

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

СИМАКИНА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА

**РОЛЬ ОСНОВНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ГИПОПАРАТИРЕОЗА ПОСЛЕ ТИРЕОДЭКТОМИИ И ВЫБОР
ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.02 –Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Кузнецов Н.С.

Москва 2015

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4-9
Глава 1. Обзор литературы.....	10-26
1.1. Введение.....	10-11
1.2. Эпидемиология послеоперационного гипопаратиреоза.....	11-13
1.3. Диагностика послеоперационного гипопаратиреоза.....	13-15
1.4. Прединдикторы развития послеоперационного гипопаратиреоза.....	15-21
1.5. Лечение гипопаратиреоза в послеоперационном периоде.....	22-26
Глава 2. Материалы и методы.....	27-32
2.1. Клиническая характеристика больных.....	27-31
2.2. Методы исследования.....	31-32
2.7. Статистический анализ.....	32
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	33-84
3.1. Сравнительная оценка до- и послеоперационных предикторов гипокальциемии у больных с многоузловым нетоксическим зобом.....	33-47
3.2. Сравнительная оценка до- и послеоперационных предикторов гипокальциемии у пациентов с диффузным токсическим зобом.....	47-62
3.3 Сравнительная оценка до- и послеоперационных предикторов гипокальциемии у больных раком щитовидной железы.....	62-75
3.4 Сравнение эффективности схем коррекции гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после тиреоидэктомии.....	76-85
Глава 4. Обсуждение результатов исследования.....	86-95
Выводы.....	96
Практические рекомендации.....	97
Список литературы.....	98-108

Список сокращений:

25(OH)D – 25(OH)витамин D

Са общ. – кальций общий

Са иониз. – кальций ионизированный

H – Критерий Крускала-Уоллиса

U – Критерий Манна-Уитни

БГ- Болезнь Грейвса

ДТЗ – Диффузный токсический зоб

ИФА – Иммуноферментный анализ

Карбонат Са – карбонат кальция

МУЗ – Многоузловой зоб нетоксический

МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография

ОЩЖ – Околощитовидные железы

ПРЩЖ – Папиллярный рак щитовидной железы

ПТГ- Паратиреоидный гормон

РЩЖ – Рак щитовидной железы

ТАБ - Тонкоигольная аспирационная биопсия

ТЭ - Тиреоидэктомия

ЦЛАЭ - Центральная лимфаденэктомия

ЩЖ- Щитовидная железа

УЗИ – Ультразвуковое исследование

Введение

Актуальность исследования

Болезни щитовидной железы относятся к числу весьма распространенных и занимают второе место в структуре заболеваний эндокринной системы после сахарного диабета. Более того, в последние десятилетия ряд исследований свидетельствуют о росте заболеваемости различными формами зоба, а также раком щитовидной железы (Герасимов Г.А. и соавт., 1999; Романчишен А.Ф., 2009). Широкое распространение заболеваний щитовидной железы придает проблеме их диагностики и лечения особую актуальность (Багателия З.А., 2003; Кольц А.Д., 2003; Комиссаренко И. В. с соавт., 2003; Tuttle R.M., Becker D., 2000).

Основным методом лечения большинства заболеваний щитовидной железы до настоящего времени остается хирургический (Mishra A. et al., 2001; Dener C., 2002; Testini M. et al., 2004). Однако, несмотря на широкое распространение данного метода, и детальную разработку методики операций на щитовидной железе, серьезной проблемой остаются послеоперационные осложнения, такие как парез возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоз (Kaplan E.L. et al., 2000). Их частота довольно высока, что обусловлено техническими сложностями выполнения вмешательства ввиду тесных взаимоотношений щитовидной железы с жизненно важными анатомическими структурами, различными вариантами их топографического расположения; рубцовым процессом при рецидиве в зоне операции (Ветшев П.С. с соавт., 2001; Bellantone R. et al., 2002). Следует отметить, что с ростом распространенности патологии щитовидной железы в последние годы возрастает и количество операций, что, в свою очередь, приводит к увеличению послеоперационных осложнений.

Одним из наиболее частых специфических осложнений после операций на щитовидной железе является послеоперационный гипопаратиреоз, который занимает особое место ввиду тяжести проявления и сложности профилактики (Ветшев П.С. с соавт., 2001; Chan F.K. et al., 2003). Как правило, он обусловлен

травмой или удалением околощитовидных желез, нарушением их кровоснабжения, а также развитием фиброза в месте операции в отдаленных сроках (Rosato L. et al., 2004; Романчишен А.Ф., 2009).

Нарушение функции одной или нескольких ОЩЖ приводит к снижению секреции паратгормона и развитию гипокальциемии (Романчишен А.Ф., 2010; Bilezikian J, 2011).

Различают транзиторный и стойкий (6 месяцев и более после операции) послеоперационный гипопаратиреоз. Очень важно отметить, что далеко не все авторы, изучавшие послеоперационный гипопаратиреоз четко дифференцируют транзиторный и стойкий гипопаратиреоз, т.е. по сути, не всегда до конца отслеживают катамнез гипопаратиреоза, развившегося в ближайшие сроки после операции. Транзиторный гипопаратиреоз встречается существенно чаще, по разным данным, в 0,9–68% случаев, чем стойкий 5-10% (Asari R., 2008; Thomusch O., 2003; Зенкова А.В., 2010).

Очевидно, что частота стойкого гипопаратиреоза будет более высокой после тиреоидэктомии, чем при субтотальных резекциях или гемитиреоидэктомиях (Trupka A., Siene W., 2002). Однако достоверная зависимость между характером патологии щитовидной железы и частотой послеоперационной гипокальциемии до сих пор не установлена. Большинство авторов считает, что у больных диффузным токсическим зобом, рецидивным зобом и раком щитовидной железы риск гипопаратиреоза выше в связи с травматичностью и обширностью хирургического вмешательства (Thomusch O. et al., 2000; Diklic A. et al., 2005; Palestini N. et al., 2005; Chiang F.Y. et al., 2006; Serpell J.W. et al., 2007). Также считается, что тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией чаще приводит к развитию постоянного гипопаратиреоза по сравнению с тиреоидэктомией или субтотальной резекцией щитовидной железы (Di Fabio F. et al., 2006; Osmolski A. et al., 2006). Между тем, авторы других исследований зависимости между уровнем кальция в послеоперационном периоде и объемом операции на щитовидной железе не выявили (Pisanu A. et al. 2005).

Возникают проблемы и в диагностике послеоперационного гипопаратиреоза. На первый взгляд она несложна и включает оценку помимо клинических проявлений, определение уровня кальция крови (общего или ионизированного) и паратгормона. Однако по данным ряда авторов, клиническая картина не всегда соответствует тяжести гипопаратиреоза, что требует дифференцированного подхода к данной группе больных (Bentrem D.J. et al., 2001; Abboud B. et al., 2002; Luu Q. et al., 2002). Отсутствует и единое мнение о том, через какое время необходимо определять уровни кальция и паратгормона в сыворотке крови. Вызывает дискуссии и целесообразность проведения профилактики гипокальциемии и гипопаратиреоза у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на щитовидной железе (Soon P.S. et al., 2005; Di Fabio F. et al., 2006).

До настоящего времени не разработаны рекомендации, касающиеся лечения послеоперационного гипопаратиреоза. В современной литературе описаны различные способы лечения данного осложнения, начиная с консервативных методов и заканчивая хирургическими, однако наиболее оптимальная схема лечения не определена. Ряд авторов предлагают назначать с этой целью препараты кальция, производные витамина D или их комбинации (Bellantone R. et al., 2002; Рожинская Л.Я., 2008). Тем не менее, по данным С.И. Третьяка и соавт. (2007), заместительная медикаментозная терапия гипопаратиреоза более чем у половины обследованных больных не принесла положительного клинικο-лабораторного эффекта. Кроме того, не следует забывать о возможных осложнениях и побочных эффектах лечения гипопаратиреоза в виде полиорганного кальциноза, катаракты, расстройств желудочно-кишечного тракта, а также передозировки витамина D, с последующей интоксикацией и гиперкальциемией.

Следовательно, несмотря на значительные успехи в развитии хирургического лечения заболеваний ЩЖ, в настоящее время так и остаются актуальными и, пока, нерешенными вопросы интраоперационной профилактики и коррекции послеоперационного гипопартиреоза. Необходима разработка четких

рекомендаций для подбора оптимальных схем коррекции послеоперационной гипокальциемии. В этой связи проведенное исследование представляется весьма актуальным и значимым.

Цель исследования

Разработать дифференцированную схему лечения послеоперационного гипопаратиреоза на основании выявленных предикторов.

Задачи исследования

1. Выявить частоту гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после тиреоидэктомии при различных заболеваниях щитовидной железы
2. Изучить основные показатели, определяющие развитие гипокальциемии после тиреоидэктомии по поводу различных заболеваний щитовидной железы (диффузный токсический зоб, папиллярный рак щитовидной железы, многоузловой эутиреоидный зоб).
3. Выявить взаимосвязь частоты и тяжести гипокальциемии после тиреоидэктомии при различной тиреоидной патологии
4. Оценить состояние кальциевого обмена в послеоперационном периоде в зависимости от различных факторов.
5. Определить оптимальную терапию гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после тиреоидэктомии при различных заболеваниях щитовидной железы.

Научная новизна

Впервые в России на выборке 350 больных изучена частота стойкого и транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии при различной патологии щитовидной железы. Изучены и выявлены предикторы этого осложнения, оценена оптимальная схема терапии послеоперационной гипокальциемии. Показано, что основными предикторами гипокальциемии после тиреоидэктомии являются дооперационный дефицит 25(OH)D (20 нг/мл и ниже), уровень паратиреоидного гормона в 1-й час и через 24 часа после операции ниже 10 пг/мл. Установлено, что более быстрое восстановление уровня ПТГ после тиреоидэктомии наблюдалось среди пациентов, которые получали

комбинированную терапию по поводу гипокальциемии: препараты кальция в сочетании с альфакальцидолом.

Практическая значимость

В результате проведенной работы показана значимость исследования предикторов послеоперационного гипопаратиреоза, что позволяет своевременно проводить лечение и уменьшить частоту развития симптоматической гипокальциемии.

Разработан алгоритм ведения пациентов с гипокальциемией после тиреоидэктомии в раннем и позднем послеоперационном периоде в зависимости от нозологической формы патологии щитовидной железы.

Положения, выносимые на защиту

1. Тиреоидэктомия у пациентов с диффузным токсическим зобом сопровождается более выраженным транзиторным гипопаратиреозом по сравнению с аналогичной операцией у больных многоузловым эутиреоидным зобом.
2. Послеоперационный гипопаратиреоз чаще развивается после тиреоидэктомии у больных раком щитовидной железы по сравнению с больными диффузным токсическим и многоузловым эутиреоидным зобом.
3. У больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с центральной лимфаденэктомией гипопаратиреоз развивается чаще, чем после изолированной тиреоидэктомии.
4. Надежными прогностическими факторами развития послеоперационной гипокальциемии является предоперационный уровень 25(ОН)D ниже 20 нг/мл, уровень паратгормона в 1-й час и первые сутки после операции ниже 10 пг/мл.
5. Совместное применение препаратов кальция и аналогов активного метаболита витамина D у больных патологией щитовидной железы в послеоперационном периоде приводит к эффективной и стойкой нормализации фосфорно-кальциевого обмена.

Апробация работы и публикации

Основные положения работы доложены и обсуждены на межотделенческой научной конференции в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ 11 марта 2015 года (протокол №2)

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 в журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации. Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

Личное участие диссертанта в получении научных результатов, изложенных в работе

Отбор больных для исследования по критериям включения и исключения, обследование пациентов и набор первичного клинического материала, разработка и заполнение регистрационных карт пациентов, а также формирования базы данных, их статистическая обработка, обобщение и анализ производились лично автором на всех этапах диссертационного исследования. Изданные научные работы, в том числе написанные в соавторстве, представляют результат преимущественно личного научного вклада диссертанта.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах печатного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложение результатов собственных исследований, обсуждение результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (10 отечественных и 92 зарубежных источника). Диссертация написана на русском языке, содержит 26 таблиц, 40 рисунков.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ), среди всей патологии эндокринной системы, занимают второе место после сахарного диабета, поражая в некоторых регионах более четверти населения. С ростом заболеваемости различными формами патологии ЩЖ растет число операций, в том числе и в непрофильных стационарах, что ведет к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Одним из специфических осложнений операций на ЩЖ является гипопаратиреоз [6].

Гипопаратиреоз – недостаточность функции околощитовидных желез (ОЩЖ), характеризуется снижением уровня паратгормона (ПТГ) в крови с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии. Наиболее часто встречается послеоперационный гипопаратиреоз [71, 80].

Хроническая недостаточность ОЩЖ является одной из важнейших проблем клинической эндокринологии [33]. Снижение уровня кальция в крови у больных, оперированных по поводу заболеваний ЩЖ, нередко обусловлено повреждением или удалением ОЩЖ в ходе хирургического вмешательства, а также кровоизлиянием в них или развитием фиброзных процессов в месте операции в отдаленные сроки [3, 22]. Кроме того, радикальное хирургическое вмешательство и технические трудности, такие как выраженная васкуляризация зоба (в том числе в случае ДТЗ) или необходимость билатерального лигирования нижней щитовидной артерии во время тиреоидэктомии, повышают риск возникновения послеоперационного гипопаратиреоза [51]. Методические подходы и арсенал терапевтических средств далеко не всегда способны обеспечить поддержание стабильного гомеостаза у больных с гипопаратиреозом, а также вызывают ряд побочных эффектов и осложнений (полиорганный кальциноз, катаракта, тетания, заболевания желудочно-кишечного тракта) [9, 11, 15, 16].

Транзиторный и стойкий гипопаратиреоз может приводить к возникновению различных осложнений у пациентов после тиреоидэктомии [29].

Подход к лечению послеоперационного гипопаратиреоза основывается на выявлении пациентов из группы высокого риска еще на дооперационном этапе. Необходимо планирование операции в соответствии с этим риском с использованием таких технологий, как аутотрансплантация и криоконсервация ОЩЖ для предотвращения, а в дальнейшем и лечения гипопаратиреоза. Выявление ранних предикторов гипопаратиреоза позволяет осуществить правильный подход к лечению, а также продолженное амбулаторное наблюдение больного со стойким гипопаратиреозом. Такой подход позволяет предотвратить заболевания, связанные с гипопаратиреозом, и осложнения, ассоциированные с длительной терапией [5, 51].

1.2 Эпидемиология послеоперационного гипопаратиреоза

Если временное снижение функции ОЩЖ чаще развивается после операции по поводу ДТЗ, то стойкий гипопаратиреоз чаще является осложнением тотальной тиреоидэктомии, проведенной по поводу рака ЩЖ. С другой стороны, отмечено, что независимо от нозологии если во время операции лигировано много сосудов, то частота и степень выраженности гипопаратиреоза увеличиваются [67]. При содержании общего кальция в сыворотке крови 2–2,2 ммоль/л гипокальциемия протекает бессимптомно, при более низких значениях этого показателя возникает клиническая картина в виде повышения нервно-мышечной возбудимости [1].

Частота возникновения послеоперационного гипопаратиреоза весьма отличается в различных центрах, а также в зависимости от проводимой операции и опыта хирурга. В медицинских центрах, специализирующихся в эндокринной хирургии, выявляют от 1 до 7,5% случаев стойкого гипопаратиреоза после тиреоидэктомии [67, 93, 101]. В то же время, по оценкам разных авторов, риск развития гипопаратиреоза после операции на ЩЖ составляет от 5 до 10% [82, 28, 98].

Очень важно отметить, что далеко не все авторы, изучавшие послеоперационный гипопаратиреоз, четко дифференцируют транзиторный и стойкий гипопаратиреоз, т.е. по сути не всегда до донца отслеживают катамнез

гипопаратиреоза, развившегося в ближайшие сроки после операции. Транзиторный гипопаратиреоз встречается существенно чаще, в 0,9–68% случаев [39, 88]. В исследовании L.P. Bron и соавт. [26] с участием 834 пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии, данный показатель составил 14,4%, а в пятилетнем исследовании L.Rosato и соавт. [82] с участием 14934 больных, подвергшихся тиреоидэктомии, частота возникновения транзиторного гипопаратиреоза составила 14%. Дисфункция ОЩЖ вследствие оперативного вмешательства на структурах шеи, как правило, возникает в течение нескольких дней и недель и даже лет после операции. Послеоперационный гипопаратиреоз с большей вероятностью возникает у пациентов, которые перенесли несколько операций на области шеи и/или в случаях, когда производится тиреоидэктомия в сочетании с центральной лимфаденэктомией. На примере операций по поводу ДТЗ было показано, что у таких больных также повышается риск возникновения транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза [24].

В исследовании G.Sogutlu и соавт. [91] с участием 88 пациентов, которым выполнили тиреоидэктомию, соотношение транзиторного и стойкого гипопаратиреоза составило 26,1 и 3,4% соответственно.

При этом обращается внимание на то, что частота возникновения транзиторного и стойкого гипопаратиреоза была выше в случае проведения тотальной тиреоидэктомии по поводу рака ЩЖ. В исследовании R. Bergamaschi и соавт. [21] также было показано, что шейная лимфодиссекция и тотальная тиреоидэктомия являются факторами риска развития стойкого гипопаратиреоза. Другие исследования также подтверждают тот факт, что стойкий гипопаратиреоз немного чаще встречается после операций по поводу зоба больших размеров и рака ЩЖ в случае выполнении тиреоидэктомии [10, 12, 25, 68, 86].

В исследовании P. Tredici и соавт. [94] послеоперационный гипопаратиреоз развился у 50% пациентов, при этом большая часть случаев гипопаратиреоза была зафиксирована на 2-й день после операции. На данный момент известно, что гипокальциемия наиболее часто развивается в пределах 24–48 ч после операции [43]. Также было показано, что послеоперационный гипопаратиреоз в

большинстве случаев протекает бессимптомно и выявляется только при скрининговом определении уровня кальция у всех пациентов в послеоперационном периоде [94].

Механизм развития послеоперационного гипопаратиреоза в течение нескольких лет после операции не вполне понятен. Вероятно, это связано с ухудшением кровоснабжения измененной ОЩЖ [24]. По данным ряда исследований, объем кровотока в ОЩЖ к моменту окончания операции на ЩЖ составляет лишь 30% от исходного [2, 59].

В исследовании О.С. Попова и соавт. [4] было показано, что группу риска развития послеоперационного гипопаратиреоза составляют пациенты с ДТЗ и зобом большого размера, а также пациенты с большим размером многоузлового зоба в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. При этом, поскольку явлений послеоперационного гипопаратиреоза не отмечено у пациентов с узловым зобом, аденомами и кистами ЩЖ, авторы связывают это с меньшим объемом операции.

В патогенезе гипокальциемии играют роль множество факторов, таких как гемодилюция, синдром “голодных костей” и др. [98]. В исследовании N. Bhattacharyya и M. Frild [23] было показано, что молодой возраст статистически значимо коррелирует с вероятностью развития гипокальциемии, в то время как большинство других авторов, наоборот, считают, что пожилой возраст ассоциирован с высоким риском послеоперационного гипопаратиреоза [63]. Однако в исследовании Y.Erbil и соавт. было показано, что возраст существенно не влияет на вероятность возникновения послеоперационного гипопаратиреоза. Некоторые авторы считают, что дефицит витамина Д и снижение костного резерва кальция могут играть роль в развитии транзиторной гипокальциемии [35, 64].

1.3 Диагностика послеоперационного гипопаратиреоза

Основными проявлениями гипопаратиреоза являются гипокальциемия и, как правило, гиперфосфатемия (однако зачастую уровень фосфора сохраняется в пределах нормальных значений) [14, 52, 70]. Также снижен уровень ПТГ и снижается экскреция кальция с мочой [85].

Диагностика послеоперационного гипопаратиреоза состоит в определении в сыворотке крови концентрации кальция (в идеале ионизированного), фосфора, ПТГ, а, при необходимости, альбумина, магния, 25(ОН)D. Гипокальциемия в сочетании с низким или непропорционально нормальным уровнем ПТГ и повышенным уровнем фосфора позволяет предполагать наличие гипопаратиреоза, в то время как повышение уровня ПТГ может свидетельствовать о синдроме “голодных костей”, хронической болезни почек, резистентности к ПТГ и/или дефиците 25(ОН)D или резистентности к нему. Уровень сывороточного магния определяют для исключения у пациента гипомагниемии, которая обуславливает снижение секреции ПТГ и приводит к резистентности к ПТГ [102]. Не стоит забывать о том, что необходимо производить перерасчет уровня общего сывороточного кальция у пациентов с гипоальбуминемией [49].

