

ВЛИЯНИЕ ПАРАТИРЕОИДНОЙ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Исследование посвящено определению влияния паратиреоидной аллотрансплантации на основные параметры качества жизни у 19 реципиентов с гипопаратиреозом. Была изучена взаимосвязь между показателями качества жизни и концентрацией сывороточных паратгормона и кальция. Паратиреоидная аллотрансплантация приводила к улучшению качества жизни пациентов с гипопаратиреозом на протяжении 12-месячного периода наблюдения с наиболее высокими интегральными показателями физического и психологического здоровья соответственно через 9 и 6 месяцев после операции. Концентрация сывороточного кальция не оказывала достоверного влияния ни на один из показателей качества жизни.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, аллотрансплантация, качество жизни.

V. Y. Khryshchanovich

INFLUENCE OF PARATHYROID ALLOTRANSPLANTATION ON PARAMETERS OF LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH HYPOPARATHYROIDISM

The aim of the study was detected the influence of parathyroid allotransplantation on main life quality parameters in 19 recipients with hypoparathyroidism. The relationship between life quality parameters and serum parathyroid hormone and calcium levels was studied. Parathyroid allotransplantation improved life quality of patients with hypoparathyroidism during 12 months follow-up while general parameters of physical and mental health were highest through 9 and 6 month after procedure respectively. Serum calcium concentration didn't influence on any parameters of life quality.

Key words: hypoparathyroidism, allotransplantation, quality of life.

Традиционно в лечении целого ряда эндокринных заболеваний, обусловленных гормонодефицитом, применяется заместительная гормональная терапия. Например, в лечении болезни Аддисона используются глюкокортикостероидные препараты, гипотиреоза – левотироксин, овариальной недостаточности – эстроген и прогестерон. Значительные преимущества лекарственной терапии указанных заболеваний связаны с возможностью использования гормональных препаратов в таблетированных формах. В то же время, если заболевание обусловлено дефицитом гормона-полипептида, пероральная за-

местительная терапия невозможна вследствие разрушения его протеолитическими пищеварительными ферментами. Как правило, решением проблемы в подобных случаях является подкожное введение соответствующего гормона-полипептида (гормон роста, инсулин, 1-дезамино-β-D-аргинин вазопрессин) [1]. Однако, несмотря на то, что развитие гипопаратиреоза также связано с дефицитом полипептидного гормона (паратгормона), до настоящего времени заместительная терапия этого заболевания не получила широкого распространения [2]. Поэтому методом лечения указанной гормонопатии по-прежнему остается

использование экзогенно вводимых солей кальция и витамина Д, которые позволяют компенсировать течение гипопаратиреоза лишь у определенной части пациентов [1, 2].

Наряду с серьезными экономическими расходами, связанными с оказанием амбулаторной и стационарной лечебно-диагностической помощи, в последние годы активно изучается влияние гипопаратиреоза на снижение показателей качества жизни пациентов, что прямо или косвенно отражается на их трудоспособности, производительности труда и степени социальной реабилитации [1]. Известно, что нормализация фосфорно-кальциевого гомеостаза на фоне стандартного лечения очень редко сопровождается улучшением физического и психологического благополучия [3]. Вместе с тем, первые попытки восстановления нормальной секреции паратгормона при гипопаратиреозе путем паратиреоидной аллотрансплантации привели к значительному прогрессу в этом направлении [4, 5]. Однако эффективность подобных пересадок изучалась исключительно с позиции функциональной активности аллотрансплантата [4], а сообщения, касающиеся изучения влияния аллотрансплантации паратитовидной железы на качество жизни у пациентов с гипопаратиреозом в доступной литературе отсутствуют. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось определение влияния паратиреоидной аллотрансплантации на основные параметры качества жизни пациентов с гипопаратиреозом и установление зависимости этих параметров от показателей сывороточных паратгормона и кальция.

