевого нерва – неспецифический симптом, который нередко встречается у здоровых людей (у 10-25%) и где у 30% пациентов с гипокальциемией этот симптом не наблюдается^{1,11}
- симптом Труссо — сдавление манжетой тонометра в области плеча (на 5—15 мм рт. ст. выше систолического давления) в течение 2—3 мин провоцирует карпопедальный спазм (сведение пальцев с ульнарной девиацией кисти) – специфический симптом, который развивается у 90% пациентов с гипокальциемией и только у 1% здоровых людей. ^{1,11}

2. Диагностика гипопаратиреоза

Критерии установления диагноза/состояния:

Гипокальциемия в сочетании с низким или низко-нормальным уровнем паратгормона и повышенным уровнем неорганического фосфора крови позволяет установить пациенту гипопаратиреоз. Исключением является псевдогипопаратиреоз, для которого гипокальциемия и гиперфосфатемия сопровождаются многократно повышенным уровнем паратгормона крови.

2.1 Жалобы и анамнез

Пациенты с гипопаратиреозом наиболее часто предъявляют жалобы на судорожный синдром: от судорог локальных мышц до генерализованного судорожного синдрома. Также пациенты предъявляют жалобы на боли в конечностях и слабость. Родителя детей младшего возраста могут предъявлять жалобы на то, что ребенок не может ходить долго, часто плачет, плохо ест.

Важен сбор анамнеза жизни ребенка, а также семейного анамнеза.

- *Необходимо уточнить:*
- *Была ли в анамнезе у ребенка хирургическая операция или лучевая терапия на область шеи*
- *В каком возрасте у ребенка появились первые проявления и как протекал ранний неонатальный период*
- *Наблюдается ли ребенок по поводу каких-либо пороков развития внутренних органов*
- *Есть ли у ребенка известные наследственные заболевания или любые другие хронические заболевания (например, хронический кандидоз, надпочечниковая недостаточность, первичный иммунодефицит и т.д.)*
- *Семейный анамнез: есть ли у кого-то из членов семьи эпилепсия, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность, мочекаменная болезнь и т.д.*
- *Какие препараты получает ребенок*

• Всем пациентам с подозрением на гипопаратиреоз рекомендован сбор анамнеза жизни, болезни и семейного анамнеза для оптимизации диагностического процесса^{1,7,12}

УУР С (УДД 5)

Комментарии: Сбор анамнеза позволяет не только заподозрить гипопаратиреоз, но и заподозрить определенную этиологическую форму заболевания по времени манифестации проявлений, наличию других заболеваний у ребенка и у членов его семьи.

2.2 Физикальное обследование

- **Всем пациентам с подозрением на гипопаратиреоз необходима оценка симптомов Труссо и Хвостека, а также оценка ЧСС и ритмичности пульса** ^{1,7,12}.

УУР С (УДД 5)

Комментарии: Оценка симптомов Труссо и Хвостека позволяет заподозрить наличие у пациента гипокальциемии, а оценка пульса позволяет подтвердить нарушения ритма сердца как осложнения тяжелой гипокальциемии.

2.3 Лабораторная диагностика

- **Всем пациентам с подозрением на гипопаратиреоз необходимо исследование ионизированного кальция крови и/или общего кальция крови с поправкой на уровень альбумина крови** ^{2,3,7,13,14}

УУР В (УДД 2)

Комментарии: Оценка общего анализа крови с поправкой на уровень альбумина крови проводится по формуле:

Общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02 x (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л))

- **Всем пациентам с подозрением на гипопаратиреоз необходимо исследование ПТГ** ^{2,3,7,13,14}.

УУР В (УДД 2)

Комментарии: Сниженный или нормальный уровень ПТГ на фоне выраженной гипокальциемии будет позволяет установить гипопаратиреоз. На при отсутствии гипопаратиреоза на снижение кальция крови всегда будет компенсаторное повышение уровня ПТГ. Исключение составляет псевдогипопаратиреоз, при котором отмечается резистентность к ПТГ и на фоне низкого уровня кальция крови будет повышенный ПТГ, но

это не будет по причине вторичных факторов, таких как хроническая болезнь почек или дефицит витамина Д.

- **Всем пациентам с подозрением на гипопаратиреоз необходимо исследование неорганического фосфора крови**^{2,3,7,13,14}.