Диагноз стойкого гипопаратиреоза устанавливается при сохранении признаков гипофункции ОЩЖ в течение как минимум 6 мес после операции [62]. У пациентов с транзиторным послеоперационным гипопаратиреозом восстановление функции ОЩЖ происходит в период от нескольких недель до нескольких месяцев после оперативного вмешательства. Некоторые пациенты с гипопаратиреозом в начальный период не ощущают никаких признаков заболевания, а характерные изменения показателей биохимического анализа крови обнаруживаются лишь при рутинном определении уровня кальция в послеоперационном периоде [51].

У пациентов с симптоматической гипокальциемией может наблюдаться как незначительная неврологическая симптоматика, выражающаяся онемением конечностей, парестезиями и/или карпопедальным спазмом, так и выраженные изменения со стороны нервной системы, такие как помрачение сознания, делирий и/или эпилептический припадок. Ларингоспазм и бронхоспазм, которые могут привести к развитию дыхательной недостаточности, также могут быть результатом гипокальциемии [7, 41]. Клинически следует оценивать симптомы Хвостека и Труссо. Симптом Хвостека – сокращение лицевых мышц, вызываемое перкуссией над лицевым нервом ниже скуловой кости, причем во время

обследования рот пациента должен быть приоткрыт. Следует отметить, что минимально выраженный симптом Хвостека встречается у 10–25% здоровых людей и отсутствует у 30% пациентов с гипокальциемией. Симптом Труссо – флексия в лучезапястном суставе, пястно-фаланговых суставах, гиперэкстензия межфаланговых суставов, флексия I пальца после наложения манжеты и поддержания в ней давления на 20 мм рт. ст. выше систолического в течение 3 мин [8].

1.4 Предикторы развития послеоперационного гипопаратиреоза

В настоящее время большое внимание уделяется выявлению предикторов послеоперационного гипопаратиреоза, что позволит значительно сократить частоту развития его осложнений [19, 56, 76, 77]. В исследовании С. Моог и соавт. [65] проводилось изучение уровня сывороточного кальция в послеоперационный период (первые 12 ч) у пациентов, которым выполнили операции на ЩЖ или ОЩЖ по поводу различных заболеваний. Авторы делают вывод о том, что раннее определение уровня кальция можно использовать в качестве прогностического критерия развития в дальнейшем послеоперационной гипокальциемии.

Q. Луи и соавт. [61] изучали возможность прогнозирования развития послеоперационной гипокальциемии посредством предоперационной и ранней послеоперационной (через 2 и 8 ч) оценки уровня ионизированного кальция. В исследовании участвовало 79 пациентов, подвергшихся операции на ЩЖ (56 больных) и ОЩЖ (23 больных). Среди пациентов, оперированных по поводу заболевания ЩЖ, не было достоверных различий по уровню предоперационного ионизированного кальция с дальнейшим гипопаратиреозом или без него. В то же время у лиц, оперированных по поводу заболеваний ОЩЖ, напротив, наблюдалась такая зависимость как через 2 ч, так и через 8 ч после операции. При этом ни у одного больного с развившейся гипокальциемией после операции на ОЩЖ в дальнейшем не наблюдалось быстрого восстановления уровня кальция.

М. Husein и соавт. [47] также показали возможность прогнозирования развития гипокальциемии у пациентов после тиреоидэктомии по уровню сывороточного кальция. В исследовании участвовало 68 пациентов, которым выполнили тотальную тиреоидэктомию. Уровень кальция измеряли через 6, 12 и 20 ч после операции и впоследствии дважды в день. Степень изменения уровня кальция оценивали по разнице между результатами измерений через 6 и 12 ч. Мультифакторный регрессионный анализ позволил сравнить степень изменения уровня кальция в промежутки времени от 6 до 12 ч и соотношение пациентов с нормокальциемией. Изменение уровня ионизированного кальция в пределах $\pm 0,02$ соответствовало вероятности 97% сохранения нормокальциемии. Таким образом, авторы делают вывод, что уровень кальция через 6 и 12 ч после тиреоидэктомии может служить ценным прогностическим критерием нарушений обмена кальция.

Несмотря на то, что определение уровня кальция в сыворотке крови у пациентов после тиреоидэктомии является малозатратным методом ранней диагностики послеоперационного гипопаратиреоза, в настоящее время все больше внимания уделяется такому предиктору, как уровень ПТГ [38, 42, 60, 66, 100]. T.G. Adam и соавт. [13] в исследовании с участием 69 пациентов после тиреоидэктомии сравнили роль измерения уровня кальция и ПТГ после операции как предикторов развития гипокальциемии. В зависимости от уровня послеоперационного кальция пациенты были распределены на 2 группы: у 11 (16%) пациентов развилась транзиторная гипокальциемия и у 58 (84%) сохранялась нормокальциемия. Авторы работы попытались найти взаимосвязь между ранним послеоперационным (менее 60 мин) уровнем ПТГ и кальция (через 6 и 18 ч). Анализ полученных данных показал, что гипокальциемия ассоциирована со снижением уровня ПТГ после операции менее чем до 14 пг/мл и отрицательным наклоном кривой изменения уровня кальция между 6 и 18 ч. Авторы делают заключение, что измерение уровня ПТГ является наиболее экономически выгодным скрининговым тестом для прогнозирования гипокальциемии, однако больше специфичности можно добиться путем совместного определения уровня ПТГ и кальция через 6 ч после операции.

Целесообразность использования нескольких предикторов для оценки риска развития гипопаратиреоза показана в исследовании R. Promberger и соавт. [75]. В их работе послеоперационный уровень ПТГ не коррелировал с уровнем кальция. Было показано, что даже если уровень ПТГ находится в пределах нормальных значений, данной концентрации может быть недостаточно для поддержания нормального уровня кальция.

R. Asari и соавт. [18] обследовали 170 пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии при различных заболеваниях. Послеоперационный гипопаратиреоз определяли, как зафиксированное снижение общего кальция в послеоперационный период менее чем 1,9 ммоль/л независимо от наличия или отсутствия симптомов, или при уровне кальция от 1,9 до 2,1 ммоль/л в сочетании с симптоматикой гипокальциемии в течение 2 дней после операции. Исследование показало, что уровень ПТГ 15 пг/мл и менее или уровень послеоперационного кальция 1,9 ммоль/л и ниже в течение 2 дней после операции повышает риск развития послеоперационного гипопаратиреоза. M.L. Richards и соавт. [78] сравнивали эффективность контроля уровня ПТГ во время и после операции. Анализ полученных данных показал, что интраоперационная оценка уровня ПТГ позволяет прогнозировать развитие послеоперационного гипопаратиреоза и предотвратить его клинические проявления.

S. Chindavijak [31] также изучал прогностическую роль интраоперационного определения уровня ПТГ. В исследовании участвовали 30 пациентов, у которых определяли уровень ПТГ до и через 20 мин после тиреоидэктомии, уровень кальция измеряли через 24 и 72 ч после операции. Анализ полученных данных показал статистически значимое снижение уровня ПТГ интраоперационно у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом по сравнению с таковым у пациентов со стойкой нормокальциемией. Чувствительность, специфичность и точность метода составили 85, 80 и 83,3% соответственно, при этом авторы отмечают, что достаточно однократного исследования уровня ПТГ, благодаря чему значительно снижаются расходы на раннюю диагностику гипопаратиреоза.

По данным T.S. Wang и соавт. [95], послеоперационный уровень ПТГ более точно, чем уровень кальция, позволяет прогнозировать развитие гипопаратиреоза и необходимость применения терапии альфакальцидолом. Уровень ПТГ 15 пг/мл и выше позволяет без особого риска рано выписывать пациентов на амбулаторное наблюдение без назначения препаратов аналогов активного метаболита витамина D.

В исследовании M.Proczko-Markuszevska и соавт. [74] с участием 100 больных, которым провели тиреоидэктомию, определяли уровень сывороточного кальция и ПТГ за 24 ч до и через 1 и 24 ч после операции. Выявлена высокая корреляция между уровнем ПТГ через 1 ч после операции и значениями сывороточного кальция через 24 ч после тиреоидэктомии. Важно, что уровень кальция через 1 и 24 ч достоверно не отличался у пациентов, у которых в дальнейшем зафиксировали гипокальциемию или нормокальциемию. Таким образом, сделан вывод о том, что ранняя послеоперационная оценка уровня ПТГ может помочь в выявлении пациентов с высоким риском развития гипокальциемии [81].

По данным M.Kaga и соавт. [50], измерение уровня ПТГ через 10 мин после операции сразу позволяет прогнозировать развитие гипокальциемии в будущем у пациента после тиреоидэктомии. Уменьшение концентрации ПТГ более чем на 30% от исходного (дооперационного) уровня с чувствительностью 92,3% и специфичностью 92,6% указывает на развитие послеоперационной гипокальциемии. Сходные данные представили и другие авторы, в исследованиях которых частота развития гипокальциемии имела наибольшую корреляцию с уровнем ПТГ через 10 мин после операции [79].

Несмотря на то, что метод раннего выявления гипопаратиреоза путем измерения концентрации ПТГ и уровня кальция зарекомендовал себя как надежный прогностический тест, A.H. Sam и соавт. [83] показали, что у пациентов с дефицитом витамина D после тиреоидэктомии уровень ПТГ не всегда соответствует истинному положению дел. Дело в том, что зачастую у пациентов, которым выполняют тиреоидэктомию, на дооперационном этапе уже имеется

дефицит витамина D, что приводит к повышению уровня ПТГ. В связи с этим после операции концентрация ПТГ у таких больных снижается медленнее, чем обычно. Авторы подчеркивают необходимость учета дооперационного уровня витамина D, создание специальных корреляционных шкал по взаимосвязи уровня витамина D и послеоперационного ПТГ, а также измерения не абсолютных величин ПТГ, а его разницу между до и послеоперационным периодом.

В исследовании J.Kirkby-Bott и соавт. [54] с участием 166 пациентов, перенесших тиреоидэктомию, проводилась оценка дооперационного уровня 25(ОН)D и его корреляции со значениями кальция. Гипокальциемию определяли, как уровень кальция ниже 2 ммоль/л (8 мг/дл). Анализ полученных данных показал, что в группе лиц, у которых исходный уровень 25(ОН)D был ниже 25 нмоль/л, значительно чаще встречалась послеоперационная гипокальциемия, чем в группе пациентов с уровнем 25(ОН)D выше 50 нмоль/л (32 против 13%). При этом у пациентов с низким уровнем 25(ОН)D длительность госпитализации была больше. В более ранних работах авторы продемонстрировали, что недостаток 25(ОН)D приводит к гипертрофии ОЩЖ, что, во-первых, способствует более частому травматизму ОЩЖ и, во-вторых, компенсирует недостаток витамина D, делая, таким образом, пациентов более подверженными развитию гипокальциемии после тиреоидэктомии [53]. Таким образом, авторы делают вывод о том, что уровень витамина D до операции влияет на длительность пребывания пациента в клинике, а также позволяет прогнозировать развитие послеоперационной гипокальциемии.

A. Jacques и соавт. [48] предположили, что дооперационный уровень 25(ОН)D влияет на уровень кальция в послеоперационном периоде после тиреоидэктомии. В исследовании участвовало 78 пациентов, которые были распределены на 3 группы в зависимости от уровня кальция в ранний послеоперационный период. Анализ полученных данных показал, что выраженный недостаток витамина D [25(ОН)D менее 10 нг/мл] наблюдался у пациентов с гипокальциемией (1,8–2,1 ммоль/л) после операции. Авторы сделали вывод о том, что тяжелую гипокальциемию определяет не только развитие

гипопаратиреоза, но и недостаточность витамина D. Кроме того, скрининг и лечение дефицита витамина D в дооперационном периоде могут помочь избежать развития гипокальциемии после тотальной тиреоидэктомии.

Y. Erbil и соавт. [36] попытались сравнить роль уровня 25(OH)D в сыворотке в развитии послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии. В исследовании участвовало 200 человек с многоузловым эутиреоидным зобом, которых распределили на 2 группы в зависимости от уровня кальция в послеоперационном периоде: в 1-й группе данный параметр составил 8 мг/дл и менее, во 2-й – более 8 мг/дл. В ходе исследования также учитывались возраст пациентов, предоперационный уровень 25(OH)D, послеоперационный уровень сывороточного кальция, наличие случайной паратиреоидэктомии и объем операции. Анализ полученных данных показал, что в 1-й группе уровень 25(OH)D был значительно ниже, чем во 2-й группе. Частота возникновения гипопаратиреоза была выше среди пациентов, которым выполняли тотальную тиреоидэктомию. Риск возникновения послеоперационной гипокальциемии был в 25 раз выше среди пациентов старше 50 лет, в 28 раз выше у пациентов с дооперационным уровнем 25(OH)D менее 15 нг/мл и в 71 раз выше у пациентов, подвергшихся тотальной тиреоидэктомии. Наиболее высокий риск развития гипокальциемии был среди лиц, у которых имелись все вышеперечисленные факторы. Авторы рекомендуют начинать заместительную терапию препаратами кальция и аналогами активного метаболита витамина D в пожилом возрасте при низком дооперационном уровне 25(OH)D сразу же после тиреоидэктомии для предотвращения развития послеоперационной гипокальциемии.

Позже, те же авторы [37] попытались оценить факторы, которые участвуют в развитии послеоперационной гипокальциемии, у 35 больных с ДТЗ и дефицитом витамина D (концентрация 25(OH)D менее 20 и 30 нг/мл соответственно) после тиреоидэктомии. Все пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от уровня кальция (с учетом значений сывороточного альбумина) в послеоперационном периоде: в 1-й группе концентрация кальция составила 8 мг/дл и меньше, во 2-й – более 8 мг/дл. Также учитывались маркеры костного

метаболизма (дезоксипиридинолин, костная ЩФ) и 25(OH)D за день до операции. Анализ результатов показал, что в 1-й группе уровни 25(OH)D и послеоперационного ПТГ были значительно ниже, а показатели костного метаболизма – значительно выше. Регрессионный анализ показал, что послеоперационный уровень ПТГ ниже 10 пг/мл является наиболее значимым параметром, позволяющим прогнозировать развитие послеоперационной гипокальциемии. Кроме того, удалось продемонстрировать, что снижение ПТГ ниже 10 пг/мл увеличивает риск возникновения гипокальциемии в 16 раз. Таким образом, авторы сделали вывод, что при ДТЗ дефицит витамина D и транзиторное снижение уровня ПТГ существенно влияют на развитие гипокальциемии после тиреоидэктомии [37].

Тем не менее зависимость развития послеоперационной гипокальциемии от уровня витамина D подтверждается далеко не всеми. Так, в исследовании S.H. Chia и соавт. [30] установлено, что предоперационный уровень 25(OH)D не влиял на развитие гипокальциемии в послеоперационном периоде. Анализ полученных результатов показал, что концентрация 25(OH)D не коррелировала с уровнем кальция, а также с наименьшими значениями кальция после операции. Авторы сделали вывод, что уровень 25(OH)D до операции не оказывает влияния на уровень кальция после тиреоидэктомии. Данные, полученные в ходе указанного исследования, совпадают с результатами D.Press и соавт. [73], которые показали, что дооперационный уровень 25(OH)D не коррелирует ни с концентрацией кальция, ни с концентрацией ПТГ в послеоперационном периоде.

H.Yamashita и соавт. [99] изучали условия возникновения гипокальциемии у пациентов с ДТЗ после тиреоидэктомии. Оказалось, что дооперационный уровень ПТГ был достоверно выше среди пациентов, у которых в дальнейшем развилась гипокальциемия, чем в группе без осложнений. Авторы это связали с тем, что ДТЗ может сопровождаться функциональным гиперпаратиреозом вследствие тиреостатической терапии. Кроме того, повышение уровня ПТГ может быть результатом дефицита витамина D [34].

1.5 Лечение гипопаратиреоза в послеоперационном периоде

Основной целью лечения гипопаратиреоза является контроль симптомов заболевания и поддержание нормального уровня кальция, а также минимизация возможных осложнений лечения препаратами кальция и аналогами активного метаболита витамина D [57, 87]. Длительная терапия препаратами кальция и аналогами активного метаболита витамина D полностью не восстанавливает физиологический обмен кальция и может сопровождаться гиперкальциурией, несмотря на нормокальцемию, что может спровоцировать развитие уролитиаза. Именно поэтому требуется определение четких показаний для назначения того или иного лечения пациентам с послеоперационной гипокальциемией [17].

Пациентам с признаками гипокальциемии или уровнем кальция менее 7 мг/дл требуется внутривенное введение кальция; на данном этапе у пациента может быть плохая переносимость пероральной терапии, кроме того, она намного медленнее, чем внутривенное введение препарата, позволяет достичь нормокальцемии. Среди парентеральных препаратов для коррекции острой гипокальциемии наиболее эффективным и безопасным признан кальция глюконат. Так как эффект болюсного введения препарата исчезает через 2–3 ч, при необходимости инфузию повторяют или переходят на пероральные препараты кальция [101]. Парентеральное введение препарата требует постоянного контроля за уровнем кальция (1 раз в 1–2 ч) для того, чтобы откалибровать интенсивность инфузионной терапии и вывести кальций на стабильный уровень, после чего его можно проводить реже (каждые 4–6 ч) [89]. Для наиболее эффективного всасывания пероральных препаратов карбоната кальция требуется кислая среда желудка, что объясняет снижение его эффективности у пациентов, которые получают блокаторы протонной помпы и H₂-гистаминовых рецепторов [44].

В работе R. Bellantone и соавт. [20] изучалась эффективность приема препаратов кальция и аналогов активного метаболита витамина D у 79 пациентов, которым выполнена тиреоидэктомия. Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я – не получающие лечения, 2-я – получающие кальций перорально (3

гр в день) и 3-я – получающие перорально кальций (3 гр в день) и альфакальцидол. Лечение было начато на первые сутки после операции. Анализ полученных данных показал, что во 2-й и 3-й группах симптомы гипокальциемии наблюдались значительно реже, чем в 1-й группе. Проявления симптомов во 2-й и 3-й группах были слабыми, в то время как двум пациентам из 1-й группы потребовалось экстренное внутривенное введение кальция. Средняя концентрация сывороточного кальция на 2-й и 3-й день после операции в 3-й группе была выше, чем в остальных.

Уровень ПТГ не имел различий во всех группах, что говорит об отсутствии отрицательного влияния витамина D на функционирование ОЩЖ. Авторы делают вывод, что рутинное назначение препаратов кальция и альфакальцидола пациентам после тиреоидэктомии позволяет предотвратить развитие симптомов гипокальциемии.

A. Sitges-Serra и соавт. [90] представили результаты наблюдения за пациентами, которым выполнили тиреоидэктомию, в течение 1 года после операции. 222 больным с уровнем кальция ниже 8 мг/дл в течение первых 24 ч после операции назначали перорально препараты кальция в сочетании с кальцитриолом или без него. Далее в течение 4–6 нед после операции проводили контроль уровня сывороточного кальция и ПТГ. У 61% пациентов функция ОЩЖ восстановилась в течение 1 мес, у 39% пациентов наблюдался затянувшийся гипопаратиреоз с низкой (менее 13 пг/мл) или неопределяемой (менее 4 пг/мл) концентрацией ПТГ. Исследование показало, что более быстрое восстановление уровня ПТГ наблюдалось среди пациентов, которые получали более агрессивную терапию по поводу гипокальциемии: препараты кальция в сочетании с кальцитриолом. Также быстрое восстановление функции ОЩЖ было ассоциировано с более высокими концентрациями кальция и низким, но определяемым уровнем ПТГ, что позволило авторам сделать вывод о том, что интенсивное лечение гипокальциемии в первый месяц после тиреоидэктомии способствует быстрому восстановлению функции ОЩЖ.

В исследовании J.L. Roh [79] участвовало 90 пациентов, перенесших тиреоидэктомию. После операции больных случайно распределили на 2 группы: 1-я группа получала кальций перорально (3 г/сут на 3 приема) и альфакальцидол (0,5 мкг дважды в день), 2-я группа (контрольная) лечения не получала. Терапия продолжалась в течение 14 дней. В результате было показано, что симптоматическая гипокальциемия развилась у 14 пациентов: у 11 (24%) из 45 пациентов контрольной группы и у 3 (7%) из 45 пациентов, получавших лечение. Лабораторно гипокальциемия была зафиксирована всего у 22 больных: у 16 (36%) из 45 лиц контрольной группы и у 6 (13%) из 45 больных, получавших лечение. Согласно полученным данным, у пациентов, которым проводилась коррекция уровня кальция, частота возникновения гипокальциемии была значительно ниже, чем в группе сравнения. Симптомы гипокальциемии были минимальными в 1-й группе и более тяжелыми в контрольной группе, в том числе у 3 пациентов наблюдался карпопедальный спазм. Стойкая гипокальциемия развилась у 3 пациентов (у 1 из них в 1-й группе и у 2 в группе сравнения). Анализ полученных данных не показал каких-либо различий уровня ПТГ в группах до и после операции. Однако восстановление концентрации ПТГ происходило быстрее в группе пациентов, получавших лечение. Таким образом, авторы делают вывод, что рутинное применение препаратов кальция и аналогов активного метаболита витамина D эффективно уменьшает частоту и тяжесть гипокальциемии после тиреоидэктомии, а также позволяет сократить время пребывания пациента в стационаре.

