

## ВЛИЯНИЕ ПАРАТИРЕОИДНОЙ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Изучено влияние аллотрансплантации паратироцитов на показатели качества жизни пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом при помощи специального гастроэнтерологического опросника.*

*За период с декабря 2010 года по декабрь 2014 года восемнадцати пациентам было выполнено 19 аллотрансплантаций паратироцитов, показанием к которым был послеоперационный гипопаратиреоз. Медиана возраста реципиентов составила 52 [39–59] лет. В качестве доноров были выбраны 17 пациентов, которым выполнялась паратиреоидэктомия по поводу вторичного гиперпаратиреоза. Качество жизни пациентов до и после трансплантации оценивали с помощью валидного опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).*

*Для одной аллотрансплантации использовали 11 [7,5–20] миллионов паратироцитов с высокой концентрацией паратгормона в культуральной жидкости (2927, 5 [1400,5–4847] пг/мл) и степенью жизнеспособности > 85%. Медиана продолжительности функционирования паратиреоидного трансплантата составила 6 [2–7,5] месяцев, в то время как у 13 (68,4%) пациентов клеточные аллотрансплантаты сохраняли свою эндокринную функцию более 3 месяцев. Достоверное повышение показателей качества жизни после аллотрансплантации было отмечено по интегральному показателю и всем шкалам GSRS ( $P = 0,0005$ ).*

*Пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом, получающие стандартную заместительную терапию, имеют не только сниженные показатели здоровья в целом, но и различные гастроинтестинальные*

симптомы, также оказывающие негативное влияние на качество их жизни. Аллотрансплантация клеток паращитовидной железы является физиологически обоснованным методом лечения гипопаратиреоза и, наряду с восстановлением паратиреоидного и кальциевого гомеостаза, позволяет улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, паратироциты, аллотрансплантация, качество жизни, желудочно-кишечные расстройства.

V. Ya. Khryshchanovich, E. D. Mikhelis

## THE INFLUENCE OF PARATHYROID ALLOTRANSPLANTATION ON QUALITY OF LIFE AND GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH HYPOPARATHYROIDISM

*To study the influence of the parathyroid allotransplantation on life quality in patients with post-operative hypoparathyroidism with the help of special gastrointestinal questionnaire.*

*From December 2010 to December 2014, 18 patients underwent 19 allotransplantations of cultured macroencapsulated parathyroid cells because of post-operative hypoparathyroidism. Mean recipient age was 52 [39–59] years. 17 donors were selected from patients undergoing parathyroidectomy for secondary (due to renal failure) hyperparathyroidism. Life quality before and after allotransplantation was evaluated by using special questionnaire – Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).*

*For any allotransplantation 11 [7,5–20] million parathyrocytes with the high concentration of parathormone in cultured fluid (2927, 5 [1400,5–4847] pg/ml) were used. The viability of cultured cells was > 85%. The median cellular allograft survival was 6 [2–7,5] months, while in 13 patients (68,4%) the allografts retained their endocrine function for more than 3 months. Statistically significant life quality increasing after allotransplantation was recognized in all scales and integrated indicator of GSRS ( $P = 0,0005$ ).*

*Patients with post-operative hypoparathyroidism, which are receiving standard replacement therapy, have not only worse indicators of their health but also various gastrointestinal symptoms that have a negative effect on their quality of life. Parathyroid cell allotransplantation is the physiologically based management of hypoparathyroidism, which may rebuild parathyroid and calcium homeostasis and improve quality of life in hypoparathyroid patients.*