УУР В (УДД 2)

Комментарии: При гипопаратиреозе всегда отмечается повышение фосфора крови, в то время как при гипокальциемии, связанной с дефицитом витамина Д фосфор может сохраняться в пределах нормальных значений. Также уровень неорганического фосфора позволяет проводить дифференциальную диагностику между вторичный гиперпаратиреозом и псевдогипопаратиреозом (при псевдогипопаратиреозе будет повышение уровня неорганического фосфора)

- **Всем пациентам с подозрением на гипопаратиреоз необходимо исследование магния крови, 25(ОН)-витамина Д, креатинина с расчетом СКФ (у детей по формуле Шварца) для исключения вторичных причин гипокальциемии**^{2,3,7,13,14}.

УУР В (УДД 2)

Комментарии: Гипомагниемия может являться причиной гипопаратиреоза.

Выраженный дефицит витамина Д может приводить к гипокальциемии и повышению ПТГ – исследование уровня витамина Д позволит провести дифференциальную диагностику с псевдогипопаратиреозом. Исследование креатинина с расчетом СКФ необходимо для исключения хронической болезни почек, вследствие которой возможно нарушение синтеза 1-альфа-гидроксилазы, необходимой для метаболизма витамина Д.

- **Всем пациентам с подозрением на гипопаратиреоз необходимо исследование кальция и креатинина в разовой порции утренней мочи для исключения относительной гиперкальциурии**¹⁵.

УУР С (УДД 5)

Комментарии: В случае ГПТ, связанного с нарушением работы кальций-чувствительного рецептора (семейная гипокальциемия), у пациентов будет наблюдаться гиперкальциурия. Уровень кальций/креатининовый индекс может быть даже в пределах нормальных значений, но несоответствовать выраженности гипокальциемии. При медикаментозной повышении кальция крови до нижней границы нормы у всех пациентов с семейной гипокальциемией будет выраженная гиперкальциурия.

2.4 Инструментальная диагностика

- **Всем пациентам с ГПТ показано ежегодное проведение УЗИ почек для исключения нефрокальциноза и мочекаменной болезни^{16–21}**

УУР В (УДД 3)

Комментарии: Длительное течение гипопаратиреоза может приводить к развитию нефрокальциноза за счет отложения в паренхиме почек кальций-фосфатных комплексов. При семейной гипокальциемии у пациентов часто развивается мочекаменная болезнь за счет хронической гиперкальциурии.

- **Всем пациентам с ГПТ при наличии неврологических симптомов необходимо проведение КТ головного мозга для исключения синдрома Фара^{14,22–24}.**

УУР С (УДД 4)

Комментарии: На фоне гипокальциемии и гиперфосфатемии кальций-фосфатные комплексы могут откладываться в базальных ядрах головного мозга (синдрома Фара)

2.5 Иная диагностика

- **Всем пациентам с ГПТ показан ежегодный осмотр офтальмолога для исключения катаракты^{25–27}**

УУР С (УДД 4)

Комментарии: На фоне гипокальциемии и гиперфосфатемии кальций-фосфатные комплексы могут откладываться в хрусталике глаза, вызывая катаракту

- **Всем пациентам с подтвержденным ГПТ неясной этиологии необходимо проведение генетического тестирования для исключения наследственных форм заболевания^{6,28}**

УУР С (УДД 4)

Комментарии: При отсутствии у пациента ранее известного наследственного заболевания, в рамках которого бывает ГПТ, и при отсутствии данных проведения хирургического лечения органов шеи в анамнезе, необходимо проведение генетического тестирования для подтверждения/исключения наследственной формы гипопаратиреоза. Объем тестирования зависит от сопутствующей патологии, анамнеза ребенка и семейного анамнеза. Основные причины наследственного гипопаратиреоза представлены в таблице 1.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Подраздел 1 (например, «Консервативное лечение»)

В консервативном лечении необходимо выделить два раздела: терапия острой гипокальциемии при гипопаратиреозе и поддерживающая постоянная терапия (терапия хронической гипокальциемии).