Позже та же группа авторов [80] занялась изучением эффективности рутинного применения кальция и аналогов активного метаболита витамина D у пациентов после тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией шеи по поводу дифференцированной папиллярной карциномы ЩЖ, так как известно, что центральная лимфодиссекция шеи ассоциирована с большим риском послеоперационного гипопаратиреоза [80]. В исследовании участвовало 197 больных, из них 49 пациентам была выполнена тиреоидэктомия, а 148 – тиреоидэктомия в сочетании с центральной лимфодиссекцией шеи. Все участники

исследования, которым выполнили удаление центральной клетчатки, случайно были распределены на 3 группы: больные 1-й группы получали кальций перорально (3 г/день) и кальцитриол (1 мкг в день), 2-й группы – только кальций (3 г/день) и, наконец, в 3-й (контрольной) группе вовсе не назначали лечения. Пациенты, которые подверглись только тиреоидэктомии, также не получали лечение и составили отдельную группу. Исследование показало, что в 3-й (контрольной) группе частота возникновения гипокальциемии была выше, чем в группе больных, которым не выполняли центральную лимфодиссекцию шеи. Симптомы гипокальциемии были наименее выраженными в 1-й группе. Уровень сывороточного кальция снизился в послеоперационном периоде во всех группах, однако раньше всех он восстановился в 1-й группе. В послеоперационном периоде степень снижения ПТГ была наибольшей в группах больных, которым выполняли центральную лимфодиссекцию шеи, чем в группе пациентов, подвергшихся только тиреоидэктомии, однако во всех группах данный параметр восстановился в период от 1 до 3 мес (в 1-й группе восстановление произошло в течение первых 3 дней после операции). При этом авторы отмечают, что в результате приема лекарственных препаратов в 1-й и 2-й группах не наблюдалось развития гиперкальциемии и подавления выработки ПТГ [81]. Данный факт позволяет отвергнуть мнение о том, что прием кальцитриола подавляет секрецию ПТГ у пациентов после тиреоидэктомии, что препятствует восстановлению полноценного функционирования ОЩЖ [40, 92, 97].

При назначении препаратов кальция и аналогов активного метаболита витамина D в качестве рутинного метода лечения послеоперационного гипопаратиреоза не стоит забывать о необходимости тщательного контроля уровня кальция в крови. Кроме того, некоторые авторы считают необходимым контролировать уровень кальция и креатинина в моче для раннего выявления токсического воздействия гиперкальциурии на почки [44].

У пациентов с заболеваниями кишечника снижается способность абсорбировать витамин D и кальций, так как они всасываются в двенадцатиперстной и тощей кишке [72]. Степень мальабсорбции витамина D и

кальция варьирует и зависит от тяжести заболевания. Кроме того, зачастую такие пациенты придерживаются определенной диеты из-за сопутствующей лактозной недостаточности, что также приводит к ограничению поступления кальция в организм [55]. Именно поэтому многие авторы считают необходимым применение более высоких доз аналогов активного метаболита витамина D и препаратов кальция у пациентов с сопутствующей мальабсорбцией [45, 46, 69, 72].

Метаанализ, проведенный A.Sanabria и соавт. [84], позволил оценить различные методы лечения послеоперационного гипопаратиреоза после операций на ЩЖ. Проанализированы 4 исследования, в которых принимали участие 706 пациентов, из них 346 назначали кальцитриол, 288 – кальций перорально и 72 пациента, не получавших лечения, составили контрольную группу. Было установлено, что симптомы гипокальциемии развивались в 4; 19 и 31% случаев соответственно. Метаанализ показал снижение частоты гипокальциемии на 70% при лечении пациентов препаратами кальция в сочетании с кальцитриолом по сравнению с нелечеными больными. Таким образом, авторами сделан вывод о том, что профилактический прием препаратов кальция и кальцитриола позволяет существенно уменьшить частоту возникновения и симптомы гипокальциемии.

Таким образом, в настоящее время не найдена оптимальная схема лечения пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом [96].

Следовательно, необходима разработка четких рекомендаций по интраоперационной профилактики и подбора оптимальных препаратов и схем коррекции послеоперационной гипокальциемии.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование были включены 350 больных с различной патологией щитовидной железы, проходивших стационарное лечение в ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (директор ФГБУ ЭНЦ Минздрава России - академик РАН Дедов И.И.) в период с 2011 по 2014 гг. Всем больным оперативное вмешательство было проведено в хирургическом отделении ФГБУ ЭНЦ (руководитель – проф., д.м.н. Кузнецов Н.С.).

Согласно дизайну исследования, работа была разделена на две части. Первая часть - одномоментное сплошное исследование, где все больные были разделены по типу нозологии заболевания щитовидной железы на три группы: многоузловой эутиреоидный зоб – 140 больных (40%), диффузный токсический зоб – 112 больных (32%), папиллярный рак щитовидной железы – 98 больных (28%), рис. 2.1

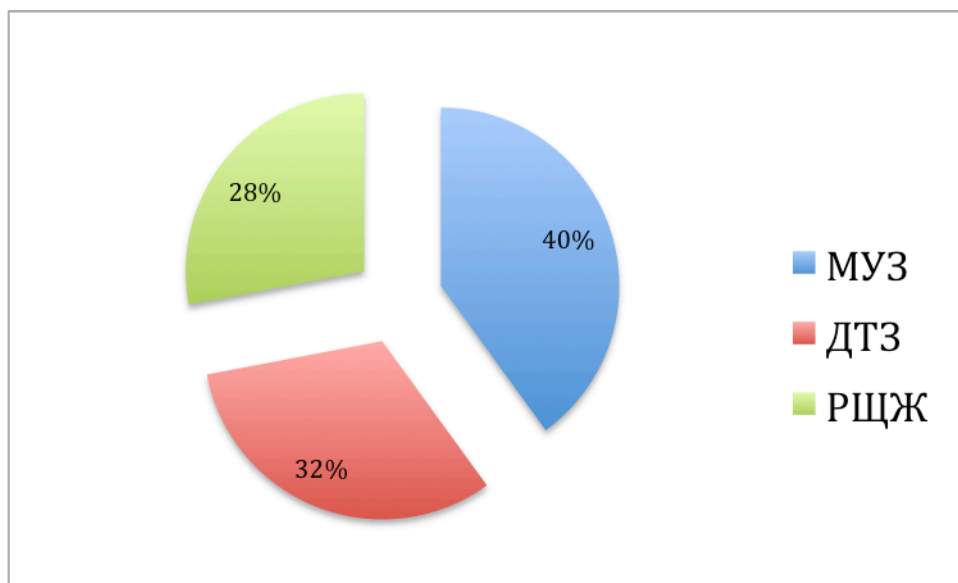


Рис. 2.1 Распределение пациентов по нозологическим формам патологии ЩЖ

Исследования были проведены при отсутствии признаков острых и обострения хронических соматических заболеваний. Все пациенты подверглись тщательному клиническому обследованию, результаты которого заносились в специально разработанные регистрационные карты.

Не были включены в исследование лица с некомпенсированным тиреотоксикозом, а также ранее перенесшие операцию на щитовидной железе или шее и с сопутствующими заболеваниями ОЩЖ. При анализе анамнеза пациентов не наблюдалось симптомов, указывающих на метаболические заболевания костей. Исследуемые не принимали лекарства, оказывающие влияние на метаболизм кальция в сыворотке крови, например, пероральные добавки кальция и витамина D, антирезорбтивные средства, гормонозаместительную терапию для женщин в постклимактерическом возрасте, анаболические вещества, тиазидные диуретики и антиэпилептические вещества.

Можно отметить, что во всех исследуемых группах распределение больных были сопоставимы по возрасту и полу, различия статистически незначимо.

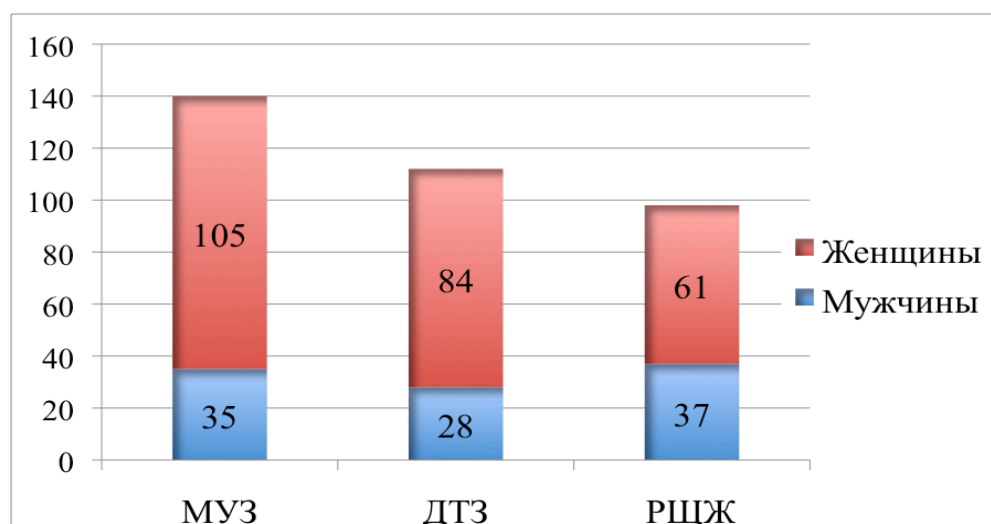


Рис. 2.2 Распределение пациентов по полу

В таблице 2.1-2.3 представлено распределение пациентов в различных группах по полу и возрасту.

Таблица 2.1

Распределение пациентов МУЗ по полу и возрасту

пол	Возраст (лет)						Всего (n)
	<20	20-30	31-40	41-50	51-60	>61	
Мужчины (n)	0	4	8	7	9	5	35
Женщины (n)	0	12	25	24	27	17	105

Таблица 2.2

Распределение пациентов ДТЗ по полу и возрасту.

пол	Возраст (лет)						Всего (n)
	<20	20-30	31-40	41-50	51-60	>61	
Мужчины (n)	2	5	7	7	6	1	28
Женщины (n)	3	17	25	18	12	9	84

Таблица 2.3

Распределение пациентов РЦЖ по полу и возрасту.

пол	Возраст (лет)						Всего (n)
	<20	20-30	31-40	41-50	51-60	>61	
Мужчины (n)	1	2	7	9	10	8	37
Женщины (n)	1	3	14	15	18	10	61

Всем пациентам выполнялась тиреоидэктомия. При ДТЗ показаниями к оперативному лечению служили наличие зоба больших размеров (n=63) II ст. по ВОЗ, неоднократный рецидив тиреотоксикоза после медикаментозного лечения тиреостатиками (n=49). Пациентам с подтвержденным цитологически папиллярным раком щитовидной железы выполнялась тиреоидэктомия. Без подозрения на наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы выполняли тиреоидэктомию без профилактической центральной лимфаденэктомии (n=41). Если же были подозрения на наличие метастазов в лимфатические узлы, проводилась тиреоидэктомия и удаление паратрахеальной клетчатки с лимфоузлами (n=57). С нетоксическим МУЗ выполняли тиреоидэктомию, в связи с наличием синдрома компрессии органов шеи (n=98) или косметического дефекта (n=42).

За день до проведения операции определялись показатели кальция общего и ионизированного, фосфора, щелочной фосфатазы, общего белка, альбумина, ПТГ, 25(OH)D в сыворотке крови. Уровни ПТГ в сыворотке крови определялись

непосредственно до операции, через 1 час после операции и на следующие сутки. Уровень кальция (общего и ионизированного) в сыворотке крови был повторно определен через 24 часа после операции. Концентрация кальция ионизированного в сыворотке крови определялась расчетным методом (корректировка по концентрации сывороточного альбумина).

Референсными значениями биохимических параметров в сыворотке крови были следующими: общий кальций 2,15-2,55 ммоль/л; ионизированный кальций 1,05-1,25 ммоль/л; фосфор 0,74-1,52 ммоль/л; щелочная фосфатаза 90-240 ед/л; общий белок 60-80 г/л, альбумин 34-48 г/л; 25(ОН)D 30-100 нг/мл и ПТГ 15-65 пг/мл.

Дефицитом считали показатель 25(ОН)D ниже 20 нг/мл, недостаточностью – от 20 до 30 нг/мл, свыше 30 нг/мл принимали за достаточную концентрацию [5]. Уровень ПТГ в крови ниже 10 пг/мл, а также показатель кальция общего ниже 2,0 ммоль/л рассматривали в качестве маркера послеоперационного гипопаратиреоза. За гипокальциемию мы принимали значение сывороточной концентрации кальция общего равной 2,0 ммоль/л или меньше (ионизированного кальция ниже 1,0 ммоль/л), что сопоставимо с данными литературы [13,14].

Бессимптомную гипокальциемию определяли по лабораторным показателям, в то время как симптоматическая гипокальциемия, помимо лабораторных данных, сопровождалась клиническими симптомами (т.е., парестезиями, в частности, лицевая парестезия, проявление симптомов Хвостека или Труссо и мышечные спазмы).

Вторая часть исследования – проспективная, где после проведения тиреоидэктомии пациентам проводилось динамическое клинико-лабораторное наблюдение в течение 6 месяцев с регулярной оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена. Изучалась эффективность различных схем терапии в зависимости от исходных показателей и выраженности гипокальциемии.

Пациентам с послеоперационной гипокальциемией проводилось лечение с последующим динамическим наблюдением. В соответствии со схемой терапии

пациенты были разделены на три группы в зависимости от исходных показателей 25(ОН)D до операции и уровня ПТГ после операции.

Группа 1 (n=98) (ПТГ ниже 10 пг/мл, 25(ОН)D ниже 20 нг/мл) две схемы терапии – комбинированная препаратами кальция и аналогом активного метаболита витамина D (альфакальцидол) (n=58); и терапия только карбонатом кальция (n=40).

Группа 2 (n=35) (ПТГ ниже 10 пг/мл, однако 25(ОН)D выше 20 нг/мл) три схемы терапии: препараты кальция и альфакальцидол (n=15), терапия только альфакальцидолом (n=8) и лечение только карбонатом кальция (n=12).

В группе 3 (n=11) (ПТГ 10-15 пг/мл, 25(ОН)D ниже 20 нг/мл) две схемы терапии: карбонат кальция и альфакальцидол (n=5) и изолированно только альфакальцидол (n=6).

В стационаре уровень кальция в сыворотке крови пациентов с гипокальциемией измеряли каждые 24 часа, до тех пор, пока не наступала стабилизация показателей. В дальнейшем на амбулаторном этапе проводился еженедельный контроль уровней кальция, фосфора и ПТГ сыворотки крови.

2.2 Методы обследования

Общеклиническое обследование включало анализ медицинской документации пациентов, сбор жалоб, изучение данных анамнеза, общеклинический осмотр. По показаниям проводилась консультация специалистов – терапевта, кардиолога, офтальмолога и др.

Биохимические и гормональные исследования выполнялись в лаборатории гормонального анализа (руководитель – проф., д.м.н. Н.П.Гончаров) и клинической биохимии (руководитель - А.В. Ильин) ФГБУ ЭНЦ.

Уровни кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, общего белка, альбумина в сыворотке крови были определены с помощью автоматического анализатора Hitachi 912, стандартными наборами фирмы Roche; уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) на электрохемолуминесцентном анализаторе фирмы Roche

«Elecsys 1010/20110 E170» (Германия), уровень 25(OH)D с использованием того же метода - на аппарате «Liason».

Всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ ЭНЦ (руководитель – к.м.н. Солдатов Т.В.), с оценкой размеров и эхографических характеристик ЩЖ на аппаратах экспертного класса Aloka альфа 10, Toshiba Aplio XG 790.

Всем лицам с узловыми образованиями в ЩЖ, а также подозрительными шейными лимфатическими узлами при РЩЖ, было выполнено тонкоигольное аспирационное цитологическое исследование. Всем оперированным больным выполнено плановое гистологическое исследование в лаборатории патоморфологического анализа ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – проф., д.м.н. Абросимов А.Ю.). Диагноз «рак ЩЖ» формулировался в соответствии с классификацией TNM UICC в 7ой редакции.

2.3 Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica v 6.0 for Windows. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm s$; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате $Me [Q1; Q3]$). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Результаты считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1 Сравнительная оценка до- и послеоперационных предикторов гипокальциемии у пациентов с МУЗ

Группа больных с МУЗ составила 140 человек, средний возраст $42,8 \pm 17,6$ лет (в диапазоне от 25 до 65 лет). Соотношение женщины/мужчины 3/1 ($n=105/35$). Показаниями для хирургического лечения были косметический дефект ($n=42$), зоб больших размеров ($n=98$) II ст. по ВОЗ: из них с наличием синдрома компрессии органов шеи ($n=45$) и без компрессии ($n=53$).

При анализе жалоб пациентов с МУЗ было установлено, что все жалобы были связаны с увеличением размеров щитовидной железы и, соответственно, компрессией соседних органов (рис. 3.1).

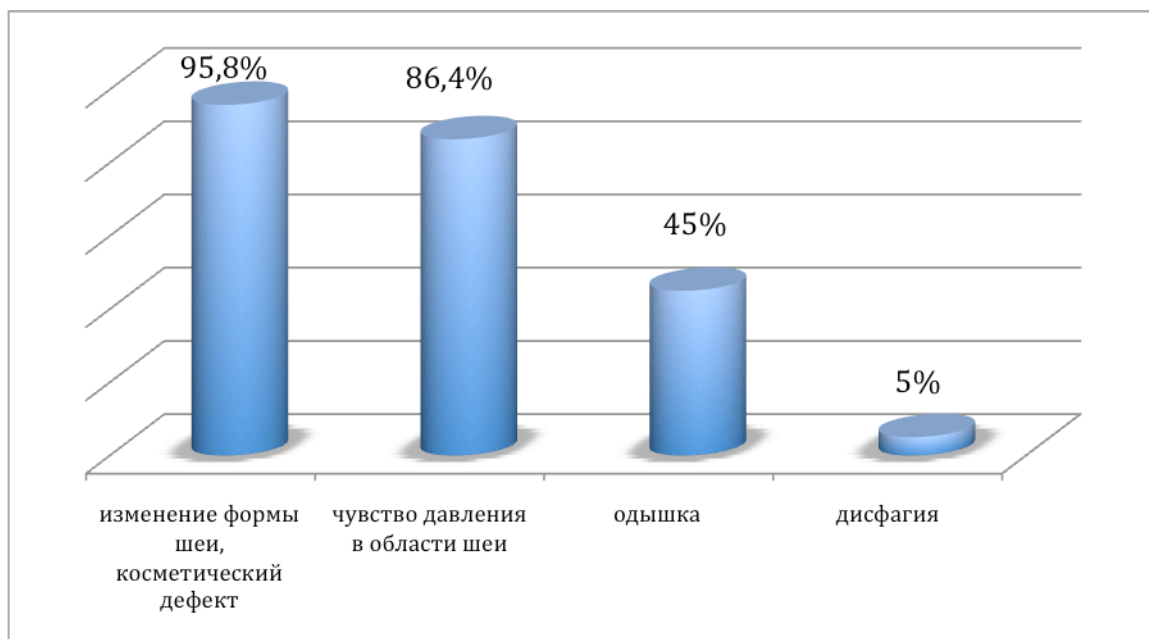


Рис. 3.1 Частота различных жалоб до операции у пациентов с МУЗ

Из данных, представленных на диаграмме, следует, что наиболее частой жалобой пациентов анализируемой группы была деформация шеи вследствие увеличения щитовидной железы. Несколько реже пациенты предъявляли жалобы на чувство сжатия в области шеи, но достоверных различий с частотой предыдущей жалобы выявлено не было. В то же время, значительно реже отмечалась такая жалоба как одышка ($p < 0,05$), а доля пациентов, которых беспокоила дисфагия была минимальной. При анализе жалоб мы обратили внимание, что ни в одном случае не были выявлены жалобы, характерные для гипопаратиреоза.

При оценке степени увеличения щитовидной железы (по классификации ВОЗ 2001 г.) было выявлено, что в подавляющем большинстве случаев она была увеличена до второй степени – у 92,14% (n=129) пациентов, тогда как первая степень выявлялась лишь в 7,86% (n=11) случаев ($p<0,001$).