Материалы и методы

Для трансплантации были использованы 1–3 паратитовидные железы каждого из семнадцати доноров с диффузной гиперплазией, которые подвергали предтрансплантационной обработке с целью получения первичной культуры паратироцитов [6]. Всего было выполнено девятнадцать аллотрансплантаций паратироцитов, показанием к которым был гипопаратиреоз после операций на щитовидной и паратитовидной железах по поводу рака ($n = 13$), болезни Грейвса ($n = 3$), аутоиммунного тиреоидита Хашимото ($n = 1$) и вторичного гиперпаратиреоза ($n = 1$). Семи пациентам производили имплантацию макроинкапсулированного клеточного трансплантата ($\sim 6-9 \times 10^6$ клеток) в глубокую бедренную артерию, еще в 12 случаях осуществляли рентгенэндоваскулярную «доставку» суспензии паратироцитов ($\sim 6-40 \times 10^6$ клеток) в селезеночную артерию.

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 весьма высоким (таблица 1), что явилось дополнительным подтверждением недостаточной эффективности медикаментозного лечения. В трех случаях симптоматическая гипокальциемия требовала внутривенного введения, как минимум, 1 раз в неделю кальция хлорида или глюконата и в одном случае – ежедневного.

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

Степень тяжести гипопаратиреоза (уровень кальция, ммоль/л)		
легкая (1,82–2,08)	средняя (1,56–1,82)	тяжелая (1,3–1,56)
8 (42%)	7 (37%)	4 (21%)

Качество жизни пациентов оценивали с помощью двух валидных анкет-опросников: «SF-36 Health Status Survey v. 2TM» (SF-36) [7] и «New Assessment and Information Form to measure quality of life» (NAIF) [8].

Тридцать шесть пунктов опросника SF-36 были сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы варьировали между 0 и 100 баллами, где 100 представляло полное здоровье, а все шкалы формировали два интегральных показателя: психическое (MH) и физическое благополучие (PH).

Экспресс-методика NAIF оценивала пять параметров качества жизни: физическую мобильность (ФМ), эмоциональное состояние/сексуальную функцию (ЭС/СФ), социальную функцию (СоцФ), познавательную функцию/экономическое положение (ПФ/ЭП). По сумме баллов анкеты вычисляли интегральный показатель (ИП) качества жизни. Более высокий балл соответствовал лучшему состоянию здоровья. Для облегчения восприятия полученные показатели переводили в проценты. Согласно методике NAIF у человека с сохранными функциями, довольного всеми сторонами своей жизни, интегральный показатель качества жизни был равен 100% или приближался к этому уровню. Уровень показателей до 75% расценивался как незначительное снижение качества жизни, до 50% – как умеренное, до 25% – как значительное, менее 25% – как резко выраженное.

В исследовании использовали непараметрические методы статистического анализа. Полученные данные представлены в виде медианы и перцентилей (Me [25–75]). Оценка связи между показателями качества жизни и переменными (концентрация сывороточных паратгормона и кальция) осуществлялась путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Spearman (r_s). Статистически значимой корреляция считалась при значении $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты, полученные при помощи опросника SF-36, указали на постепенное повышение показателей качества жизни у пациентов с гипопаратиреозом, перенесших паратиреоидную аллотрансплантацию, в течение всего периода наблюдения. Даже через 12 месяцев после аллотрансплантации пациенты не приблизились по оценке своего здоровья (как интегрального показателя) к исходным значениям до пересадки. При этом наиболее высокие интегральные показатели физического и психологического здоровья были зафиксированы соответственно через 9 и 6 месяцев после операции (таблица 2). 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.

Таблица 2. **SF-36 показатели качества жизни у пациентов с гипопаратиреозом до и после паратиреоидной аллотрансплантации**

Период наблюдения	Баллы Ме [25–75]	
	Интегральный показатель:	
	Физическое здоровье (Friedman тест, P = 0,01)	Психологическое здоровье (Friedman тест, P = 0,22)
До пересадки	39,7 [36,6–45,7]	41,9 [33,8–53,6]
1 месяц	36,3 [30–43,5]	52,5 [41,4–63,5]
3 месяца	46,4 [37,9–50,6]	52,9 [44,1–57,2]
6 месяцев	48,7 [42,7–52,2]	53,7 [42,4–59,3]
9 месяцев	52,5 [47,8–54,9]	51,4 [48,2–56,2]
12 месяцев	49,2 [43,2–53,4]	54,7 [46–59,7]

Аналогичная положительная динамика после аллотрансплантации паратироцитов была зафиксирована по всем пяти параметрам качества жизни анкеты NAIF (таблица 3) с достоверными статистическими различиями по шкалам физическая подвижность (P = 0,06) и познавательная функция/экономическое положение (P = 0,02).