**Key words:** hypoparathyroidism, parathyrocytes, allotransplantation, quality of life, gastrointestinal symptoms.

Паращитовидные железы играют важную роль в поддержании кальциевого гомеостаза и оказывают влияние на функционирование всех органов и систем организма, включая процессы костеобразования и костной резорбции, мышечных сокращений, функционирование почек и щитовидной железы, метаболизм витамина Д, и пищеварительный тракт не является исключением [1]. Нередким в нашей стране вариантом диспаратиреоза является гипопаратиреоз, который может быть транзиторным, наследственным, аутоиммунным или вторичным – после хирургических вмешательств или облучения области шеи [2]. Лекарственная терапия гипопаратиреоза препаратами-«посредниками» не всегда эффективно компенсирует заболевание, а в некоторых случаях вызывает осложнения: полиорганный кальциноз, почечная дисфункция, катаракта, Д-гипервитаминоз [1, 2]. По данным J. Neubi et al. [3], B. Abboud et al. [4] пищеварительные нарушения при гипопаратиреозе немногочисленны и включают, главным образом, стеаторею, которая возникает из-за недостаточной выработки холецистокинина двенадцатиперстной кишкой и, как следствие, снижения секреции желчи и панкреатического сока. Однако истинные причины развития желудочно-кишечных расстройств, обусловленных диспаратиреозом, изучены недостаточно и их объяснение, как правило, основывается на достаточно давних

публикациях и теориях. Исследования, посвященные изучению степени выраженности как стеатореи, так и других желудочно-кишечных расстройств и связанного с ними качества жизни пациентов с гипопаратиреозом на фоне стандартной терапии и тем более после паратиреоидной аллотрансплантации, до настоящего времени не проводились. В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение характера и степени выраженности гастроинтестинальных симптомов у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, а также изучение влияния паратиреоидной аллотрансплантации на показатели качества жизни при помощи специального гастроэнтерологического опросника.

### Материал и методы

Источником донорской паратиреоидной ткани явились 17 неродственных по отношению к реципиентам пациентов с вторичным гиперпаратиреозом в возрасте 44 [30,8–52] лет. Все доноры дали информированное согласие на использование удаленных паращитовидных желез для культивирования и последующей трансплантации. Пригодными для трансплантации считали культуру клеток с высокой концентрацией паратгормона в культуральной жидкости (2927,5 [1400,5–4847] пг/мл) и степенью жизнеспособности > 85%. Количество паратироцитов, которое ис-

пользовали для одной аллотрансплантации, составляло 11 [7,5–20] миллионов.

За период с декабря 2010 года по декабрь 2014 года на базе хирургических отделений УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска девятнадцать аллотрансплантаций паратиреоцитов были выполнены 18 пациентам (женщины), показанием к которым во всех случаях был гипопаратиреоз после операций на щитовидной и паращитовидной железах по поводу рака щитовидной железы (13), болезни Грейвса (3), аутоиммунного тиреоидита Хашимото (1) и вторичного гиперпаратиреоза (1). Средний возраст реципиентов составил 52 [39–59] лет, в сыворотке крови которых регистрировались низкие показатели паратгормона и гипокальциемия. В шестнадцати случаях была произведена паратиреоидная аллотрансплантация в артериальное сосудистое русло, в двух – в плечелучевую мышцу, еще в одном – ре-аллотрансплантация под капсулу печени вследствие дисфункции клеточного аллогraftа через 14 месяцев после первичной внутриартериальной пересадки. До трансплантации все пациенты получали пероральную заместительную терапию, включающую 0,75 [0–1] мкг кальцитриола, 1600 [1200–2400] МЕ холекальциферола и 2000 [1500–3000] мг элементарного кальция в сутки. В трех случаях симптоматическая гипокальциемия требовала внутривенного введения, как минимум, 1 раз в неделю кальция хлорида или глюконата и в одном случае – ежедневного. Из сопутствующих заболеваний хронический гипотиреоз был выявлен у 17 (94%) реципиентов, артериальная гипертензия – 5 (29%), сахарный диабет 2 типа – 1 (6%), хроническая гастродуоденит – 1 (6%), хронический гломерулонефрит – 2 (11%), функционирующий почечный трансплантат – 1 (6%).

Исследование было выполнено в рамках государственного инновационного проекта «Разработать и внедрить метод хирургического лечения гипопаратиреоза», проведение которого было одобрено этическим комитетом УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска после получения информированного согласия реципиентов на проведение хирургического вмешательства.

