**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, присваемый публикции, 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 | |
| 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 |
| Е | 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 валидизации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка.

- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации 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-E, I-III) приводится при изложении текста рекомендаций

**1. Определение и этиология**

1.1. Определение

Гипопаратиреоз – синдром, который проявляется гипокальцемией 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 гипокальцемией (рис. 1)**

**I этап. Первичная диагностика гипопаратиреоза**

Одним из основных проявлений гипопаратиреоза является гипокальцемия – низкий уровень ионизированного кальция в сыворотке крови.

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

Клинические симптомы гипокальцемии 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 гипокальцемия 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 [BII].**

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 гиопокальцемии (см II этап диагностики).

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

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

[BIII].

#### 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). Гипокальцемия и гиперфосфатемия 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 гипопапатиреозе и позволяет не проводить дальнейший диагностический поиск.
* Самой частой причиной гипопаратиреоза у детей после трех лет является аутоиммунное поражение как проявление кандидо-полиэдокринного 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 [BIII].

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 [BII]
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 каждом конкретном случае принимают совместно специалист-эндокринолог, генетик и родители. (см Табл 1.) [BIII]

**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 [BII]

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) [BIII]

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 [BIII].

При гипомагнезиемии 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** | | | |
|  | 1. *С низким паратгормоном (ПТГ)* | | | |
| Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа | | хронический кожно-слизистый кандидоз, надпочечниковая недостаточность, алопеция и др аутоиммунные нарушения | *AIRE* | *АР* |
| Синдром ДиДжорджа, Велокардиофасциальный синдром,  CATCH22 синдром | | аплазия тимуса и паращитовидных желез, пороки сердца, пороки лицевого скелета | *Делеция 22q11, делеция 10p3* | *В основном – спорадические случаи, редко АД* |
| Семейный изолированный гипопаратиреоз | | *Нет других проявлений* | *PTH, GCM2, preproPTH* | *АД, АР* |
| Синдром Бараката, или HRD-синдром | | нейросенсорная тугоухость, аномалии почек | *GATA3* | *АД* |
| Синдром Кенни –Каффи или Саньяд-Сакати | | задержка умственного развития, низкорослость, микроцефалия, врожденные аномалии органа зрения | *ТВСЕ* | *AH* |
| Митохондриальная энцефалопатия (MELAS синдром) | | лактат-ацидоз, инсультоподобные состояния | Дефекты митохондриальной ДНК |  |
| Гипомагнезиемия | | Нефрокальциноз с гиперкальциурией и гипермагнезиурией;  Патология органа зрения (колобома, миопия, нистагм); | *Claudin16, 19, TRPM6* | *АР, АД* |
| Синдром Кернса-Сейра | | Наружная офтальмоплегия, кардиомиопатия, птоз, сахарный диабет | Дефекты митохондриальной ДНК | материнское наследование |
|  | 1. *С нормальным или низким паратгормоном (ПТГ)* | | | |
| Аутосомно-доминантная гипокальцемия | | Гиперкальциурия | CаSR | АД |
|  | 1. *С высоким паратгормоном (ПТГ)* | | | |
| Псевдогипопаратиреоз 1а  (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 | - | - |

A description...

**Рисунок 1. Алгоритм первичного обследования пациента с гипокальцемией**

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](http://www.karger.com/BookSeries/Home/224190), Vol. 16 Editor(s): Allgrove J.  Shaw N., Karger,  2009
3. Upadhyay J, Steenkamp DW, Milunsky [The syndrome of hypoparathyroidism, deafness, and renal anomalies.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23757620) 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606191)

2011 345-52.

1. Mantovani G. J [Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816789)

Clin Endocrinol Metab. 2011 Oct;96(10):3020-30

1. Husebye ES [Functional autoantibodies cause hypoparathyroidism.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959750) J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4655-7
2. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570089)

International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium.J Pediatr. 2011 Aug;159(2):332-9

1. Katsanos KH, Elisaf M, Bairaktari E, Tsianos EV. [Severe hypomagnesemia and hypoparathyroidism in Kearns-Sayre syndrome.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359024) Am J Nephrol. 2001 Mar-Apr;21(2):150-3
2. Hannan FM, Thakker RV. [Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856265) Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;27(3):359-71
3. 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473758) Metab Res. 2012 Sep;44(9):708-1
4. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O [Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19382991). J Intern Med. 2009 May;265(5):514-2
5. Cusano NE, Rubin MR, Sliney J Jr, Bilezikian JP. [Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311174) Endocrine. 2012 Jun;41(3):410-4