Терапия острой гипокальциемии

Несмотря на то, что гипопаратиреоз является хроническим заболеванием, в некоторых случаях возможно быстрое развитие гипокальциемии (послеоперационный гипопаратиреоз, нарушение всасывания из кишечника и др.), а также постепенное, но выраженное снижение кальция крови, которое будет сопровождаться симптомами острой гипокальциемии и является потенциально жизнеугрожающим состоянием. Пациентам с острой гипокальциемией показано в/в введение растворов кальция. Для быстрого купирования проявлений гипокальциемии необходимо начинать терапию с введения в/в струйно медленно в течение 10-20 минут под контролем пульса или ЭКГ: 90мг элементарного кальция (10 мл 10% раствор глюконата кальция) в 50 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия. Для детей первого года жизни 10% глюконат кальция вводится из расчета 0,5 мл/кг.^{9,29,30}

Далее необходимо переходить на в/в капельное введение растворов кальция (0,5-1,5 мг элементарного кальция /кг/час), разведенный в 5% растворе декстрозы или 0,9% растворе хлорида натрия в течение 8-10 часов с одновременным назначением препаратов активных форм витамина Д и пероральных препаратов кальция. Необходимо учесть, что в 1мл 10% глюконата кальция содержится 9мг элементарного кальция.^{9,29,30}

Для приготовления раствора, в котором 1 мл содержит 1 мл элементарного кальция необходимо 55 мл 10% глюконата кальция развести в 445 мл в 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора хлорида натрия. Полученный раствор вводить со скоростью 0,5мг/кг/час, что будет соответствовать 0,5мг элементарного кальция/кг/час)

• Пациентам с уровнем ионизированного кальция менее 1,0 ммоль/л и/или общего кальция с поправкой на содержание альбумина крови менее 2.0 ммоль/л рекомендовано начать терапию^{3,6,13,24,29,31}

УУР С (УДД 3)

- Пациентам с гипопаратиреозом рекомендовано назначение активных форм витамина Д (альфакальцидол** или кальцитриол**) ^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 3)

Комментарии: *Учитывая снижение уровня ПТГ или наличие к нему резистентности при псевдогипопаратиреозе, у пациентов нарушается активация витамина Д при помощи гидроксилирования 1-альфа-гидроксилазой почек (данный фермент является ПТГ-зависимым). В связи с этим пациентам с ГПТ показано назначение метаболически активных форм витамина Д, которые не требуют активация при помощи 1-альфа-гидроксилазы: альфакальцидол** или кальцитриол**. Назначение терапии активными формами витамина Д показано при ионизированном кальции крови менее 1,00 ммоль/л или общем кальции с поправкой на альбумин крови менее 2,0 ммоль/л. Доза альфакальцидола** в сутки варьирует от 0,5 до 4 мкг/сут, кальцитриола – от 0,25 до 2 мкг в сут. Возможно назначении более высоких доз препаратов, особенно у пациентов имеющих нарушения всасывания из кишечника. Предпочтительно разделить прием препаратов витамина Д на 2-3 приема в течение дня.*

*При наличии у пациента поражения печени (например, аутоиммунного гепатита при АПС I типа), в некоторых случаях приходится заменять альфакальцидол** на кальцитриол** для достижения целевых значений кальция крови (дополнительное гидроксилирование витамина Д происходит благодаря гидроксилазе в печени).*

- Пациентам с гипопаратиреозом рекомендовано поддержание уровня кальция крови на нижней границе нормы или чуть ниже нижней границы нормы для профилактики нефрокальциноза ^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 4)

- Пациентам с гипопаратиреозом рекомендовано поддержание уровня неорганического фосфора в пределах возрастной нормы для профилактики отложения кальций-фосфатных комплексов в мягких тканях ^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 4)

- **Пациентам с ГПТ возможно назначения солей кальция перорально для восполнения суточной потребности в кальции особенно у пациентов, имеющих пищевые ограничения или нарушения всасывания кальция из пищи**^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 4)

Комментарии: Пациенты с наследственными формами ГПТ могут иметь нарушения всасывания из кишечника (очень часто пациенты с АПС 1 типа), что может потребовать добавление к терапии солей кальция. Прием солей кальция также распределяется на 2-3 приема в течении дня. Прием препаратов кальция и магния в один прием не рекомендован, рекомендовано принимать эти препараты с промежутком 1,5-2 часа. При некоторых формах ГПТ прием препаратов кальция не рекомендован в связи с выраженной гиперкальциурией и риском прогрессии хронической болезни почек (семейная гиперкальциурическая гипокальциемия)

- **При наличии снижения магния крови у пациента ГПТ рекомендовано назначение солей магния**^{3,6,13,24,29,31}

УУР С (УДД 5)

Комментарии: Часто у пациентов с гипопаратиреозом встречается гипомагнеземия, особенно у пациентов с нарушениями всасывания, что может потребовать назначения солей магния под контролем уровня магния крови. Прием препаратов кальция и магния в один прием не рекомендован, рекомендовано принимать эти препараты с промежутком 1,5-2 часа