Оценка объема щитовидной железы при УЗИ позволила установить, что в среднем этот показатель в группе составил $52,39 \pm 12,94$ мл при колебаниях индивидуальных значений от 26 до 180 мл. По объему ЩЖ больные с МУЗ (при УЗИ) были распределены: 26-50 мл - 11 (7,86%), 51-75 мл - 89 (63,57%), 76-100 мл - 28 (20%), больше 100 мл - 12 (8,57%).

При изучении структуры ткани щитовидной железы при УЗИ было выявлено, что у большинства пациентов она была неоднородна – у 65,71% (n=92) пациентов, тогда как однородная структура диагностировалась достоверно реже – 34,29% (n=48, $p<0,05$). Степень эхогенности ткани щитовидной железы также была неодинакова у пациентов всей группы (рисунок 3.2).

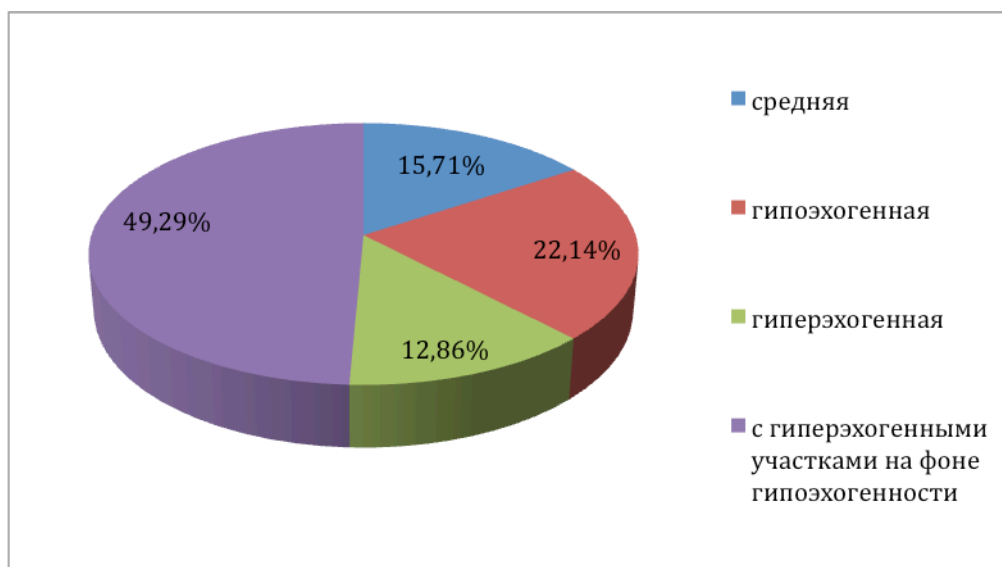


Рис. 3.2 Варианты эхогенности ткани щитовидной железы у пациентов с МУЗ до операции

Из данных диаграммы следует, что практически в половине случаев (49,29% - 69 чел.) была выявлена гипоэхогенная структура щитовидной железы, тогда как остальные варианты эхогенности отмечались достоверно реже ($p<0,05$). У 12 (12,86%) пациентов данной группы была гиперэхогенная структура.

При оценке васкуляризации щитовидной железы отмечено, что у 87,86% (n=123) больных МУЗ она повышена, а неизменный кровоток выявлялся достоверно реже – у 12,14% (n=17) ($p<0,05$).

С помощью УЗИ были также оценены размеры и количество узловых образований щитовидной железы (таблица 3.1).

Таблица 3.1

Диаметр и количество узловых образований щитовидной железы
у пациентов с МУЗ

	Количество пациентов	
	абс.	%
Размер		
до 2 см	8	5,71
2-3 см	27	19,29
3-5 см	71	50,71
более 5 см	34	24,29
Количество		
2 узловых образования	14	10,00
3-4 узловых образования	93	66,43
более 4 узловых образований	33	23,57

У большинства пациентов анализируемой группы размер узловых образований щитовидной железы превышал 3 см, а их количество составляло 4 и более. При этом наиболее часто узловые образования локализовались в обеих долях железы (56,4%) (рис. 3.12). Локализация только в правой доле отмечалась достоверно реже – в 22,14% (n=31) случаев ($p<0,05$). Остальные варианты локализации выявлялись в единичных случаях.

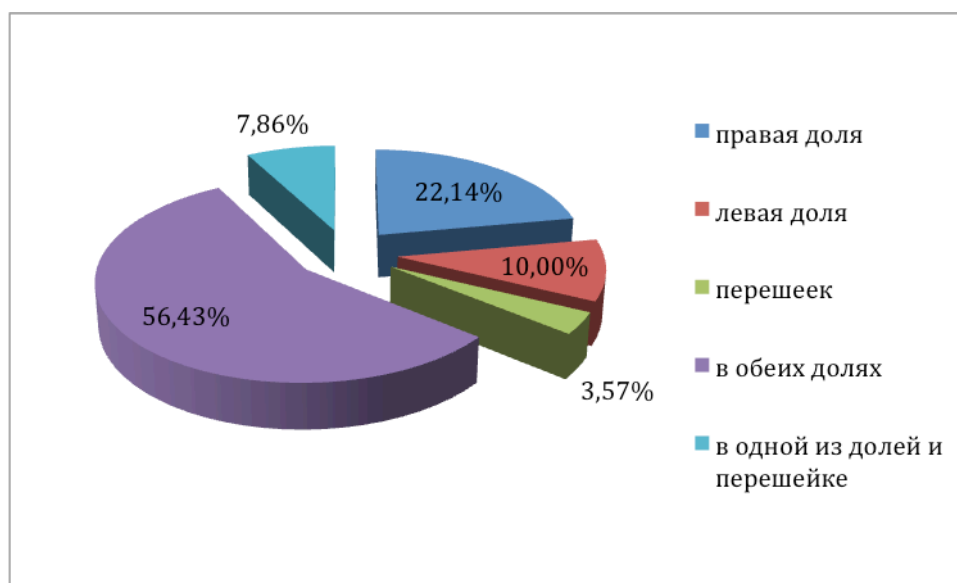


Рис. 3.3 Распределение пациентов с МУЗ в зависимости от локализации узловых образований в щитовидной железе

У всех лиц анализируемой группы при ТАБ выявлен коллоидный зоб, подтвержденный при последующем гистологическом исследовании послеоперационного материала.

Лабораторная оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена у больных МУЗ до операции позволила установить, что средний уровень кальция (как общего, так и ионизированного) в группе был в пределах нормы (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Уровни общего и ионизированного кальция в крови
у пациентов с МУЗ до операции

Показатель	Средний уровень в группе	Норма	p
общий кальций, ммоль/л	2,38±0,01	2,2-2,7	>0,05
ионизированный кальций, ммоль/л	1,18±0,03	1,13-1,32	>0,05

Средний уровень фосфора в крови у пациентов с МУЗ также соответствовал нормальным показателям и составил $1,05 \pm 0,02$ ммоль/л. Нормальным был и средний уровень общего белка - $67,88 \pm 2,04$ г/л.

Обращает на себя внимание, что у некоторых пациентов женского пола ($n=27$) отмечалось повышенное содержание ЩФ $267,6 \pm 78,5$ Ед/л, в остальных случаях показатели ЩФ соответствовали нормативным показателям $118,6 \pm 33,2$ Ед/л ($n=113$).

Средний уровень базального ПТГ у больных МУЗ составил $38,3 \pm 8,4$ пмоль/л, что вполне соответствует его референсным значениям (15-65 пг/мл). При определении концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови в 52 случаях (женщины – 46, мужчины – 6; 37,15%) составлял 20 нг/мл или меньше, а у 88 (женщины – 59, мужчины – 29; 62,85%) – выше 20 нг/мл.

Оценка изменений клинического состояния пациентов после проведения операции тиреоидэктомии позволила выявить, что уже в первые сутки у ряда пациентов появились жалобы, характерные для гипопаратиреоза. Это послеоперационное осложнение было диагностировано у 45 (32,1%) пациентов, причем наибольшая частота его проявлений была зафиксирована через 24 ч после операции (рис. 3.4). Уже в первые сутки послеоперационного периода частота регистрации клинических симптомов гипопаратиреоза практически в 3 раза выше, чем в последующие дни, когда отмечалась тенденция к снижению этих проявлений.

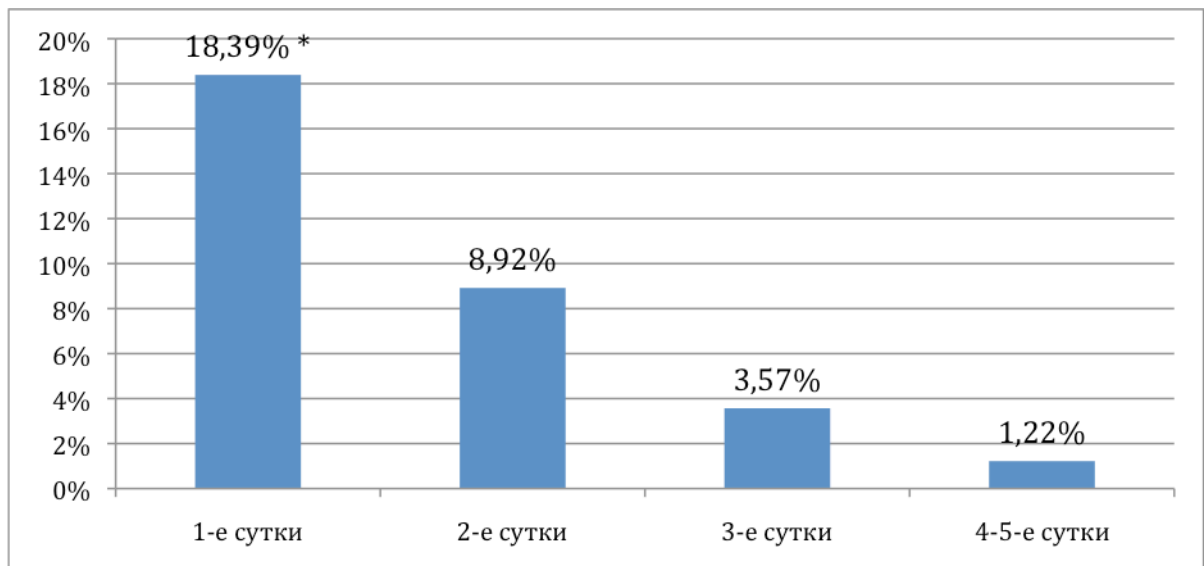


Рис. 3.4 Частота выявления симптомов гипопаратиреоза у больных МУЗ в разные сроки после тиреоидэктомии

Примечание: * - достоверные различия с частотой в остальные периоды ($p < 0,05$).

Больные с гипокальциемией предъявляли жалобы на чувство онемения, парестезии в кончиках пальцев и в области лица, похолодание конечностей, а также головокружения и озноб. В трех наблюдениях (2,14%) отмечались диспепсические расстройства в виде рвоты и неустойчивого стула. При объективном обследовании в ряде случаев были выявлены симптомы, свидетельствующие о повышении возбудимости двигательных нервов, типичные для гипокальциемии (рис. 3.5).

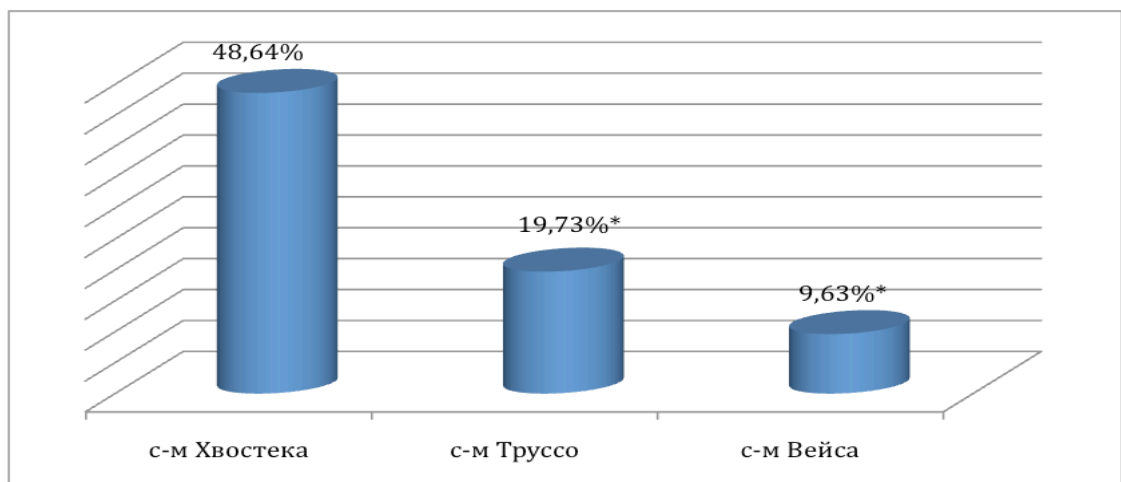


Рис. 3.5 Частота выявления специфических симптомов у пациентов с гипопаратиреозом в группе больных МУЗ

Примечание: * - достоверные различия с частотой регистрации симптома Хвостека ($p < 0,05$)

Из данных диаграммы следует, что в анализируемой группе наиболее часто у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом выявлялся положительный симптом Хвостека, а реже всего – симптом Вейса ($p < 0,05$).

В зависимости от послеоперационной концентрации кальция пациентов разделили на 2 группы. В группе 1 ($n=45$) послеоперационный уровень кальция в сыворотке крови составлял 2,0 ммоль/л или меньше, а в группе 2 ($n=95$) превышал 2,0 ммоль/л. При сравнении показателей двух групп с нормокальциемией и гипокальциемией после операции, было отмечено, что в группе с гипокальциемией преобладал средний и пожилой возраст, также отмечено выраженное снижение уровня ПТГ в крови ниже референсных значений уже через 1 час после операции и у большего количества людей в этой группе был выявлен дефицит витамина D по сравнению с группой с нормокальциемией, разница статистически достоверна.

Сравнение основных демографических и лабораторных показателей пациентов 1 и 2 группы отражены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Сравнение показателей больных МУЗ с гипокальциемией и с нормокальциемией после тиреоидэктомии.

Параметр	Пациенты с гипокальциемией ($n=45$)	Пациенты с нормокальциемией ($n=95$)	Величина P
Возраст (лет)	$56,8 \pm 7,6$	$38,7 \pm 10,1$	$<0,001$
Женщины/мужчины	39/6	66/29	$>0,05$
Общий кальций до операции (ммоль/л)	$2,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,3$	$>0,05$
Ионизированный кальций до операции (ммоль/л)	$1,11 \pm 0,08$	$1,09 \pm 0,09$	$>0,05$
Общий кальций после операции (ммоль/л)	$1,98 \pm 0,2$	$2,15 \pm 0,4$	$<0,01$
Ионизированный кальций после операции (ммоль/л)	$0,92 \pm 0,07$	$1,10 \pm 0,05$	$<0,01$
ПТГ до операции (пг/мл)	$38,17 \pm 7,5$	$38,4 \pm 7,4$	$>0,05$
ПТГ через 1 час после операции (пг/мл)	$15,43 \pm 3,2$	$29,3 \pm 7,3$	0,001
ПТГ через 24 часа после операции (пг/мл)	$12,16 \pm 1,5$	$25,7 \pm 7,2$	0,001
Фосфор до операции (ммоль/л)	$1,05 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,03$	$>0,05$

Таблица 3.3 (продолжение)

Фосфор после операции (ммоль/л)	1,89±0,04	1,07±0,04	<0,05
Сывороточная ЩФ до операции (Ед/л)	267,6±78,5	118,7±33,2	<0,01
25(ОН)D до операции (нг/мл)	9,7±3,6	32,5±9,2	<0,001
Количество пациентов <20/>20 нг/мл 25(ОН)D, n	36/9	16/79	0,001

При изучении динамики уровня общего и ионизированного кальция у больных МУЗ и развитием гипопаратиреоза в послеоперационном периоде было выявлено, что в первые сутки оба показателя были достоверно ниже исходного уровня (рис. 3.6).

Из данных диаграммы, следует, что в первые сутки после операции уровень общего кальция снизился на 13,03%, а ионизированного кальция – на 22,03%.

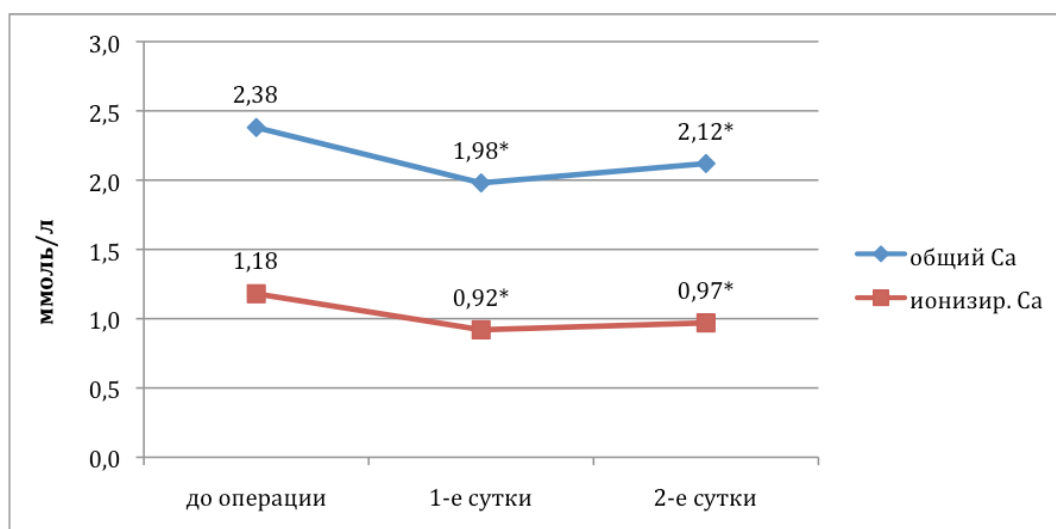


Рис. 3.6 Динамика уровня общего и ионизированного кальция у пациентов с МУЗ и гипокальциемией в послеоперационном периоде

Примечание: * - достоверные различия с уровнем до операции ($p < 0,05$)

При анализе индивидуальных данных пациентов с МУЗ было установлено, что в первые сутки после операции частота гипокальциемии в группе составила 32,14% (n=45).

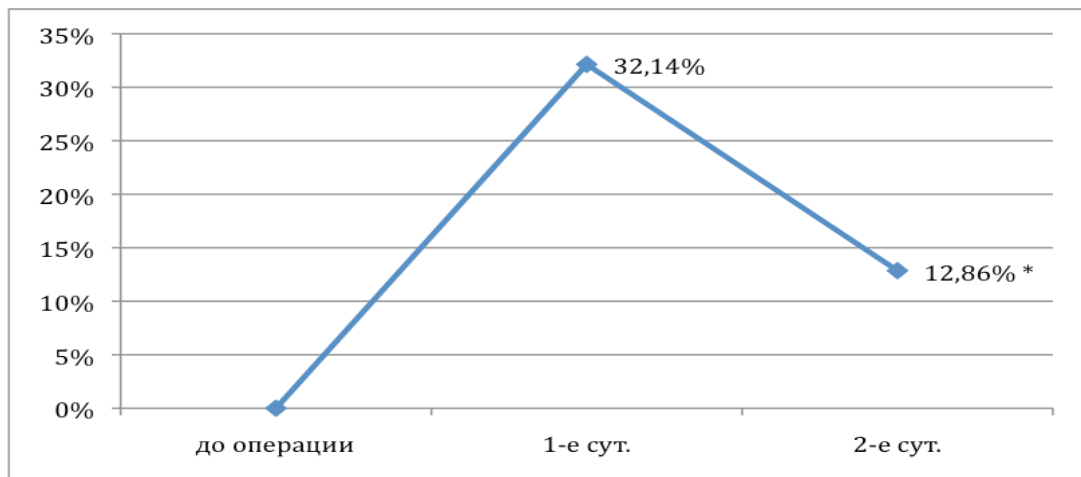


Рис. 3.7 Частота регистрации гипокальциемии на разных сроках послеоперационного периода у больных МУЗ

Примечание: * - достоверные различия с частотой в 1-е сут. после операции ($p < 0,01$)

При анализе данных диаграммы обращает на себя внимание, что частота выявления гипокальциемии достоверно выше частоты регистрации клинических проявлений гипопаратиреоза (32,14% и 18,39% случаев соответственно, $p < 0,05$). Следовательно, у 13,75% ($n=19$) больных МУЗ отмечалась бессимптомная гипокальциемия.