Таблица 3. **NAIF показатели качества жизни у пациентов с гипопаратиреозом до и после паратиреоидной аллотрансплантации**

Период наблюдения	Баллы Ме [25–75]				
	ФП (P = 0,06)	ЭС/СФ (P = 0,33)	СоцФ (P = 0,75)	ПФ/ЭП (P = 0,02)	ИП (P = 0,16)
До пересадки	23 [17,8–28,3]	24 [14–32,8]	26 [20–29,5]	27,5 [21,8–33,5]	93,5 [86–130,3]
1 месяц	27 [20,8–31,3]	33 [30–34,5]	28 [22,5–32,3]	32,5 [25,3–36,5]	121,5 [99,8–133]
3 месяца	32,5 [22,5–34,8]	31 [23–37,3]	26,5 [19,5–31,3]	27,5 [23,8–35,3]	124 [88,8–134,3]
6 месяцев	28 [23–32,3]	34 [26,8–36]	24,5 [20,5–31,5]	30,5 [26–37,5]	120,5 [97–134,3]
9 месяцев	29 [23,8–33,5]	35,5 [30–36,8]	26,5 [21,8–32,3]	36,5 [27,5–42]	131 [106,5–139]
12 месяцев	30 [23,8–33,5]	35 [28–36,5]	29,5 [23,3–32]	33,5 [27,5–39]	132 [105–135,8]

Показатели качества жизни находились в непосредственной зависимости от уровня сывороточного паратормона со статистически значимой корреляцией или близкой к таковой по всем параметрам анкет SF-36 (таблица 4) и NAIF (таблица 5). В то же время, показатели сывороточного кальция не оказывали достоверного влияния ни на один из показателей качества жизни.

Проведенное исследование является очевидным доказательством того, что пациенты, страдающие хроническим гипопаратиреозом и получающие стандартную терапию кальций- и витамин Д-содержащими лекарственными средствами, имеют значительно сниженные показатели качества жизни. Наряду с этим, паратиреоидная аллотрансплантация позволила добиться существенной положительной динамики по большинству показателей физического и психологического здоровья пациентов. Как было показано, нормализация кальциевого гомеостаза приводила к улучшению или купированию основных симптомов заболевания, но не оказывала достоверного влияния на качественные параметры жизни пациентов. В то же время, была отмечена статистически значимая прямая взаимосвязь паратормон-продуцирующей активности аллотрансплантата и показателей качества жизни. Похожие результаты были получены в исследовании N. Cusano et al. [9], в котором изучалось влияние терапии паратормоном (1–84) на качество жизни пациентов с послеоперационным и аутоиммунным гипопаратиреозом, синдромом DiGeorge. Положительный эффект заместительной терапии паратормоном отразился на всех показателях физического и, в большей степени, психологического благополучия пациентов, при этом авторы не обнаружили корреляционной зависимости качества жизни от целого ряда других факторов: возраста и пола, этиологии и длительности заболевания, уровня сывороточного кальция, количества принимаемых препаратов кальция и витамина Д₃.

Таблица 4. Корреляционная зависимость SF-36 показателей качества жизни и паратгормона/кальция у пациентов с гипопаратиреозом после паратиреоидной аллотрансплантации

Переменная	Показатель SF-36									
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PH	MH
Паратгормон										
r_s	0,15	0,44	0,28	0,46	0,35	0,49	0,35	0,39	0,29	0,44
P	0,35	<0,01	0,09	<0,01	0,03	<0,01	0,03	0,01	0,07	<0,01
Кальций										
r_s	0,11	0,18	0,27	0,07	0,01	0,04	0,14	0,09	0,18	0,12
P	0,54	0,32	0,14	0,7	0,76	0,84	0,46	0,62	0,31	0,52