- **Пациентам с ГПТ, имеющим гиперкальциурию, показано снижение потребления кальция в пищу, ограничения употребления поваренной соли и при невозможности диетической коррекции гиперкальциурии возможно назначение тиазидных диуретиков**^{3,6,13,21,22,24,29,32-35}

УУР С (УДД 3)

Комментарии: При назначении тиазидных диуретиков рекомендовано начинать с небольших доз (в зависимости от возраста пациента и степени гиперкальциурии возможно начинать терапию с 12,5-25 мг #гидрохлортиазида** в сут) с постепенных их увеличением при необходимости под контролем кальция и креатинина в суточной моче и /или в разовой порции мочи (особенной детей первого года жизни, когда сбор мочи затруднен), а также

контролем электролитов крови и АД (может развиваться гипокалиемия и артериальная гипотензия).

3. Иное лечение

Перспективным методом лечения являются препараты парагормона. В настоящий момент в мире зарегистрирован только один препарат для лечения гипопаратиреоза – ПТГ1-84 (Натпара). В России данный препарат не зарегистрирован. В России зарегистрирован препарат ПТГ 1-34 (#терипаратид**) для лечения тяжелых форм остеопороза, но для терапии гипопаратиреоза данный препарат не зарегистрирован ни в России, ни за рубежом. Рутинное применение препаратов ПТГ не рекомендовано в США и Европе: разрешено использование препарата только при тяжелом течении гипопаратиреоза с невозможностью компенсации препаратами витамина Д.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специфических методов реабилитации при ГПТ не разработано

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методов специфической профилактики гипопаратиреоза не существует.

В качестве профилактики рекомендовано регулярное исследование уровня кальция и фосфора крови пациента из групп риска по развитию гипопаратиреоза (например, пациенты с АПС I типа, синдромом ДиДжорджи и т.д.) для своевременного начала терапии до возникновения клинических проявлений заболевания.

Все пациенты с гипопаратиреозом подлежат диспансерному наблюдению

• **Все пациентам с ГПТ рекомендовано регулярное наблюдение эндокринолога, офтальмолога, а в случае развития нефрокальциноза и хронической болезни почек показано наблюдение нефролога** ^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 5)

- **Всем пациентам с ГПТ рекомендовано исследование уровня ионизированного кальция крови и/или общего кальция крови с поправкой на содержание альбумина с периодичностью 1 раз в 2-4 недели**^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 3)

Комментарии: *Течение ГПТ у детей может быть переменным, необходим частый контроль кальция крови для избегания гипо- и гиперкальциемии и осложнений, возникающих по причине этого. При коррекции терапии рекомендован мониторинг уровня кальция 1 раз в неделю.*

- **Всем пациентам с ГПТ рекомендовано исследование уровня неорганического фосфора крови для исключения гиперфосфатемии**^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 3)

Комментарии: Гиперфосфатемия может приводит к отложениям кальций-фосфатных комплексов в мягких тканях, приводит к тяжелому нефрокальцинозу, в связи с чем рекомендован регулярный контроль уровня неорганического фосфора крови

- **Всем пациентам с ГПТ рекомендовано исследование уровня магния крови 1 раз в 3-6 месяцев для исключения и своевременной коррекции гипомагниемии**^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 5)

Комментарии: Часто у пациентов с гипопаратиреозом встречается гипомагниемия, особенно у пациентов с нарушениями всасывания, что может потребовать назначения солей магния под контролем уровня магния крови.

- **Всем пациентам с ГПТ рекомендовано исследование уровня кальция и креатинина в суточной моче и/или в разовой утренней порции мочи для исключения гиперкальциурию 1 раз в 3-6 месяцев**^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 5)

Комментарии: Гиперкальциурия может приводить к хронической болезни почек, в связи важны с чем ее своевременная диагностики и коррекция

Всем пациентам с ГПТ рекомендован ежегодный осмотр офтальмолога для исключения катаракты^{3,6,13,24,29,31}.