Анализ динамики уровня фосфора в крови в послеоперационном периоде позволил установить, что в первые сутки он значимо повышался по отношению к исходному уровню (рис. 3.8).

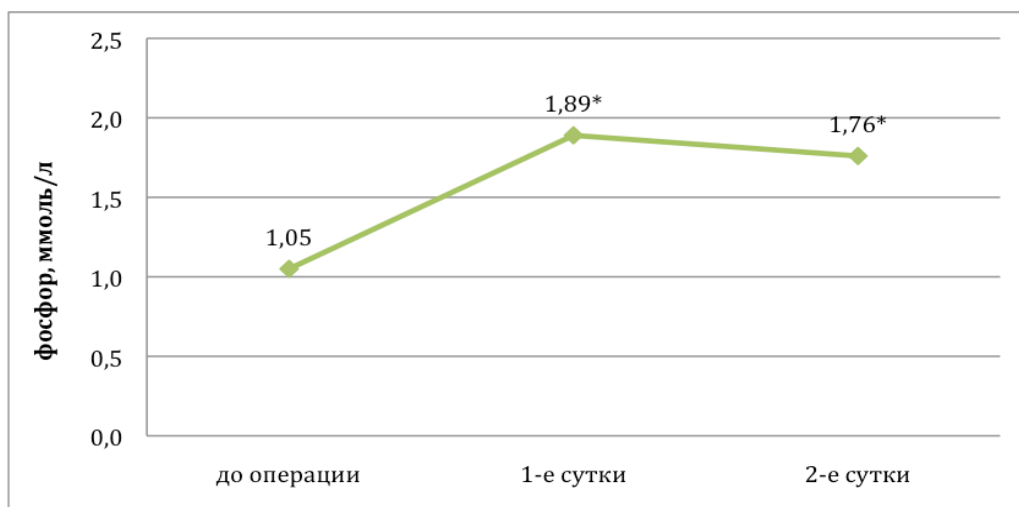


Рис. 3.8 Динамика уровня фосфора в крови у пациентов с МУЗ и гипокальциемией в послеоперационном периоде

Примечания: * - достоверные различия с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Из данных диаграммы следует, что в первые сутки послеоперационного периода происходило повышение уровня фосфора в крови практически в 2 раза, что превышало нормативные значения.

При изучении динамики уровня паратгормона в группе пациентов с МУЗ после тиреоидэктомии было установлено, что в 1-е сутки послеоперационного периода он достоверно снизился, наиболее выражено в группе пациентов с гипокальциемией (рис. 3.9).

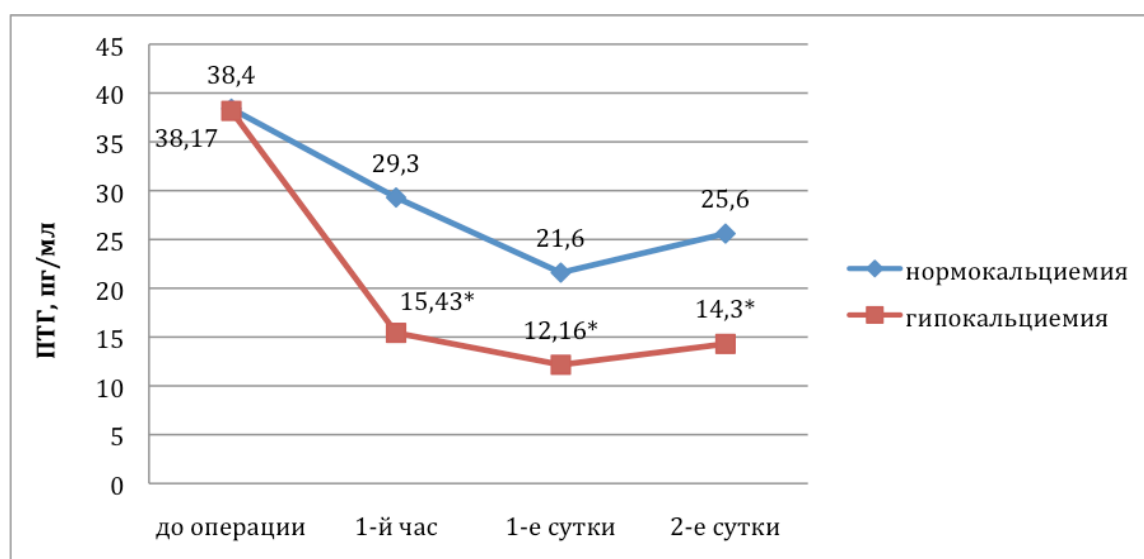


Рис. 3.9 Динамика уровня ПТГ у пациентов с МУЗ после тиреоидэктомии

Примечание: * - достоверные различия с первоначальным уровнем ($p < 0,05$)

При анализе результатов было выявлено, что уже через 1 час после тиреоидэктомии отмечилось достоверное снижение среднего уровня паратгормона в крови в обеих группах. В 1-е сутки послеоперационного периода он стал достоверно ниже первоначального значения, а в группе с гипокальциемией стал ниже референсных значений. При нормокальциемии уровень ПТГ оставался в пределах нормы и различия между группами были достоверными.

При изучении индивидуальных данных больных МУЗ было отмечено, что в первый час после операции уровень паратгормона снизился ниже 10 пг/мл у

19,34% (n=27) пациентов, тогда как через 1 сутки после операции доля таких пациентов достигала 30,71% (n=43) (рис. 3.10).

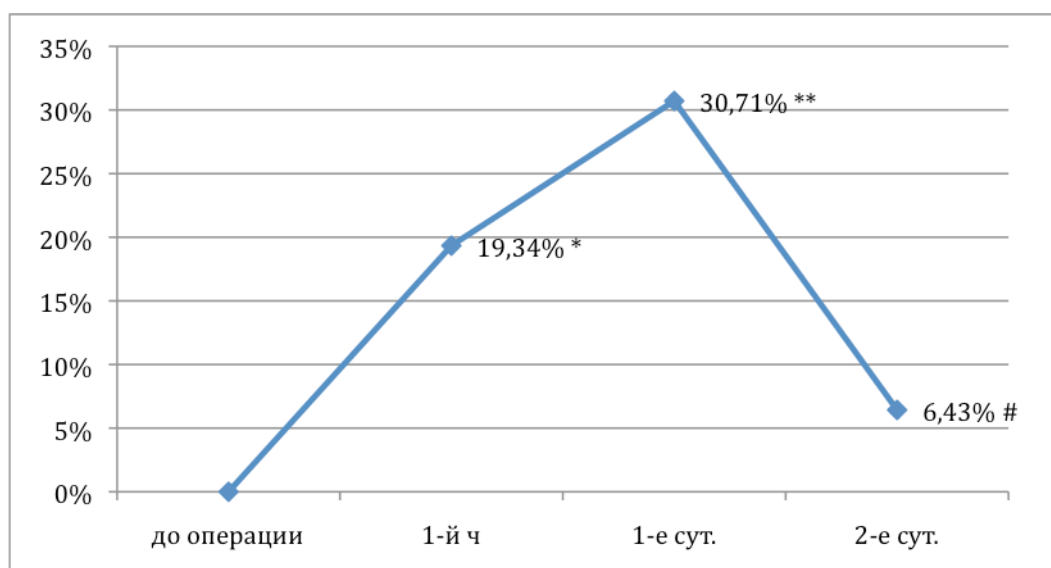


Рис. 3.10 Частота выявления снижения уровня ПТГ у пациентов с МУЗ на разных сроках послеоперационного периода

Примечание: * - достоверные различия до операции ($p < 0,05$); ** - достоверные различия с долей пациентов на сроке 1-й час послеоперационного периода ($p < 0,001$); # - достоверные различия с долей пациентов на сроке 1-й час и 1-е сутки послеоперационного периода ($p < 0,001$).

Уровень ПТГ после операции: из 96 пациентов с нормальным показателем ПТГ у 92 была нормокальциемия, 4 имели лабораторную гипокальциемию без клинических проявлений. Из 44 пациентов с ПТГ в крови ниже 10 пг/мл после операции 25 были с клиническими проявлениями гипокальциемии, у 16 была бессимптомная гипокальциемия и у 3 была нормокальциемия.

Чувствительность, специфичность развития гипокальциемии для ПТГ ниже 10 пг/мл после операции составили 99%, 96% (табл. 3.4) и для прогнозирования развития симптомов гипокальциемии 98%, 97% соответственно (табл. 3.5).

Таблица 3.4

Распределение пациентов с МУЗ по уровню ПТГ и кальция в крови через 24 часа после тиреоидэктомии.

ПТГ	Гипокальциемия	Нормокальциемия	всего
< 10 пг/мл	41	3	44
> 10 пг/мл	4	92	96
всего	45	95	140

$p < 0,001$. Чувствительность 99%; специфичность 96%

Таблица 3.5

Распределение больных МУЗ с симптомами и без симптомов гипокальциемии по уровню ПТГ и кальция в крови через 24 часа после тиреоидэктомии.

ПТГ	Наличие симптомов гипокальциемии	Отсутствие симптомов гипокальциемии	всего
< 10 пг/мл	25	19	44
> 10 пг/мл	0	96	96
всего	25	115	140

$p < 0,001$. Чувствительность 98%; специфичность 97%

Нами было установлено, что ПТГ после операции в пределах нормальных значений был у 96 пациентов (68,57%), 44 (31,43%) имели низкие показатели ПТГ. У всех 96 больных с уровнем ПТГ выше 10 пг/мл не было клинических симптомов гипокальциемии. Следовательно, нормальный послеоперационный показатель ПТГ исключает последующее развитие симптоматической гипокальциемии.

Представляет также интерес возможность использования в качестве прогностического фактора развития гипокальциемии после тиреоидэктомии такого показателя как уровень 25(OH)D до операции. Результаты представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Распределение больных МУЗ после тиреоидэктомии в зависимости от уровня 25(ОН)D до операции

Параметр	Уровень 25(ОН)D в крови		p
	<20 нг/мл (n/%)	>20 нг/мл (n/%)	
гипокальциемия в 1-е сутки [*]	36 (25,71)	9 (6,43)	<0,001
нормокальциемия в 1-е сутки	16 (11,43)	79 (56,43)	<0,001
симптоматическая гипокальциемия [#]	20 (14,29)	6 (4,29)	<0,001
бессимптомная гипокальциемия	15 (10,7)	4 (2,86)	<0,05
транзиторный гипопаратиреоз	32 (22,85)	9 (6,43)	<0,05
стойкий гипопаратиреоз [¥]	4 (2,86)	0	<0,05

Примечания: * - чувствительность, специфичность составили соответственно 100%, 98%; # - чувствительность, специфичность составили соответственно 99%, 97%; ¥ - чувствительность, специфичность составили соответственно 96%, 94%; n – абсолютное количество пациентов

Отмечено, что в группе лиц, у которых исходный уровень 25(ОН)D был ниже 20 нг/мл, значительно чаще встречалась послеоперационная гипокальциемия, чем в группе пациентов с уровнем 25(ОН)D выше 20 нг/мл (25 против 6%). А также выявлено, что ни у одного больного при уровне 25(ОН)D выше 20 нг/мл не развился в дальнейшем стойкий гипопаратиреоз.

Из представленных данных в таблице 3.7 видно, что чем больше объем щитовидной железы при МУЗ, тем более выражена гипокальциемия и гипопаратиреоз в послеоперационном периоде ($p < 0,05$). При увеличении объема щитовидной железы уровень ПТГ на следующие сутки после операции снижается почти в 3 раза (в группе больных с объемом до 50 мл уровень ПТГ составил в средней $21,6 \pm 8,3$, а в группе 76-100 мл - $8,1 \pm 2,3$; $p < 0,05$). Таким образом, чем больше степень увеличения ЩЖ и выше вероятность повреждения ОЩЖ, тем более выражено нарушение кальциевого обмена.

Сравнение лабораторных показателей до и после тиреоидэктомии у больных МУЗ в зависимости от объема ЩЖ (определенного при УЗИ)

Объем щитовидной железы	Количество больных (абс./%)	Уровень кальция общего в крови, ммоль/л		Уровень ПТГ в крови, пг/мл	
		До операции	Через 24 часа после операции	До операции	Через 24 часа после операции
26-50 мл	11 (7,86%)	$2,26 \pm 0,03$	$2,12 \pm 0,01$	$38,7 \pm 7,5$	$21,6 \pm 8,3$
51-75 мл	89 (63,57%)	$2,15 \pm 0,04$	$2,08 \pm 0,02$	$36,4 \pm 9,4$	$16,7 \pm 3,2$
76-100 мл	28 (20%)	$2,28 \pm 0,02$	$2,03 \pm 0,05$	$43,9 \pm 5,3$	$9,0 \pm 0,98$
>100 мл	12 (8,57%)	$2,24 \pm 0,03$	$1,9 \pm 0,02$	$47,6 \pm 5,6$	$8,1 \pm 2,3$
Величина <i>P</i>		$p1 < 0,05$		$p2 < 0,05$	

При изучении основных предикторов гипопаратиреоза после тиреоидэктомии при МУЗ установлено, что до операции уровень базального ПТГ у всех больных был в пределах референсных значений, в то же время концентрация 25(ОН)D у 37,15% (n=52) больных до операции был ниже 20 нг/мл.

В послеоперационном периоде гипопаратиреоз развился у 45 (32,14%) пациентов, чаще он был транзиторным у 41 больных (29,29%), у 4 (2,86%) в дальнейшем развился стойкий гипопаратиреоз. Максимальное снижение кальция и ПТГ отмечались на 1-е сутки после операции (30,71%). Следует отметить, что в 13,75% (n=19) случаев у пациентов анализируемой группы в послеоперационном периоде отмечалась бессимптомная гипокальциемия.

Таким образом, основными характеристиками, оказывающими влияние на развитие гипокальциемии у больных МУЗ после тиреоидэктомии, были: средний и пожилой возраст, большой объем щитовидной железы, низкий уровень 25(ОН)D до операции, снижение уровня паратгормона в 1-й час и 1-е сутки после операции. В качестве надежного, специфичного и чувствительного дооперационного предиктора развития гипокальциемии после тиреоидэктомии, в

том числе с клинической симптоматикой, а также стойкого гипопаратиреоза у пациентов данной группы можно рассматривать уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл. Предикторами послеоперационного периода развития перечисленных состояний можно считать уровень ПТГ через 1 час и/или 24 часа после операции менее 10 пг/мл.

3.2 Сравнительная оценка до- и послеоперационных предикторов гипокальциемии у пациентов с ДТЗ

Группа больных ДТЗ составила 112 человек, средний возраст $38,7 \pm 14$ лет (в диапазоне от 19 до 73 лет). Соотношение женщины/мужчины 3/1 (n=84/28). Показаниями для хирургического лечения пациентов были зоб больших размеров (n=63) II ст. по ВОЗ, неоднократный рецидив тиреотоксикоза после медикаментозного лечения тиреостатиками (n=49), а также их сочетание.

Подробное изучение жалоб пациентов данной группы позволило выявить, что наиболее часто их беспокоили потливость, раздражительность и нервозность, а также повышенный аппетит. Реже всего пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт в области сердца – в виде сердцебиений и болей, а также плохую переносимость повышенной температуры окружающей среды (рис. 3.11). Следует отметить, что каждый из пациентов предъявлял несколько жалоб одновременно.

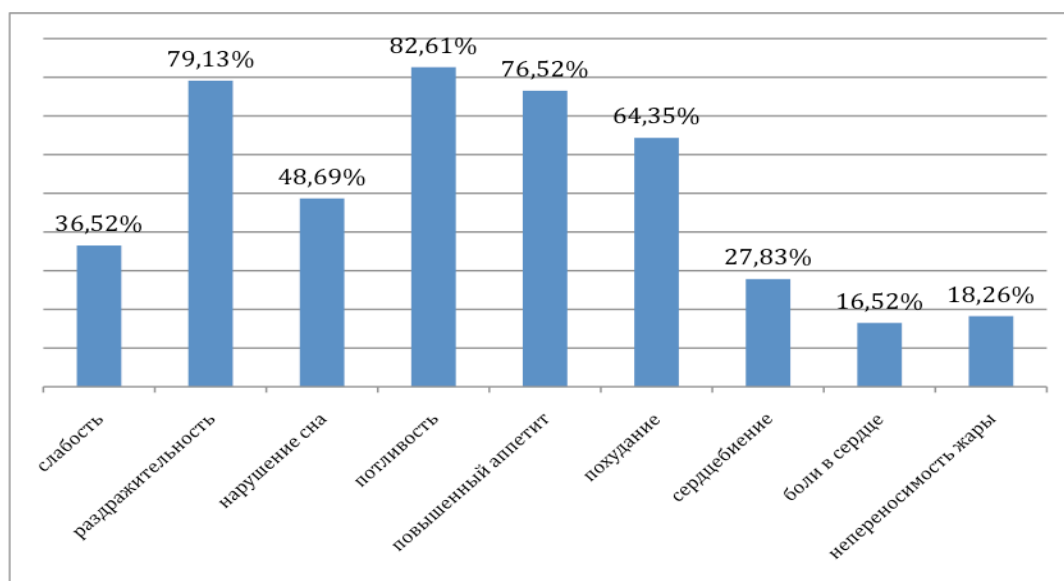


Рис. 3.11 Частота жалоб у пациентов ДТЗ

При анализе данных, представленных на рисунке 3.11, обращает на себя внимание, что ни в одном случае больные не предъявляли жалобы, характерные для гипопаратиреоза, либо гипокальциемии.

Длительность заболевания на основании продолжительности тиреостатического лечения составила $31,4 \pm 28,5$ месяцев. Из 112 пациентов: 37 лечили пропилтиоурацилом, 75 – тиамозолом. В результате медикаментозного лечения у всех был достигнут эутиреоз до операции.

При объективном осмотре пациентов ДТЗ было выявлено, что у 48,2% (54) пациентов имеются признаки эндокринной офтальмопатии. При этом в соответствии с классификацией NOSPECS, рекомендуемой EUGOGO, легкая степень офтальмопатии была выявлена у 22,2% пациентов, а умеренно тяжелая – в 77,8% случаев (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Распределение больных ДТЗ в зависимости от тяжести
эндокринной офтальмопатии

Тяжесть эндокринной офтальмопатии	Количество пациентов	
	абс.	%
Легкая (1-2)	12	22,2
Умеренно тяжелая (3-4)	42	77,8
Тяжелая (5-6)	-	-
Всего	54	100

Как следует из таблицы случаи тяжелой эндокринной офтальмопатии в группе отсутствовали, что потребовало бы дополнительного лечения.

При оценке степени увеличения щитовидной железы по классификации ВОЗ (2001) было выявлено, что первая степень отмечалась лишь у 11,61% (13) больных, тогда как вторая степень – в 88,39% (99) случаев.

Объем щитовидной железы, определяемый при УЗИ, варьировал от 23 до 200 мл, и в среднем составил $65,11 \pm 10,30$ мл. По объему ЩЖ (определенному при УЗИ) больные с ДТЗ распределились следующим образом: до 25 мл у 7 больных

(6,2%), 26-50 мл - 18 (16%), 51-75 мл - 36 (32,3%), 76-100 мл - 41 (36,6%), больше 100 мл - 10 (8,9%).

Более, чем в половине случаев (54,5% - 61 чел.) структура ЩЖ была неоднородна; соответственно, однородная структуры выявлялась достоверно реже (45,5% - 51 чел., $p < 0,05$). Распределение пациентов ДТЗ по степени эхогенности ткани щитовидной железы представлено на рисунке 3.2. Из данных диаграммы следует, что у большинства пациентов (67,83% - 76 чел.) отмечалась гипоехогенная структура щитовидной железы, тогда как остальные варианты эхогенности выявлялись достоверно реже ($p < 0,05$).