В до и посттрансплантационном (1, 3, 6, 9, 12 месяцев) периодах производили забор образцов крови из кубитальной вены и определяли концентрацию сывороточных кальция и паратгормона. Критериями функционирования трансплантата считали повышение концентрации сывороточного кальция  $\geq 2$  ммоль/л, снижение потребности в кальций-содержащих лекарственных средствах, повышение уровня сывороточного паратгормона в сравнении с предтрансплантационными показателями. Критериями дисфункции трансплантата являлись очень низкие или неопределяемые уровни сывороточного паратгормона, сохранение или возобновление клинических симптомов заболевания и гипокальциемии на фоне возрастания потребности в кальций-содержащих лекарственных средствах до исходного уровня.

Качество жизни оценивали с помощью валидного опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), предназначенного для популяционного исследова-

ния желудочно-кишечных расстройств, которые могли встречаться у пациентов с гипопаратиреозом [5]. Показатели шкал опросника GSRS колебались от 1 до 7 (DS – диарейный синдром; IS – диспепсический синдром; CS – констипационный синдром (запор); AP – синдром абдоминальной боли; RS – рефлюксный синдром), более высокие значения соответствовали более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни. По сумме баллов анкеты вычислялся интегральный показатель (ИП) качества жизни. Согласно методике GSRS, у человека с отсутствием желудочно-кишечных расстройств ИП равен 15 баллам, максимальное снижение качества жизни соответствует 99 баллам. Используемый опросник не требовал непосредственного участия интервьюера или исследователя, поскольку являлся самооценочным и содержал несколько альтернативных вариантов ответов.

В исследовании использованы непараметрические методы статистического анализа. Полученные данные представлены в виде медианы и перцентилей (Ме [25–75]). Сравнение результатов исследования проводили с использованием теста Friedman, результаты считали статистически достоверными при  $P < 0,05$ . Оценка связи между показателями качества жизни и переменными (концентрация сывороточных паратгормона и общего кальция) осуществлялась путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Kendall ( $\tau_b$ ). Статистически значимой корреляция считалась при значении  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Несмотря на то, что до трансплантации все пациенты получали пероральную заместительную терапию кальций и витамин Д содержащими лекарственными средствами, удельный вес пациентов с гипопаратиреозом тяжелой и средней степени тяжести был очень высоким (табл. 1), что явилось дополнительным подтверждением недостаточной эффективности стандартного медикаментозного лечения. Перед трансплантацией у всех пациентов показатели сывороточного паратгормона и общего кальция находились в субнормальном диапазоне – 6,5 [4–20] пг/мл и 1,9 [1,7–2,3] ммоль/л соответственно, в то время как, наибольшая выраженность гастроинтестинальных симптомов отмечалась по шкалам IS и RS – 6 [4–11] и 5 [3–8] баллов соответственно. В меньшей степени пациентов беспокоили диарея, запор и боли в животе, однако, в совокупности указанные симптомы оказывали негативное влияние на ИП качества жизни, который составил 23 балла при норме 15 баллов.

**Таблица 1. Распределение реципиентов по степени тяжести гипопаратиреоза накануне паратиреоидной аллотрансплантации (n = 19)**

Степень тяжести гипопаратиреоза (уровень кальция, ммоль/л)			
Количество пациентов	легкая (1,82–2,08)	средняя (1,56–1,82)	тяжелая (1,3–1,56)
	8 (42,1%)	7 (36,8%)	4 (21,1%)

Повышение концентрации паратгормона до 11,8 [6,2–19,7] пг/мл и общего кальция в системном кровотоке до 2,0 [1,8–2,2] ммоль/л, наряду со снижением потребности в заместительной терапии (элемен-

тарный кальций – до 1060 [1000–2000] мг/сутки, кальцитриол – до 0,5 [0–0,75] мкг/сутки, холекальциферол – до 800 [800–1600] МЕ/сутки, свидетельствовали о функциональной активности аллогraftа. Медиана продолжительности функционирования паратиреоидного трансплантата составила 6 [2–7,5] месяцев, в то время как, у 13 (68,4%) пациентов клеточные аллотрансплантаты сохраняли свою эндокринную функцию более 3 месяцев (табл. 2). Дисфункция аллотрансплантата в разные сроки наблюдения потребовала возобновления пероральной заместительной терапии витамином Д и элементарным кальцием до первоначальных значений, но, в то же время, не явилась основанием для парентерального введения солевых растворов кальция.