УУР С (УДД 5)

- **Всем пациентам с ГПТ рекомендован ежегодное УЗИ почек для исключения нефрокальциноза и мочекаменной болезни почек^{3,6,13,24,29,31}.**

УУР С (УДД 5)

- **Всем пациентам с ГПТ рекомендован исследование уровня креатинина с расчетом СКФ по формуле Шварца 1 раз в 6-12 месяцев для исключения хронической болезни почек^{3,6,13,24,29,31}.**

УУР С (УДД 5)

6. Организация медицинской помощи

Амбулаторный этап оказания медицинской помощи:

- 1) проведение лабораторного обследования с определением биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена в крови и в моче;
- 2) проведение инструментального обследования - УЗИ почек (по показаниям КТ почек), по показаниям КТ головного мозга;
- 3) консультации смежных специалистов – врача-офтальмолога, врача-уролога (по показаниям), врача-нефролога (по показаниям), врача-кардиолога (по показаниям), врачаневролога (по показаниям);
- 4) коррекция препаратов стандартной терапии гипопаратиреоза для достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) необходимость коррекции препаратов стандартной терапии гипопаратиреоза для достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена;
- 2) невозможность достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена при использовании стандартной терапии гипопаратиреоза.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) острая гипокальциемия;
- 2) развитие жизнеугрожающих осложнений, связанных с острой гипокальциемией (ларинго/бронхоспазм, нарушения ритма сердца, генерализованные судороги);

Показания к выписке пациента из в медицинской организации:

- 1) стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- 2) при необходимости перевода больного в другую организацию здравоохранения;
- 3) грубое нарушение госпитального режима;
- 4) по письменному требованию больного либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни больного и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено исследование уровней паратиреоидного гормона, общего кальция и альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного уровня кальция крови)	2	B
2.	Выполнено измерение уровня креатинина (с расчетом СКФ по EPI), общего магния, неорганического фосфора, 25-ОН витамина D крови	3	B
3.	Выполнено исследование уровня кальция в суточной моче	3	B
4.	Выполнено ультразвуковое исследование почек	2	B
5.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога в случае отсутствия консультации на догоспитальном этапе для своевременной диагностики осложнений со стороны глаз	5	C
6.	Выполнена компьютерная томография головного мозга при наличии у пациента неврологической симптоматики и отсутствии выполнения таковой на догоспитальном этапе	4	C
7.	Выполнен сбор анамнеза и жалоб, генетическое тестирование и/или семейный скрининг при подозрении на наследственный характер патологии	4	C
8.	Достигнуты целевые показатели альбуминскорректированного кальция и неорганического фосфора сыворотки крови	5	C

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
9.	Достигнуты целевые показатели общего магния сыворотки крови	4	С
10.	Достигнуты целевые показатели кальция в суточной моче	4	С

Список литературы

1. Bilezikian, J. P. Hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **105**, 1722–1736 (2020).
2. Cusano, N. E., Rubin, M. R. & Bilezikian, J. P. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **29**, 47–55 (2015).
3. Rejnmark, L., Underbjerg, L. & Sikjaer, T. Therapy of Hypoparathyroidism by Replacement with Parathyroid Hormone. *Scientifica* **2014**, 1–8 (2014).
4. Gordon, R. J. & Levine, M. A. Genetic Disorders of Parathyroid Development and Function. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **47**, 809–823 (2018).
5. Clarke, B. L. *et al.* Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**, 2284–2299 (2016).
6. Bilezikian, J. P. *et al.* Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J. Bone Miner. Res.* **26**, 2317–2337 (2011).
7. Shoback, D. Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* **359**, 391–403 (2008).
8. Thomas, T. C., Smith, J. M., White, P. C. & Adhikari, S. Transient Neonatal Hypocalcemia: Presentation and Outcomes. *PEDIATRICS* **129**, e1461–e1467 (2012).
9. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* (Wiley, 2018). doi:10.1002/9781119266594.
10. *Hypoparathyroidism.* (Springer Milan, 2015). doi:10.1007/978-88-470-5376-2.
11. Fonseca, O. A. Neurological Manifestations of Hypoparathyroidism. *Arch. Intern. Med.* **120**, 202 (1967).
12. Edafe, O., Antakia, R., Laskar, N., Uttley, L. & Balasubramanian, S. P. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br. J. Surg.* **101**, 307–320 (2014).
13. Khan, M. I., Waguespack, S. G. & Hu, M. I. Medical Management Of Postsurgical Hypoparathyroidism. *Endocr. Pract.* **17**, 18–25 (2011).