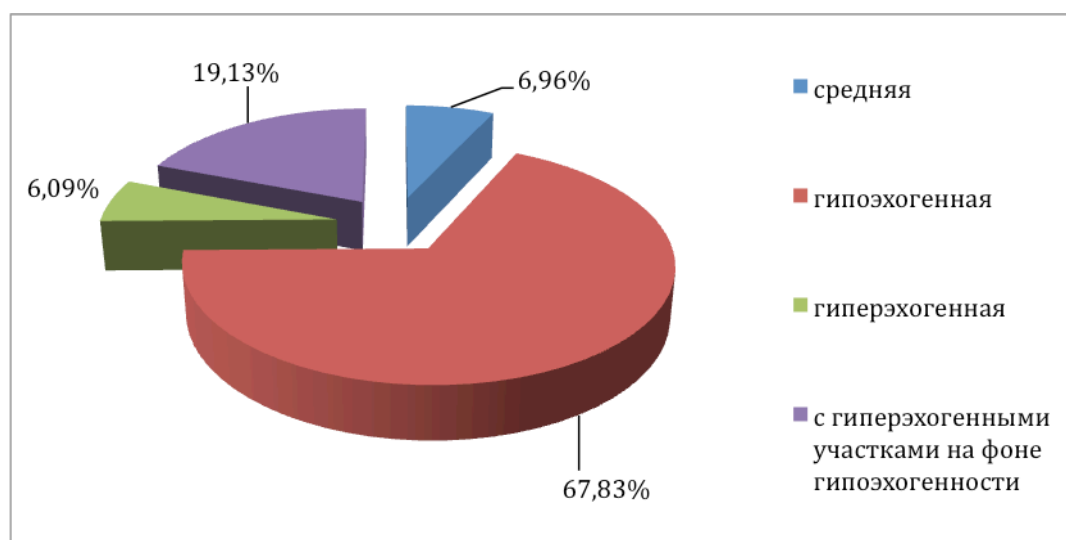


Рис. 3.12 Распределение пациентов ДТЗ в соответствии со степенью эхогенности ткани щитовидной железы при УЗИ

У подавляющего большинства пациентов группы была отмечена повышенная васкуляризация щитовидной железы – в 93,91% (105) случаев, тогда как неизменный кровоток был зарегистрирован лишь у 7 (6,09%, $p < 0,05$) больных ДТЗ.

При лабораторной оценке состояния фосфорно-кальциевого обмена у пациентов ДТЗ в предоперационном периоде было выявлено, что средний уровень как общего, так и ионизированного кальция в группе был в пределах нормы (табл. 3.9).

Уровни общего и ионизированного кальция в крови
у пациентов с ДТЗ до операции

Показатель	Средний уровень в группе	Референсные значения	p
общий кальций, ммоль/л	2,4±0,09	2,15-2,55	>0,05
ионизированный кальций, ммоль/л	1,15±0,08	1,05-1,25	>0,05

Средний уровень фосфора в крови составил $0.94 \pm 0,03$ ммоль/л, что также соответствовало существующим нормативам. Не было выявлено и достоверных различий среднего уровня общего белка в группе от нормы - $68,47 \pm 1,95$ г/л (при норме 60-80 г/л, $p > 0,05$). Обращает на себя внимание, что у пациентов с более длительным течением заболевания отмечалось повышенное содержание ЩФ $287,8 \pm 90$ Ед/л, все пациенты были женского пола ($n=28$), в остальных случаях показатели ЩФ соответствовали нормативным показателям $193,87 \pm 43,4$ Ед/л ($n=84$).

Определение уровня базального ПТГ у больных ДТЗ позволило установить, что его средний уровень в группе составил $37,5 \pm 7,5$ пмоль/л, что соответствует его референсным значениям (15-65 пг/мл). При определении концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в 82 случаях (женщины – 73, мужчины – 9; 73,21%) составлял 20 нг/мл или меньше, а у 30 (женщины – 11, мужчины – 19; 26,79%) – выше 20 нг/мл.

Оценка изменений клинического состояния пациентов после проведения операции тиреоидэктомии позволила выявить, что уже в первые сутки у ряда пациентов появились жалобы, характерные для гипопаратиреоза и гипокальциемии. В целом это послеоперационное осложнение было диагностировано у 47 (41,96%) пациентов, причем наибольшая частота его проявлений была зафиксирована через 24 часа после операции (рис. 3.13). Из данных диаграммы следует, что на первые сутки послеоперационного периода

частота регистрации гипокальциемии 25,3%, но уже на следующие сутки отметилась тенденция к снижению частоты до 8,4%, которая сохранялась в дальнейшем.

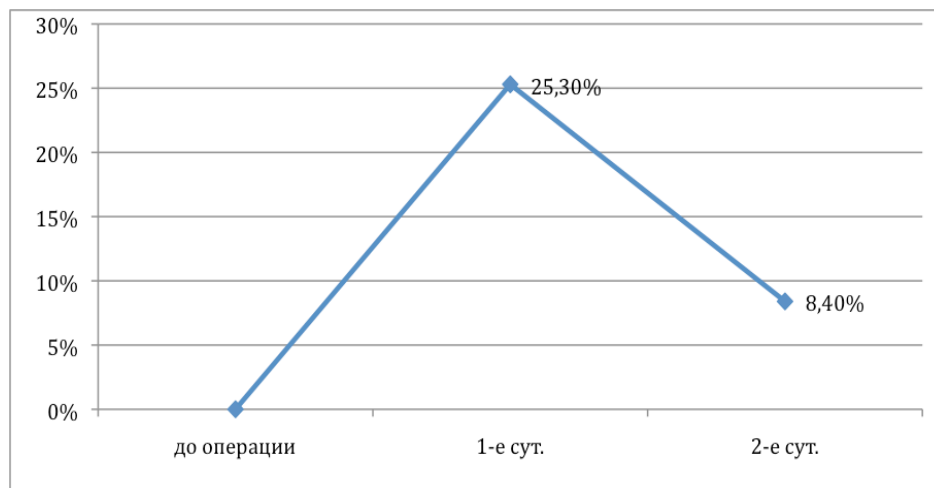


Рис. 3.13 Частота регистрации послеоперационного гипокальциемии у пациентов ДТЗ

Примечание: * - достоверные различия с частотой в остальные периоды ($p < 0,05$).

Больные с гипокальциемией предъявляли жалобы на чувство онемения, парестезии в кончиках пальцев и в области лица, похолодание конечностей, а также головокружения и озноб. У 5 (4,46%) пациентов отмечались диспепсические расстройства в виде рвоты и неустойчивого стула. При объективном обследовании в ряде случаев были выявлены симптомы, свидетельствующие о повышении возбудимости двигательных нервов, типичные для гипокальциемии (рис. 3.14).

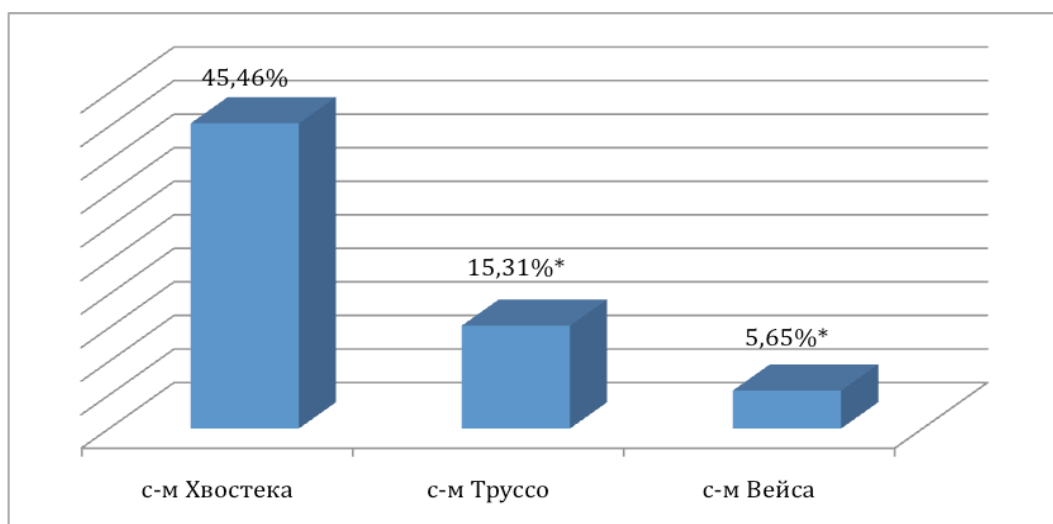


Рис. 3.14 Частота выявления специфических симптомов у пациентов ДТЗ с гипопаратиреозом

Примечание: * - достоверное различие с частотой регистрации симптома Хвостека ($p < 0,05$)

На диаграмме хорошо видно, что чаще всего у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом выявлялся положительный симптом Хвостека, а реже всего – симптом Вейса ($p < 0,05$).

В зависимости от послеоперационной концентрации кальция пациентов разделили на 2 группы. В группе 1 ($n=47$) послеоперационный уровень кальция в сыворотке крови составлял 2,0 ммоль/л или меньше, а в группе 2 ($n=65$) превышал 2,0 ммоль/л. Было отмечено, что в группе с гипокальциемией выраженное снижение уровня ПТГ в крови было уже через 1 час после операции и практически у всех больных был выявлен дефицит витамина D по сравнению с группой с нормокальциемией, разница статистически достоверна.

При длительном течении основного заболевания (более 5 лет) эти пациенты подвержены большему риску возникновения послеоперационной гипокальциемии.

Сравнение основных демографических и лабораторных показателей пациентов 1 и 2 группы отражены в таблице 3.10.

Сравнение показателей больных ДТЗ с гипокальциемией и с нормокальциемией

Параметр	Пациенты с гипокальциемией (n=47)	Пациенты с нормокальциемией (n=65)	Величина <i>P</i>
Возраст (лет)	36,1±18,7	40,2±3,8	>0,05
Женщины/мужчины	33/8	51/20	<0,01
Длительность основного заболевания (месяцы)	67,1±10	10,4±3,8	<0,001
Наличие эндокринной офтальмопатии, n	25	29	>0,05
Общий кальций до операции (ммоль/л)	2,37±0,3	2,4±0,3	>0,05
Ионизированный кальций до операции (ммоль/л)	1,15±0,08	1,12±0,09	>0,05
Общий кальций после операции (ммоль/л)	1,96±0,3	2,2±0,4	<0,01
Ионизированный кальций после операции (ммоль/л)	0,91±0,08	1,09±0,03	<0,01
ПТГ до операции (пг/мл)	43,38±7,5	45,61±7,4	>0,05
ПТГ после операции через 1 час (пг/мл)	12,6±3,1	38,72±6,7	0,001
ПТГ после операции через 24 часа (пг/мл)	9,21±2,8	31,4±8,2	0,001
Фосфор до операции (ммоль/л)	0,94±0,03	0,87±0,04	>0,05
Фосфор после операции (ммоль/л)	1,76±0,05	0,96±0,02	<0,01
Сывороточная ЩФ до операции (Ед/л)	287,8±90	193,87±43,4	<0,01
25(ОН)D до операции (нг/мл)	9,7±6,2	30,2±7,4	0,001
Количество пациентов <20/>20 нг/мл 25(ОН)D, n	44/3	38/27	0,001

Анализ динамики уровня общего и ионизированного кальция у пациентов с ДТЗ и развитием гипопаратиреоза в послеоперационном периоде позволил установить, что в первые сутки оба анализируемых показателя были достоверно ниже первоначальных значений. Наиболее выраженное снижение отмечается на первые сутки после операции (рис. 3.15).

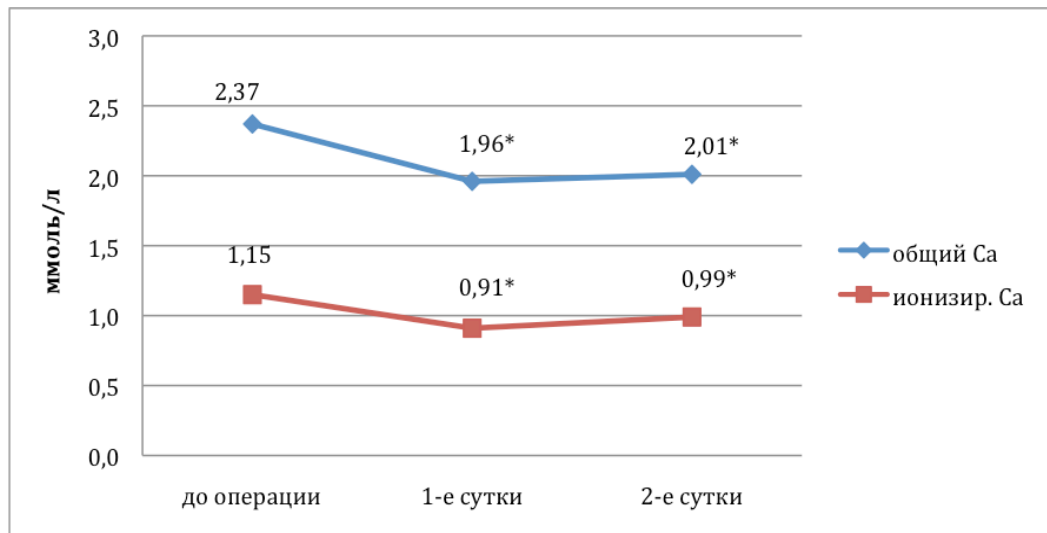


Рис. 3.15 Динамика уровня общего и ионизированного кальция у пациентов с ДТЗ и гипокальциемии после тиреоидэктомии

Примечание: * - достоверные различия с уровнем до операции ($p < 0,05$)

Из данных, представленных на диаграмме, следует, что в первые сутки после операции уровень общего кальция снизился на 11,81%, а ионизированного кальция – на 16,52% ($p > 0,05$).

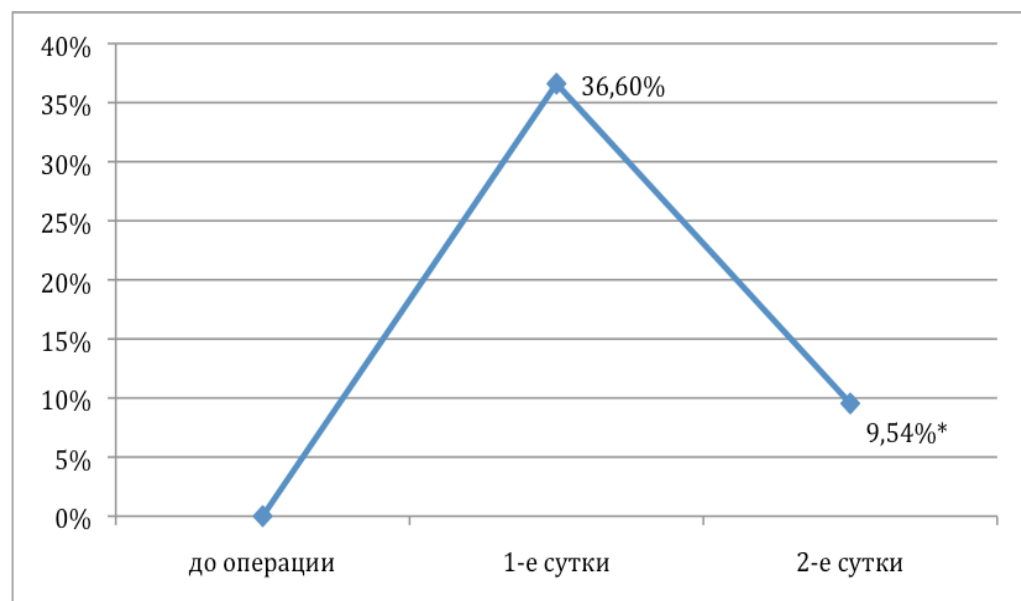


Рис. 3.16 Частота выявления гипокальциемии у пациентов с ДТЗ после тиреоидэктомии

Примечание: * - достоверные различия с частотой в 1-е сут. после операции ($p < 0,01$)

При анализе данных диаграммы обращает на себя внимание, что частота гипокальциемии в первые сутки послеоперационного периода превышает частоту регистрации клинических проявлений гипопаратиреоза (36,6% и 25,3% соответственно, $p < 0,001$). Следовательно, у 11,3% (5) пациентов в 1-е сутки отмечалась бессимптомная гипокальциемия.

При изучении динамики уровня фосфора в крови у больных с гипокальциемией в послеоперационном периоде было установлено, что в первые сутки она носила противоположный характер – уровень фосфора повышался (рис. 3.17).



Рис. 3.17 Динамика уровня фосфора в крови у пациентов с ДТЗ и гипокальциемией после тиреоидэктомии

Примечания: * - достоверные различия с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Из данных диаграммы следует, что в первые сутки послеоперационного периода происходило достоверное повышение уровня фосфора в крови – в 2 раза. В итоге средний уровень фосфора в группе пациентов с ДТЗ в первые сутки послеоперационного периода превышал референсные значения.

Анализ динамики уровня паратгормона у пациентов с ДТЗ в послеоперационном периоде позволил установить, что в 1-е сутки он значительно снизился (рис. 3.18).

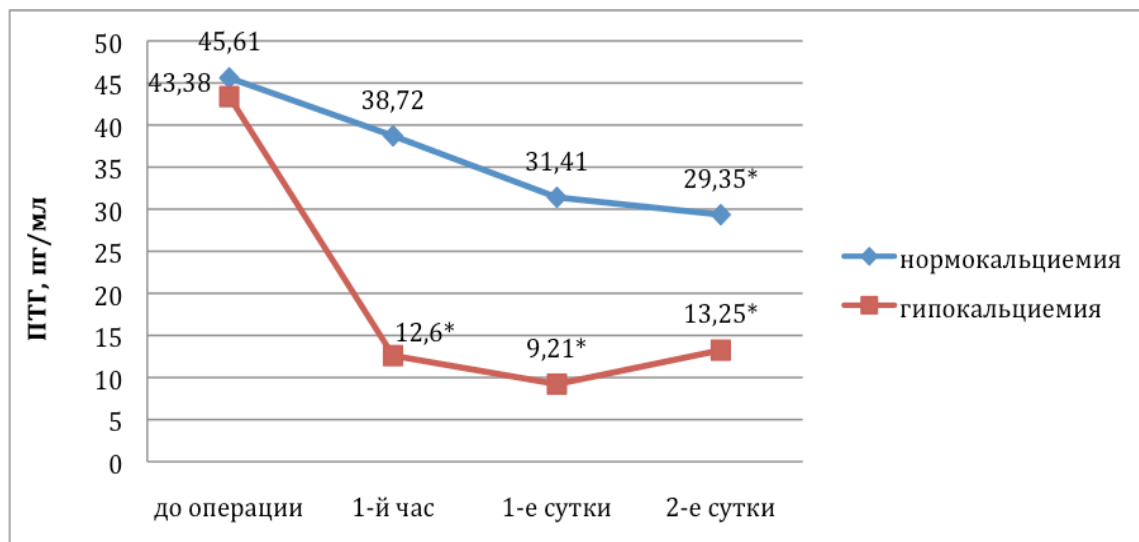


Рис. 3.18 Динамика уровня ПТГ в крови у пациентов с ДТЗ после тиреоидэктомии

Примечание: * - достоверные различия с первоначальным уровнем ($p < 0,05$)

При анализе данных выявлено, что уже через 1 час после тиреоидэктомии отмечилось снижение среднего уровня паратгормона в крови в обеих группах, в первые же сутки послеоперационного периода он стал достоверно ниже первоначального значения, а в группе с гипокальциемией ниже референсных значений (а также ниже показателей пациентов с МУЗ) и различия между группами были статистически достоверными.

При изучении индивидуальных данных больных ДТЗ было установлено, что в первый час после операции уровень паратгормона снизился у 28,6% ($n=32$) пациентов, тогда как через 1 сутки после операции доля таких пациентов достигала 35,7% ($n=40$) (рис. 3.19).

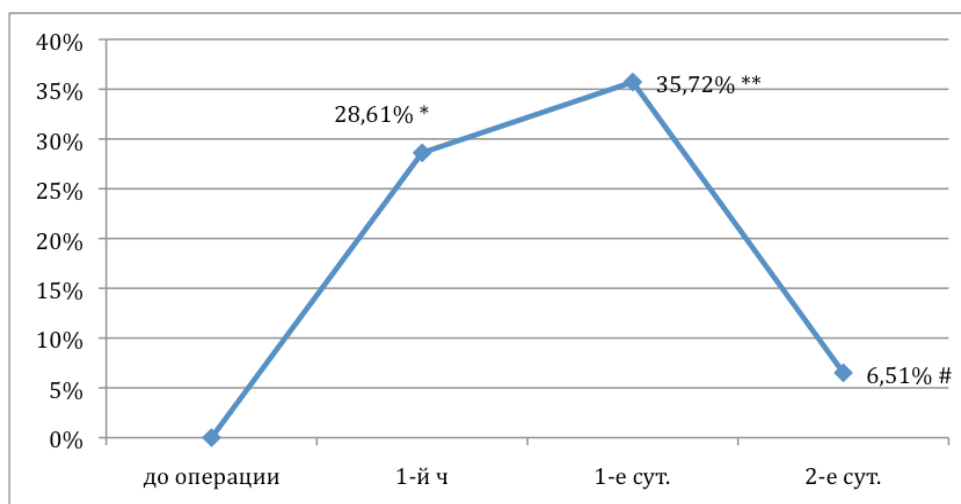


Рис. 3.19 Динамика частоты выявления снижения уровня ПТГ в крови у пациентов с ДТЗ после тиреоидэктомии

Примечание: * - достоверные различия до операции ($p < 0,05$); ** - достоверные различия с долей пациентов на сроке 1-й час послеоперационного периода ($p < 0,001$); # - достоверные различия с долей пациентов на сроке 1-й час и 1-е сутки послеоперационного периода ($p < 0,001$).