**Таблица 2. Сроки функциональной активности паратиреоидных аллотрансплантатов (n = 19)**

Длительность функционирования аллотрансплантата (месяцев)			
Количество трансплантаций	0–2	3–6	> 6
	6 (31,6%)	7 (36,8%)	6 (31,6%)

**Таблица 3. GSRs показатели качества жизни у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом до и после паратиреоидной аллотрансплантации (n = 19)**

Период наблюдения	Баллы Me [25–75] Friedman Test P = 0,0005					
	DS	IS	CS	AP	RS	ИП
Нормальные значения	3	4	3	2	3	15
До операции	4 [3–5]	6 [4–11]	4 [3–10]	4 [2–7]	5 [3–8]	23 [15–41]
После пересадки:						
1 месяц	3 [3–6]	7 [5–10]	3 [3–11]	2 [2–6]	4 [3–7]	19 [14–40]
3 месяца	3 [3–4]	4 [4–7]	4 [3–8]	2 [2–7]	3 [3–5]	16 [15–31]
6 месяцев	3 [3–4]	6 [4,5–8]	3,5 [3–6,5]	2,5 [2–5,5]	4,5 [3–6,5]	19,5 [15,5–30,5]
9 месяцев	3 [3–7]	6 [5–10]	3 [3–6]	2 [2–5]	5 [3–6]	19 [16–34]
12 месяцев	3 [3–5]	5 [4–6]	4 [3–8]	2 [2–4]	3 [3–8]	17 [15–31]

Степень выраженности желудочно-кишечных расстройств не зависела уровня сыровоточного парагормона – статистически значимая, но слабая корреляция определялась только в отношении диарейного синдрома (табл. 4). В то же время, положительная динамика кальциемии оказывала достоверное влияние на купирование конституционного синдрома и абдоминальной боли. Взаимосвязи между показателями сыровоточного кальция и диарейным, диспепсическим и рефлюксным синдромами не было установлено.

**Таблица 4. Корреляционная зависимость GSRs показателей качества жизни и паратгормона/кальция у пациентов с гипопаратиреозом после паратиреоидной аллотрансплантации (n = 19)**

Переменная	Показатель GSRs					
	DS	IS	CS	AP	RS	ИП
Паратгормон $r_T$ P	0,16 0,05	0,11 0,16	0,04 0,95	0,1 0,19	0,05 0,57	0,46 1,92
Кальций $r_T$ P	0,02 0,83	0,03 0,64	–0,17 0,03	–0,25 0,002	–0,03 0,7	–0,4 2,20

Проведенное исследование позволило подтвердить наличие у пациентов с хроническим гипопаратиреозом целой «панели» желудочно-кишечных симптомов той или

Результаты, полученные при помощи опросника GSRs, свидетельствовали о снижении степени выраженности гастроинтестинальных симптомов у пациентов с гипопаратиреозом, перенесших паратиреоидную аллотрансплантацию, в течение всего периода наблюдения (Friedman test, P = 0,0005) (табл. 3). Нормальные значения по всем шкалам опросника GSRs были достигнуты через 1–3 месяца после пересадки, при этом даже через 12 месяцев после аллотрансплантации пациенты не приблизились по оценке своего здоровья (как интегрального показателя) к исходным дооперационным значениям. В течение наблюдаемого промежутка времени пациенты вели активный образ жизни, были социально значимы и полезны, ни разу не госпитализировались в стационар для лечения, хотя в последние годы перед проведением трансплантации госпитализировались с определенной периодичностью, составляющей не менее 1 раза в год.