14. Khan, A. A. *et al.* Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur. J. Endocrinol.* **180**, P1–P22 (2019).
15. Raue, F. *et al.* Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia - a German survey: *Activating mutations in the CaSR in ADH. Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **75**, 760–765 (2011).
16. Qaseem, A., Dallas, P., Forciea, M. A., Starkey, M. & Denberg, T. D. Dietary and Pharmacologic Management to Prevent Recurrent Nephrolithiasis in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* **161**, 659 (2014).
17. Maschio, G. *et al.* Prevention of calcium nephrolithiasis with low-dose thiazide, amiloride and allopurinol. *Am. J. Med.* **71**, 623–626 (1981).
18. Santos, F. Hypercalciuria Associated With Long-term Administration of Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D3): Action of Hydrochlorothiazide. *Am. J. Dis. Child.* **140**, 139 (1986).
19. Mitchell, D. M. *et al.* Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 4507–4514 (2012).
20. Underbjerg, L., Sikjaer, T., Mosekilde, L. & Rejnmark, L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study: CARDIOVASCULAR AND RENAL COMPLICATIONS TO POSTSURGICAL HYPOPARATHYROIDISM. *J. Bone Miner. Res.* **28**, 2277–2285 (2013).
21. Rathod, A. *et al.* Association of Urinary Calcium Excretion with Serum Calcium and Vitamin D Levels. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 452–462 (2015).
22. Goswami, R. *et al.* Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **77**, 200–206 (2012).

23. Aggarwal, S. *et al.* Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur. J. Endocrinol.* **168**, 895–903 (2013).
24. Bollerslev, J. *et al.* European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur. J. Endocrinol.* **173**, G1–G20 (2015).
25. Underbjerg, L., Sikjaer, T., Mosekilde, L. & Rejnmark, L. Postsurgical Hypoparathyroidism-Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections: POSTSURGICAL HYPOPARATHYROIDISM. *J. Bone Miner. Res.* **29**, 2504–2510 (2014).
26. Gronskaia, S. *et al.* A registry for patients with chronic hypoparathyroidism in Russian adults. *Endocr. Connect.* **9**, 627–636 (2020).
27. Kim, S. H. *et al.* Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLOS ONE* **15**, e0232842 (2020).
28. Thakker, R. Genetic developments in Hypoparathyroidism. *The Lancet* **357**, 974–976 (2001).
29. Cooper, M. S. & Gittoes, N. J. L. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* **336**, 1298–1302 (2008).
30. Tohme, J. F. & Bilezikian, J. P. Hypocalcemic Emergencies. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **22**, 363–375 (1993).
31. Meola, A., Vignali, E., Matrone, A., Cetani, F. & Marcocci, C. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* **41**, 1221–1226 (2018).
32. Newman, G. H., Wade, M. & Hosking, D. J. Effect of bendrofluazide on calcium reabsorption in hypoparathyroidism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **27**, 41–46 (1984).
33. Kurznel, R. & Hagen, G. Use of Thiazide Diuretics to Reduce the Hypercalciuria of Hypoparathyroidism During Pregnancy. *Am. J. Perinatol.* **7**, 333–336 (1990).

34. Maschio, G. *et al.* Prevention of calcium nephrolithiasis with low-dose thiazide, amiloride and allopurinol. *Am. J. Med.* **71**, 623–626 (1981).
35. Rejnmark, L. *et al.* Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: a randomized, double-blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women: Diuretics and calcium homeostasis. *Eur. J. Clin. Invest.* **33**, 41–50 (2003).

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ:

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России

Безлепкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Созаева Лейла Салиховна - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

Маказан Надежда Викторовна - кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

Орлова Елизавета Михайловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник. Доцент кафедры детской эндокринологии ИВиДПО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Карева Мария Андреевна - кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующая отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

ЭКСПЕРТЫ:

Шапкина Любовь Александровна - доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

Малиевский Олег Артурович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского ФО.

Кияев Алексей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

Кострова Ирина Борисовна - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо- Кавказского ФО.

Башнина Елена Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

Галкина Галина Александровна - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

Конфликт интересов: авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. детские эндокринологи
2. педиатры
3. врачи общей практики

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»

5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов
---	---

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций

Рецензия на проект клинических рекомендаций " Гипопаратиреоз "

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Гипопаратиреоз» Вам понятен? ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР «Гипопаратиреоз» для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР " Гипопаратиреоз " будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР " Гипопаратиреоз " соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР " Гипопаратиреоз " соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР " Гипопаратиреоз " предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес leila.sozaeva@gmail.com в срок до «24» октября 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.