Уровень ПТГ после операции: из 66 пациентов с нормальным показателем ПТГ у 64 была нормокальциемия, 2 имели лабораторную гипокальцемию без клинических проявлений. Из 46 пациентов с ПТГ ниже 10 пг/мл после операции 40 были с клиническими проявлениями гипокальциемии, у 5 была бессимптомная гипокальциемия и у одного была нормокальциемия.

Чувствительность, специфичность для ПТГ ниже 10 пг/мл после операции составили 99%, 97% (табл. 3.11) и для прогнозирования симптоматической гипокальциемии 100%, 98% соответственно (табл. 3.12).

Таблица 3.11

Распределение пациентов с ДТЗ по уровню ПТГ и кальция в крови через 24 часа после тиреоидэктомии.

ПТГ	Гипокальциемия	Нормокальциемия	всего
< 10 пг/мл	45	1	46
> 10 пг/мл	2	64	66
всего	47	65	112

$p < 0,001$. Чувствительность 97%; специфичность 99%

Таблица 3.12

Распределение больных ДТЗ с симптомами и без симптомов гипокальциемии по уровню ПТГ и кальция в крови через 24 часа после тиреоидэктомии.

ПТГ	Наличие симптомов гипокальциемии	Отсутствие симптомов гипокальциемии	всего
< 10 пг/мл	40	6	46
> 10 пг/мл	0	66	66
всего	40	72	112

$p < 0,001$. Чувствительность 100%; специфичность 98%

Нами было установлено, что ПТГ после операции в пределах нормальных значений был у 66 пациентов (58,92%), 46 (41,08%) имели низкие показатели ПТГ. Чувствительность ПТГ <10 пг/мл в прогнозировании развития гипокальциемии составила 97%, специфичность - 99%. У всех 66 больных с уровнем ПТГ >10 пг/мл не было клинических симптомов гипокальциемии. Следовательно, нормальный послеоперационный показатель ПТГ исключает последующее развитие симптоматической гипокальциемии.

Сравнительный анализ предоперационного уровня 25(ОН)D у пациентов с разным уровнем кальция и наличием/отсутствием клинических проявлений гипокальциемии после тиреоидэктомии позволили установить, что он может быть использован в качестве прогностического фактора развития гипокальциемии (таблица 3.13).

Распределение больных ДТЗ после тиреоидэктомии в зависимости от уровня 25(ОН)D до операции

Параметр	Уровень 25(ОН)D в крови		p
	<20 нг/мл (n/%)	>20 нг/мл (n/%)	
гипокальциемия в 1-е сутки*	44 (39,28)	3 (2,68)	<0,001
нормокальциемия в 1-е сутки	38 (33,92)	27 (24,1)	<0,05
симптоматическая гипокальциемия [#]	42 (37,5)	0	<0,001
бессимптомная гипокальциемия	2 (1,79)	3 (2,68)	<0,05
транзиторный гипопаратиреоз	36 (32,14)	3 (2,68)	<0,05
стойкий гипопаратиреоз [¥]	8 (7,2)	0	<0,05

Примечания: * - чувствительность, специфичность составили соответственно 99%, 97%;
[#] - чувствительность, специфичность составили соответственно 96%, 99%;
[¥] - чувствительность, специфичность составили соответственно 99%, 97%; n – абсолютное количество пациентов

Практически у всех пациентов с гипокальциемией был дефицит 25(ОН)D с развитием клинической симптоматики. А ни у одного из пациентов с уровнем 25(ОН)D выше 20 нг/мл не развился в дальнейшем стойкий гипопаратиреоз.

Из представленных данных в таблице 3.14 видно, что чем больше объем щитовидной железы при ДТЗ и выше вероятность повреждения ОЩЖ при операции, тем более выражена гипокальциемия и гипопаратиреоз в послеоперационном периоде ($p < 0,05$). Отмечено, что при большем объеме щитовидной железы уровень ПТГ на следующие сутки после операции снижается почти в 5 раз (в группе больных с объемом до 25 мл уровень ПТГ составил в средней $39,4 \pm 7,3$, а в группе 76-100 мл - $8,9 \pm 1,2$; $p < 0,05$). Таким образом, чем больше степень увеличения ЩЖ, тем более выраженное нарушение кальциевого обмена.

Сравнение лабораторных показателей до и после тиреоидэктомии у больных ДТЗ в зависимости от объема ЩЖ (определенного при УЗИ)

Объем щитовидной железы	Количество больных (n/%)	Уровень кальция общего в крови, ммоль/л		Уровень ПТГ в крови, пг/мл	
		До операции	Через 24 часа после операции	До операции	Через 24 часа после операции
< 25 мл	7 (6,2%)	$2,3 \pm 0,02$	$2,1 \pm 0,02$	$38,4 \pm 7,4$	$39,4 \pm 7,3$
26-50 мл	18 (16%)	$2,3 \pm 0,03$	$2,1 \pm 0,01$	$47,4 \pm 8,4$	$25,8 \pm 8,3$
51-75 мл	36 (32,2%)	$2,2 \pm 0,03$	$2,0 \pm 0,02$	$29,4 \pm 8,7$	$18,6 \pm 2,8$
76-100 мл	41(36,6%)	$2,2 \pm 0,02$	$1,97 \pm 0,03$	$42,4 \pm 5,4$	$8,9 \pm 1,2$
>100 мл	10(8,9%)	$2,2 \pm 0,01$	$1,93 \pm 0,03$	$36,4 \pm 6,4$	$7,3 \pm 1,5$
Величина <i>P</i>		$p1 < 0,05$		$p2 < 0,05$	

Таким образом, при изучении основных предикторов гипопаратиреоза после тиреоидэктомии при ДТЗ установлено, что до операции уровень базального ПТГ у всех больных был в пределах референсных значений, в то же время концентрация 25(ОН)D у 73,8% больных до операции была ниже 20 нг/мл.

В послеоперационном периоде из 112 пациентов с ДТЗ гипопаратиреоз развился у 41,96% (n=47), при этом в 34,8% (n= 39) случаев он носил транзиторный характер, а в 7,2% (n=8) в дальнейшем развился стойкий гипопаратиреоз. Клинические проявления отмечались у 42 (37,5%) больных, а бессимптомная гипокальциемия была выявлена лишь у 5 (4,5%).

Анализ динамики основных показателей кальциевого обмена позволил установить, что в первые сутки после хирургического вмешательства отмечалось достоверное снижение уровней, как общего, так и ионизированного кальция.

Следует также отметить, что в группе больных с уровнем кальция в крови меньше 2,0 ммоль/л после тиреоидэктомии, предоперационная концентрация 25(ОН)D и ПТГ после операции была значительно ниже, чем в группе с

показателями кальция больше 2,0 ммоль/л ($p<0,05$). Согласно логистическому регрессивному анализу, послеоперационный уровень ПТГ ниже 10 пг/мл был основным прогностическим фактором послеоперационной гипокальциемии ($p<0,001$).

Принадлежность к женскому полу является существенным фактором возникновения послеоперационной гипокальциемии, возможно из-за того, что женщины более склонны к дефициту витамина D, чем мужчины [5].

Было отмечено, что чем больше объем щитовидной железы, тем больше возрастает риск развития гипокальциемии ($p<0,05$). При большем объеме щитовидной железы уровень ПТГ на следующие сутки после операции снижается почти в 5 раз (в группе больных с объемом до 25 мл уровень ПТГ составил в средней $39,4 \pm 7,3$, а в группе 76-100 мл - $8,9 \pm 1,2$; $p<0,05$), так как чем больше объем ЩЖ, тем больше вероятность повредить ОЩЖ.

Также, по данным нашего исследования пациенты с ДТЗ при длительном течении заболевания (более 5 лет, средняя длительность течения ДТЗ в группе с послеоперационной гипокальциемией составила $67,1 \pm 10$ мес.), у которых был дефицит 25(ОН)D и повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови до операции, подвержены большему риску возникновения послеоперационной гипокальциемии. Можно сделать вывод, что обязательно следует проводить мониторинг уровня витамина D и щелочной фосфатазы в крови пациентов ДТЗ, которым планируется оперативное лечение.

Таким образом, основными характеристиками, оказывающими влияние на развитие гипокальциемии в послеоперационном периоде пациентов с ДТЗ стали: женский пол, длительное течение заболевания (более 5 лет), большие объемы щитовидной железы, повышение уровня щелочной фосфатазы. Надежными и точными прогностическими критериями развития гипопаратиреоза можно считать в предоперационном периоде уровень 25(ОН)D менее 20 нг/мл, а после операции – уровень ПТГ менее 10 нг/мл.

В связи с этим, мы считаем, что необходимо проводить мониторинг послеоперационной концентрации кальция, ПТГ в сыворотке крови в первые

сутки после операции для выявления пациентов, у которых развивается гипопаратиреоз для своевременного назначения дополнительного лечения.

3.3 Сравнительная оценка до- и послеоперационных предикторов гипокальциемии у больных раком щитовидной железы

Группа больных РЩЖ составила 98 человек, средний возраст $39,8 \pm 18,4$ лет (в диапазоне от 17 до 72 лет). Соотношение женщины/мужчины 2/1 ($n=61/37$). Все пациенты были разделены на две группы (А и В) для оценки влияния объема оперативного вмешательства на частоту и выраженность гипокальциемии. Группе А ($n=41$) выполнялась только тиреоидэктомия. В группе В ($n=57$) были пациенты с подозрением на наличие метастазированных лимфатических узлов, им дополнительно проводилась центральная лимфаденэктомия.

При изучении состояния пациентов до операции было установлено, что их жалобы носили неспецифический характер и были обусловлены преимущественно наличием объемного образования в области шеи (рис. 3.20). Из данных диаграммы следует, что наиболее частой жалобой больных РЩЖ была деформация шеи 22,11% ($n=21$). Примерно с той же частотой регистрировались жалобы на чувство «комка в горле», тогда как остальные жалобы фиксировались достоверно реже ($p < 0,05$).

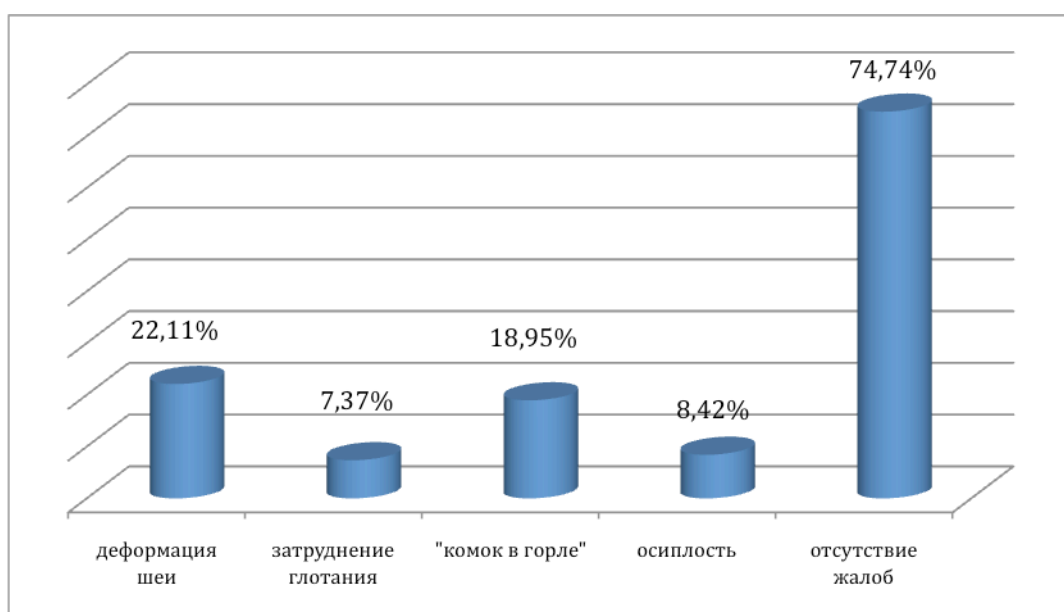


Рис. 3.20 Частота жалоб пациентов РЩЖ

Обращает на себя внимание, что у большинства больных РЩЖ жалобы отсутствовали, что существенно затрудняет диагностику данного заболевания.

Все пациенты данной группы находились в эутиреоидном состоянии. Также отсутствовала симптоматика гипопаратиреоза – как субъективная, так и объективная. Во время объективного осмотра у большинства пациентов (61,22%, n=60) пальпаторно определялось объемное образование плотно-эластической консистенции.

При оценке объема щитовидной железы по данным УЗИ было установлено, что данный показатель в группе варьировал от 9 до 48 мл, и в среднем составил $28,23 \pm 12,88$ мл.

При оценке структуры опухолевого узла щитовидной железы было отмечено, что в большинстве случаев он был гипозоногенным (рис. 3.21).

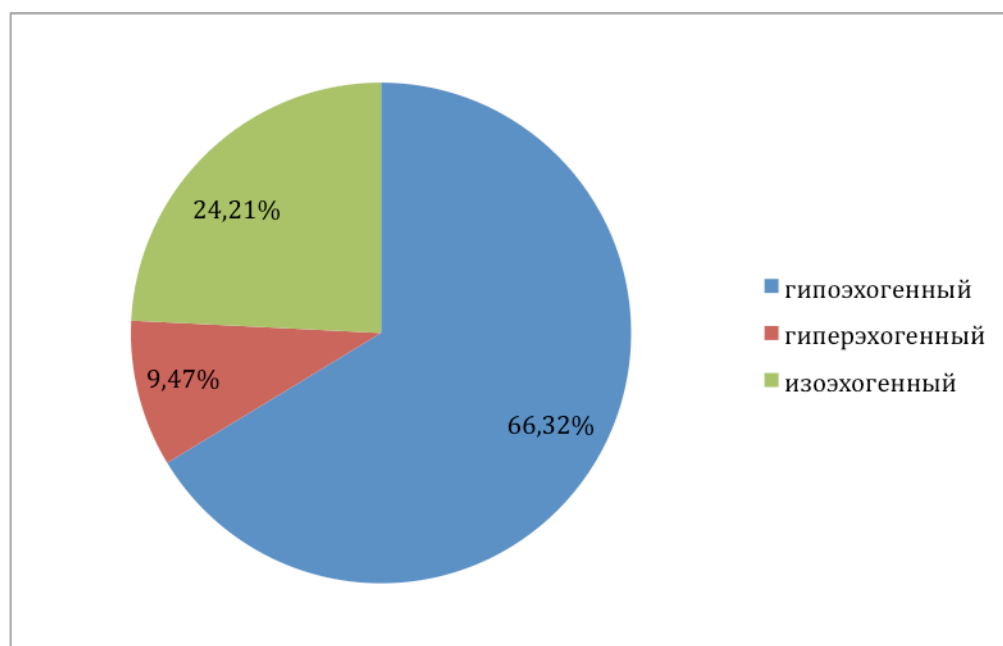


Рис. 3.21 Распределение больных РЩЖ в соответствии с эхогенностью опухолевого узла при УЗИ

Из данных диаграммы следует, что в 2/3 случаев опухолевый узел был гипозоногенным. Изоэхогенная структура отмечалась достоверно реже – у 24,47% (n=23) пациентов ($p < 0,01$), тогда как гиперэхогенная структура была зафиксирована лишь у 9 (9,18%) больных ($p < 0,01$). Интересно отметить, что

смешанная структура узла не была выявлена ни в одном случае. Также во время УЗИ у 55 (56,12%) пациентов была отмечена неровность контура опухолевого узла, а в 59 (60,2%) случаев – его слабая очерченность. У 34,69% (n=34) больных группы в опухолевом узле визуализировались кальцинаты. При изучении кровотока в узле у 76 (77,55%) пациентов была выявлена его гиперваскуляризация.

По данным тонкоигольной аспирационной биопсии и дальнейшем гистологическом исследовании было установлено, что во всех случаях диагностировался дифференцированный рак щитовидной железы (папиллярная аденокарцинома).

При тщательном клиническом и инструментальном (УЗИ, ТАБ и исследование смыва на тиреоглобулин подозрительных паратрахеальных лимфатических узлов) обследовании пациентов анализируемой группы было также установлено, что у 57 (58,16%) больных в процесс вовлечены паратрахеальные лимфатические узлы, в связи с чем объем операции был расширен до центральной лимфаденэктомии.

Лабораторная оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена у пациентов РЩЖ до операции позволила выявить, что уровень как общего, так и ионизированного кальция в группе был в пределах референсных значений.

Средние уровни общего и ионизированного кальция в подгруппах пациентов с поражением лимфатических узлов (группа В) и без такового (группа А) не отличались (табл. 3.15).

Таблица 3.15

Сопоставление уровней общего и ионизированного кальция в крови в группах больных РЩЖ до операции

Показатель	Средний уровень в группе А (n=41)	Средний уровень в группе В (n=57)	p
общий кальций, ммоль/л	2,32±0,01	2,31±0,03	>0,05
ионизированный кальций, ммоль/л	1,15±0,02	1,13±0,02	>0,05

Средний уровень фосфора в крови больных РЦЖ составил $0,86 \pm 0,02$ ммоль/л, т.е. находился в пределах референсных значений. При сопоставлении базального уровня фосфора в крови пациентов групп А и В значимые различия выявлены не были.

При определении уровня базального ПТГ у больных РЦЖ было установлено, что его средний уровень в группе был в пределах нормы и составил $42,81 \pm 9,34$ пг/мл. Следует отметить, что значимые различия уровня данного гормона в группах пациентов выявлены не были: $44,83 \pm 7,38$ пмоль/л в группе А и $41,52 \pm 8,72$ пмоль/л в группе В ($p > 0,05$).

Оценка предоперационного уровня 25(ОН)D показала, что в 32 случаях (32,65%, все были женщины) составлял 20 нг/мл или меньше, а у 66 (67,35%; женщины – 29, мужчины – 37) – выше 20 нг/мл. При этом достоверных различий средних показателей между группами отсутствовали (рис.3.22).

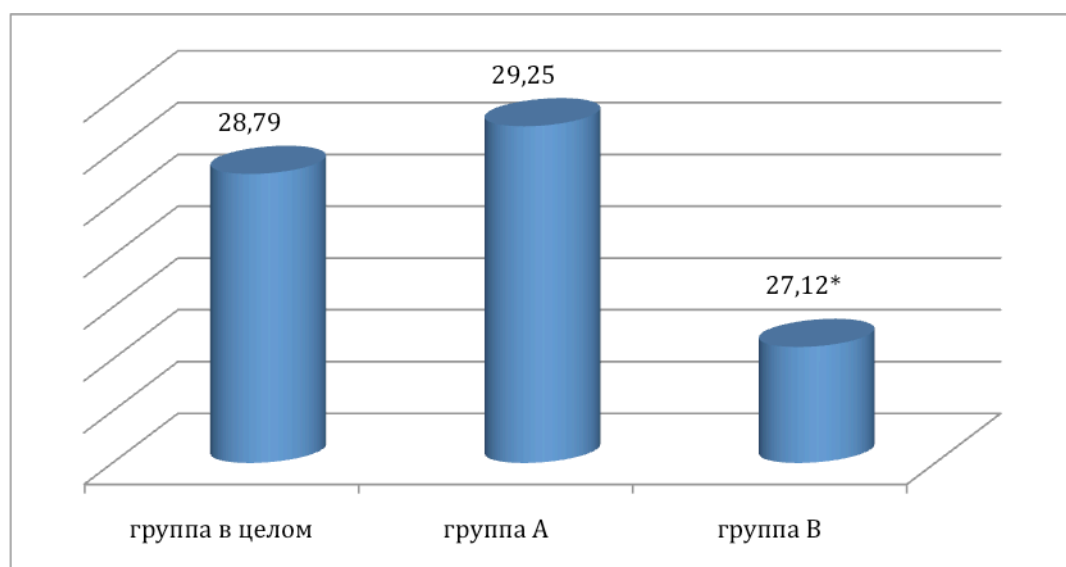


Рис. 3.22 Сопоставление уровня 25(ОН)D (нг/мл) в крови в группах больных РЦЖ до операции

Примечание: * - отсутствие достоверных различий между подгруппами ($p > 0,05$)

На диаграмме хорошо видно, что уровень 25(ОН)D до операции у пациентов группы В был несколько ниже как среднегрупповых значений, так и

значений пациентов из группы А, но выявленные различия не были статистически значимыми ($p>0,05$).

При оценке клинического состояния пациентов РЦЖ после операции было установлено, что в первые 2-е суток у 33 (33,67%) больных появились жалобы, характерные для гипопаратиреоза. Данные жалобы выявлялись с равной частотой в 1-е и 2-е сутки после операции, а в дальнейшем их частота снижалась.