Таблица 5. Корреляционная зависимость NAIF показателей качества жизни и паратгормона/кальция у пациентов с гипопаратиреозом после паратиреоидной аллотрансплантации

Переменная	Показатель NAIF				
	ФП	ЭС/СФ	СоцФ	ПФ/ЭП	ИП
Паратгормон					
r_s	0,46	0,3	0,34	0,54	0,45
P	<0,01	0,057	0,03	<0,0001	<0,01
Кальций					
r_s	0,15	0,15	0,18	0,15	0,19
P	0,4	0,41	0,3	0,39	0,27

В связи с вышеизложенным можно предположить, что снижение качества жизни у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом непосредственно связано с фактическим дефицитом паратгормона, а не с изменениями кальциевого гомеостаза. Более тонкие механизмы развития указанного феномена объясняются тем, что паратгормон селективно связывается с рецептором PTH-2, который расположен в некоторых областях головного мозга, ответственных за регуляцию страха и беспокойства [10], а также существованием гипоталамического нейропептида – церебро-специфического лиганда к рецептору PTH-2 [11]. Представляется вполне логичным предположение о влиянии паратгормона на центральную нервную систему, поскольку гипопаратиреоз являлся причиной нейрокогнитивных расстройств, а восполнение гормонодефицита путем паратиреоидной аллотрансплантации привело к достоверному улучшению познавательной функции ($P = 0,02$). Выдвинутое предположение подтверждается еще и тем, что психическое и физическое функционирование не зависело от нормализации показателей сывороточного кальция. Необходимо также обратить внимание на то, что ни один из проводимых ранее стандартных курсов лечения не принес столь длительного и стабильного результата.

Таким образом, паратиреоидная аллотрансплантация приводит к улучшению качества жизни пациентов с гипопаратиреозом на протяжении 12-месячного периода наблюдения с наиболее высокими SF-36 интегральными показателями физического (52,5 [47,8–54,9] баллов) и психологического (53,7 [42,4–59,3] баллов) здоровья соответственно через 9 и 6 месяцев после операции. Показатели качества жизни зависят от концентрации сывороточного паратгормона

со статистически значимой корреляцией по всем параметрам и интегральным показателям здоровья анкет NAIF ($r_s = 0,45$; $P < 0,01$) и SF-36 (физическое ($r_s = 0,29$; $P = 0,06$) и психологическое ($r_s = 0,44$; $P < 0,01$) благополучие). Концентрация сывороточного кальция не оказывает достоверного влияния ни на один из показателей качества жизни.

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. Winer, K. K. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism / K. K. Winer, J. A. Yanovski, G. B. Culter Jr. // J. Am. Med. Ass. – 1996. – Vol. 276. – P. 631–636.
3. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D / W. Arlt [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 146. – P. 215–222.
4. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results / I. Nawrot [et al.] // Transplantation. – 2007. – Vol. 83, № 6. – P. 734–740.
5. Allotransplantation of cultured human parathyroid cells: present status and perspectives / T. Tolloczko [et al.] // Transplant Proc. – 1997. – Vol. 29. – P. 998–1000.
6. Харламова, А. Н. Особенности длительного культивирования клеток паращитовидной железы человека / А. Н. Харламова, В. Я. Хрыщанович, С. И. Третьяк // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 106–109.
7. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware [et al.] // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1993.
8. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hy-

☆ Оригинальные научные публикации

Новые технологии в медицине

perthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology / M. P. Vanderpump [et al.] // British Medical Journal. – 1996. – Vol. 313. – P. 539–544.

9. *The effect of PTH (1–84) on quality of life in hypoparathyroidism* / N. E. Cusano [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98 (6). – P. 2356–2361.

10. *Usdin, T. B.* Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor / T. B. Usdin, C. Gruber, T. I. Bonner // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 15455–15458.

11. *TIP39: a new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus* / T. B. Usdin [et al.] // Nature Neuroscience. – 1999. – Vol. 2. – P. 941–943.

Поступила 26.03.2018 г.