иной степени выраженности. На фоне рутинной терапии кальций и витамин Д содержащими лекарственными средствами наиболее выраженными были диспепсический и рефлюксный синдромы, что не согласуется с данными других авторов, которые указывают на статорею, как преобладающий синдром при гипопаратиреозе [3, 4]. Снижение качества жизни по каждому из пяти изучаемых гастроинтестинальных синдромов было не столь значительным, однако, выявленная «панель» желудочно-кишечных расстройств у пациентов с гипопаратиреозом вносит свой вклад в снижение интегральных показателей физического и психического здоровья, что и было отражено в предыдущих работах [6, 7]. Наряду с этим, паратиреоидная аллотрансплантация позволила добиться положительной динамики в отношении всех пищеварительных нарушений, что, вероятно, было связано со стойкой нормализацией кальциевого гомеостаза, которая, в свою очередь, явилась результатом паратгормон-продуцирующей активности аллотрансплантата. Корреляционный анализ позволил обнаружить статистически значимую обратную взаимосвязь показателей кальциемии и степени выраженности запора и боли в животе.

В связи с вышеизложенным можно предположить, что снижение качества жизни у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, обусловленное желу-

дочно-кишечными расстройствами, непосредственно было связано с изменениями кальциевого гомеостаза, а не с фактическим дефицитом паратгормона. В то же время, стандартная заместительная терапия, в отличие от паратиреоидной аллотрансплантации, не приводила к столь длительной и стойкой нормокальциемии. Поэтому вполне логичное предположение N. Cusano et al. [8] о положительном влиянии заместительной терапии паратгормоном (1–84) на показатели физического и психологического благополучия пациентов с послеоперационным и аутоиммунным гипопаратиреозом, синдромом DiGeorge нашло свое подтверждение в проведенном исследовании, убедительной стороной которого явилось изучение на достаточной когорте пациентов терапевтической эффективности паратгормона, как естественного продукта секреторной активности аллогенных паратирицитов, а также применение апробированного международного опросника. Несмотря на медиану продолжительности функционирования аллотрансплантата 6 [2–7,5] месяцев, более высокие, по сравнению с исходными, показатели качества жизни сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, что могло быть следствием влияния других неизученных нами факторов.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом, получающие стандартную заместительную терапию, имеют не только сниженные показатели здоровья в целом, но и различные гастроинтестинальные симптомы, также оказывающие негативное влияние на качество их жизни. Аллотрансплантация клеток паратироидной железы является физиологически обоснованным методом лечения гипопаратиреоза и, наряду с восстановлением паратиреоидного и кальциевого

гомеостаза, позволяет улучшить качество жизни пациентов. Полученный положительный результат свидетельствует о необходимости проведения дальнейшей работы в лечении послеоперационного гипопаратиреоза с использованием аллогенных паратирицитов.

### Литература

1. *Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research* / J. P. Bilezikian [et al.] // *J. Bone Min. Res.* – 2011. – Vol. 26, № 10. – P. 2317–2337.
2. *Shoback, D. Hypoparathyroidism* / D. Shoback // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 391–403.
3. *Heubi, J. E. Hypocalcemia and steatorrhea – clues to etiology* / J. E. Heubi, J. C. Partin, W. K. Schubert // *Dig. Dis. Sci.* – 1983. – Vol. 28. – P. 124–128.
4. *Abboud, B. Digestive manifestations of parathyroid disorders* / B. Abboud, R. Daher, J. Boujaoude // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17 (36). – P. 4063–4066.
5. *Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOL-RAD) questionnaire in dyspepsia: A six-country study* / K. R. Kulich [et al.] // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2008. – Vol. 6. – P. 12.
6. *Качество жизни и фосфорно-кальциевый гомеостаз у пациентов с гипопаратиреозом, получающих стандартную терапию препаратами кальция и витамина D* / В. Я. Хрыщанович [и др.] // *Новости хирургии.* – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 40–49.
7. *Анализ качества жизни пациентов с гипопаратиреозом после паратиреоидной аллотрансплантации* / В. Я. Хрыщанович [и др.] // *Экстренная медицина.* – 2013. – № 4. – С. 48–56.
8. *The Effect of PTH(1–84) on Quality of Life in Hypoparathyroidism* / N. Cusano [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98 (6). – P. 2356–2361.