Больные с послеоперационным гипопаратиреозом предъявляли жалобы, характерные для гипокальциемии, в том числе расстройства чувствительности и вегетативные нарушения. При объективном обследовании у всех пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом были выявлены симптомы, свидетельствующие о повышении возбудимости двигательных нервов (рис. 3.23). Из данных диаграммы следует, что наиболее часто встречается симптом Хвостека (44,21%).

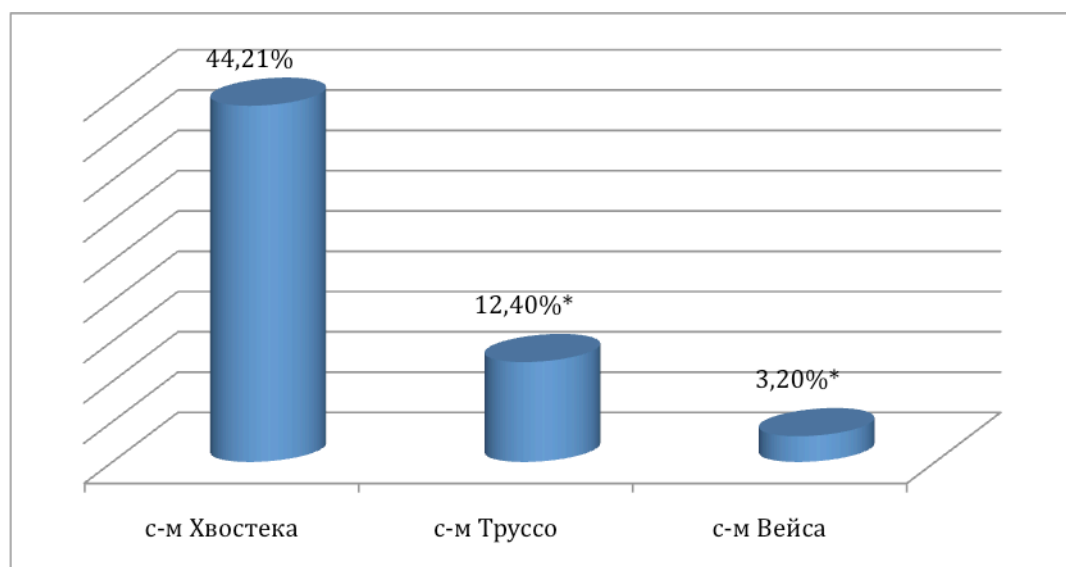


Рис. 3.23 Частота выявления специфических симптомов послеоперационного гипопаратиреоза у пациентов РЦЖ

Примечание: * - достоверное различие с частотой регистрации симптома Хвостека ($p<0,05$)

В зависимости от послеоперационной концентрации кальция пациенты в группах А и В дополнительно были разделены на 2 подгруппы. В подгруппе 1 послеоперационный уровень кальция в сыворотке крови составлял 2,0 ммоль/л или меньше, а в подгруппе 2 превышал 2,0 ммоль/л.

К числу факторов, способствующих развитию послеоперационной гипокальциемии можно отнести средний и пожилой возраст, низкий уровень 25(ОН)D до операции, а также снижение уровня ПТГ в 1-й час и 1-е сутки послеоперационного периода. Сравнение основных демографических и лабораторных показателей пациентов 1 и 2 подгруппы отражены в таблицах 3.16 и 3.17.

Таблица 3.16

Сравнение показателей больных РЩЖ с гипокальциемией и с нормокальциемией в подгруппе с тиреоидэктомией (группа А)

Параметр	группа А (n=41) (тиреоидэктомия)		Величина <i>P</i>
	гипокальциемия (n=12)	нормокальциемия (n=29)	
Возраст (лет)	58,2±4,2	39,7±2,9	<0,01
Женщины/мужчины	8/4	20/9	>0,05
Объем ЩЖ (мл)	25,9±7,9	23,8±8,3	>0,05
общий кальций после операции (ммоль/л)	1,92±0,09	2,11±0,07	<0,01
ионизированный кальций после операции (ммоль/л)	0,95±0,07	1,09±0,03	<0,01
ПТГ через 1 час после операции (пг/мл)	21,3±1,9	35,09±9,76	<0,001
ПТГ через 24 часа после операции (пг/мл)	12,87±1,8	32,63±8,34	<0,001
Фосфор после операции (ммоль/л)	1,63±0,04	0,96±0,02	<0,05
Сывороточная ЩФ до операции (Ед/л)	216,6±32,5	198,8±25,3	>0,05
25(ОН)D до операции (нг/мл)	18,72±3,6	31,78±6,9	<0,01
Количество пациентов <20/>20 нг/мл 25(ОН)D, n	8/4	2/27	<0,01

Таблица 3.17

Сравнение показателей больных РЦЖ с гипокальциемией и с нормокальциемией в подгруппе с тиреоидэктомией и центральной лимфаденэктомии (группа В)

Параметр	группа В (n=57) (тиреоидэктомия+ ЦЛАЭ)		Величина <i>P</i>
	гипокальциемия (n=40)	нормокальциемия (n=17)	
Возраст (лет)	56,5±3,8	38,3±3,4	<0,01
Женщины/мужчины	24/16	9/8	>0,05
Объем ЩЖ (мл)	43,8±2,9	41,0±3,8	>0,05
общий кальций после операции (ммоль/л)	1,82±0,07	2,18±0,03	<0,01
ионизированный кальций после операции (ммоль/л)	0,91±0,09	1,08±0,08	<0,01
ПТГ через 1 час после операции (пг/мл)	10,42±1,6	31,76±12,11	<0,001
ПТГ на следующие сутки после операции (пг/мл)	7,53±1,5	29,81±10,25	<0,001
Фосфор после операции (ммоль/л)	1,78±0,02	1,04±0,03	<0,05
Сывороточная ЩФ до операции (Ед/л)	198,6±28,5	179,7±42,2	>0,05
25(ОН)D до операции, нг/мл	10,41±1,26	43,96±1,88	<0,01
Количество пациентов <20/>20 нг/мл 25(ОН)D, n	21/19	1/16	<0,01

Как в группе А так и в группе В у пациентов с гипокальциемией преобладал средний и пожилой возраст, и также отмечалось выраженное снижение уровня ПТГ в крови уже через 1 час после операции, и также в этой группе у большего количества пациентов был выявлен дефицит витамина D по сравнению с группой с нормокальциемией.

Следует отметить, что исходный объем щитовидной железы не оказывал влияния на частоту развития послеоперационного гипопаратиреоза. Среди факторов, оказывающих влияние на развитие гипокальциемии в послеоперационном периоде большую роль в анализируемой группе играл объем оперативного вмешательства – более неблагоприятным вариантом было сочетание тиреоидэктомии с центральной лимфаденэктомией.

Дифференцированный анализ уровня кальция в группах пациентов РЦЖ позволил установить, что в группе В снижение анализируемого показателя в первые сутки после операции было достоверно более выраженным, чем в группе А (табл. 3.18).

Таблица 3.18

Сопоставление среднего уровня общего и ионизированного кальция (ммоль/л) после операции в группах больных РЦЖ

Показатель	Группы больных РЦЖ		p
	группа А	группа В	
Уровень общего кальция			
в 1-е сут.	1,92±0,09	1,82±0,07	<0,05
Уровень ионизированного кальция			
в 1-е сут.	0,95±0,07	0,91±0,09	<0,05

Из данных таблицы следует, что в послеоперационном периоде уровень как общего, так и ионизированного кальция в группе В был достоверно ниже, чем в группе А. Этот факт можно расценить как свидетельство влияния объема оперативного вмешательства на щитовидной железе на показатели фосфорно-кальциевого обмена, поскольку исходные уровни кальция в группах были сопоставимы.

При изучении индивидуальных колебаний уровня общего и ионизированного кальция у больных РЦЖ в послеоперационном периоде было выявлено, что частота гипокальциемии в первые сутки после операции достигала 53,10% (n=52). Во время контрольного обследования пациентов на фоне лечения через 6 месяцев после операции гипокальциемия выявлялась у 12,24% (n=12) больных РЦЖ, т.е. у них сформировался стойкий послеоперационный гипопаратиреоз. Соответственно, частота транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза составила 40,82% (n=40).

При анализе данных, представленных на диаграмме (рисунок 3.26), следует отметить, что частота выявления гипокальциемии в раннем послеоперационном

периоде существенно превышает частоту регистрации симптомов послеоперационного гипопаратиреоза – 53,10% и 33,67% ($p < 0,05$). Следовательно, у 19,43% ($n=19$) пациентов РЦЖ отмечалась бессимптомная гипокальциемия.

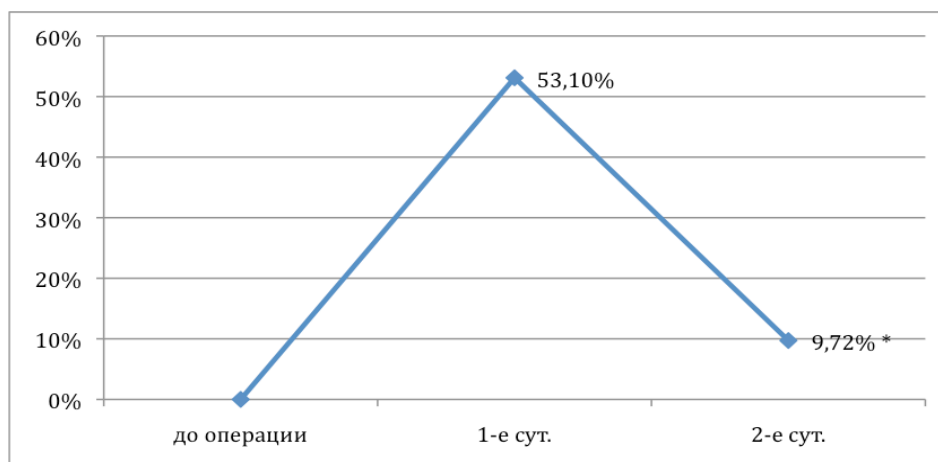


Рис. 3.24 Динамика выявления гипокальциемии у пациентов РЦЖ после операции (в общей группе)

Примечание: * - достоверные различия с частотой в 1-е сутки после операции ($p < 0,01$)

Представляет интерес отдельный анализ частоты выявления гипокальциемии в группах больных РЦЖ в зависимости от объема оперативного вмешательства (рис. 3.25).

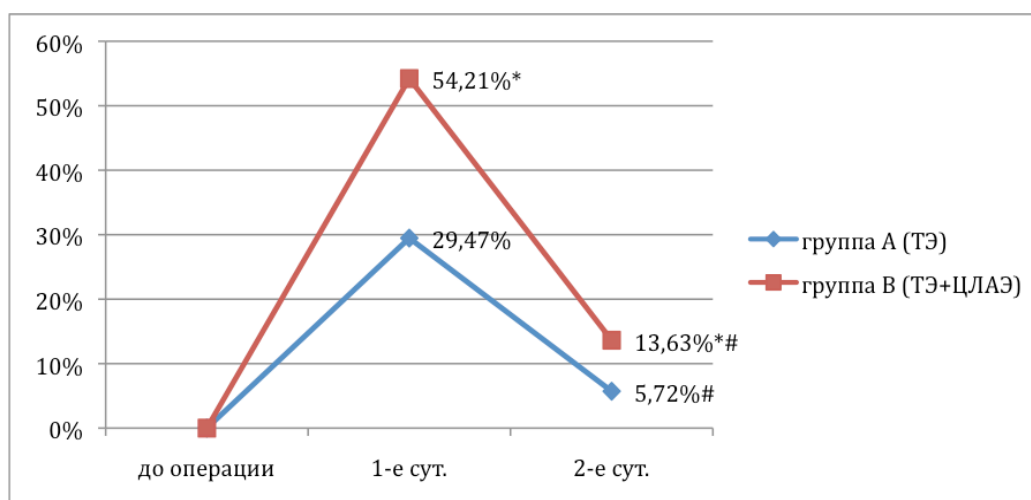


Рис. 3.25 Сопоставление частоты гипокальциемии в послеоперационном периоде в подгруппах больных РЦЖ

Примечание: * - достоверные различия между группами ($p < 0,05$);

- достоверные различия по сравнению с частотой в 1-е сутки ($p < 0,05$)

Из данных диаграммы следует, что уже в 1-е сут. послеоперационного периода частота регистрации гипокальциемии в группе В достоверно превышала показатели группы А.

При изучении динамики уровня фосфора в крови пациентов в группах А и В были выявлены существенные различия и отмечено повышение уровня фосфора в крови, причем достигнутый уровень превышал норму (рис. 3.26).

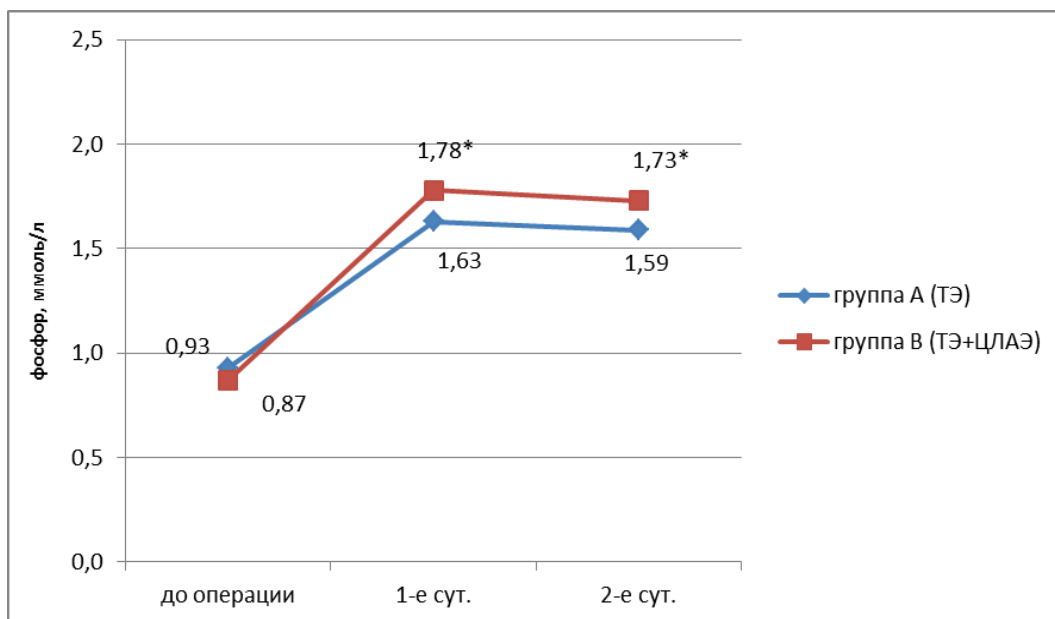


Рис. 3.26 Сопоставление динамики уровня фосфора в крови в группах пациентов РЦЖ и гипокальциемией после операции

Примечание: * - достоверные различия между группами ($p < 0,01$)

При анализе данных диаграммы обращает на себя внимание, что средний уровень фосфора в группе В достоверно превышал показатель в группе А.

Анализ уровня ПТГ в подгруппах пациентов с разным объемом оперативного вмешательства продемонстрировал, что наиболее выраженное снижение данного показателя было характерно для больных, перенесших тиреоидэктомию и центральную лимфаденэктомию (группа В) (рис. 3.27).

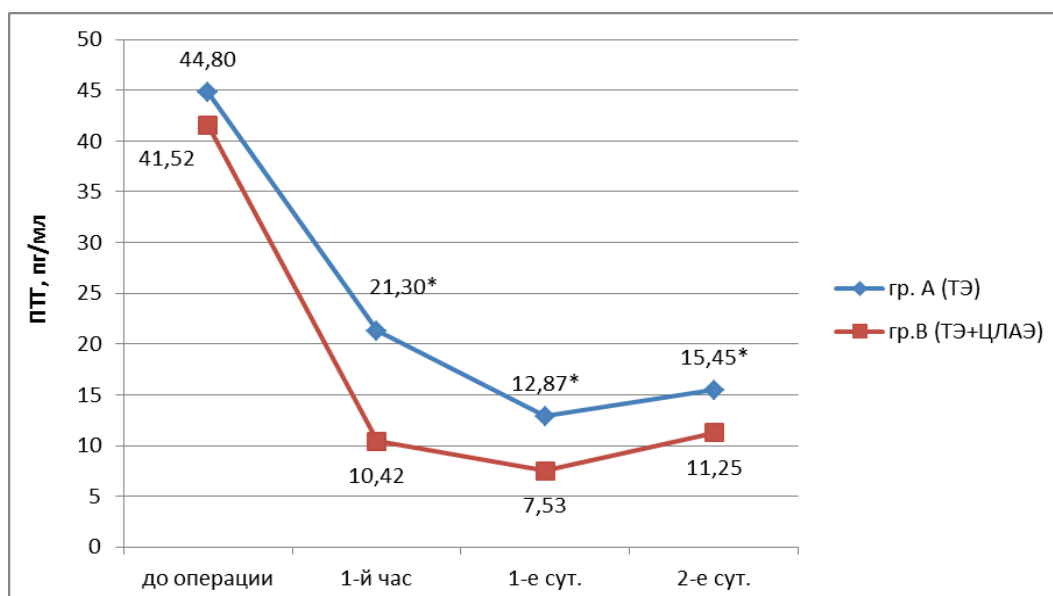


Рис. 3.27 Сопоставление динамики уровня ПТГ в крови в группах пациентов РЦЖ и гипокальциемией после операции

Примечание: * - достоверные различия между подгруппами ($p < 0,01$)

Из рис. 3.27 следует, что при сопоставимых первоначальных уровнях ПТГ в подгруппах уже в 1-й час послеоперационного периода в группе В этот показатель был достоверно ниже, чем в группе А.

Изучение роли уровня ПТГ в 1-е сутки послеоперационного периода позволило выявить, что гипокальциемия после тиреоидэктомии достоверно чаще фиксировалась у лиц с уровнем ПТГ менее 10 пг/мл.

Из 46 пациентов с нормальным показателем ПТГ у 41 была нормокальциемия, 5 имели лабораторную гипокальциемию без клинической симптоматики. Из 52 пациентов с ПТГ < 10 пг/мл после операции 33 были с клиническими проявлениями гипокальциемии, у 14 была бессимптомная гипокальциемия и только у 5 была нормокальциемия.

Таблица 3.19

Распределение больных РЦЖ по уровню ПТГ и кальция в крови на следующий день после операции.

ПТГ	Гипокальциемия	Нормокальциемия	всего	p
< 10 пг/мл	47	5	52	<0,001
> 10 пг/мл	5	41	46	<0,001
всего	52	46	98	

Из данных таблицы следует, что при уровне ПТГ в 1-е сутки после тиреоидэктомии менее 10 пг/мл пациенты с гипокальциемией регистрируются достоверно чаще, чем при уровне данного гормона более 10 пг/мл. Чувствительность, специфичность для данного показателя составили соответственно 92%, 94%.

При анализе полученных данных также было установлено, что уровень ПТГ в 1-е сутки послеоперационного периода менее 10 пг/мл можно рассматривать в качестве предиктора развития симптоматической гипокальциемии (табл. 3.20).

Таблица 3.20

Распределение больных РЦЖ с симптомами и без симптомов гипокальциемии по уровню ПТГ и кальция в крови на следующий день после операции.

ПТГ	Наличие симптомов гипокальциемии	Отсутствие симптомов гипокальциемии	всего	p
< 10 пг/мл	33	19	52	<0,001
> 10 пг/мл	0	46	46	<0,05
всего	33	65	98	

Нами было установлено, что ПТГ после операции в пределах нормальных значений был у 46 пациентов (46,93%), 52 (53,06%) имели низкие показатели ПТГ. У всех 46 больных с уровнем ПТГ>10 пг/мл не было клинических симптомов гипокальциемии. Следовательно, нормальный послеоперационный показатель ПТГ исключает последующее развитие симптоматической

гипокальциемии. Чувствительность, специфичность для данного показателя составили соответственно 98%, 99%.

При изучении уровня 25(ОН)D до операции у пациентов в зависимости от уровня кальция и клинического состояния после тиреоидэктомии было установлено, при его уровне менее 20 нг/мл достоверно чаще развивается симптоматическая гипокальциемия и стойкий послеоперационный гипопаратиреоз (табл. 3.21).

Таблица 3.21

Распределение больных РЩЖ после тиреоидэктомии в зависимости от уровня 25(ОН)D до операции

Параметр	Уровень 25(ОН)D в крови		p
	<20 нг/мл (n/%)	>20 нг/мл (n/%)	
гипокальциемия в 1-е сутки*	31 (31,36)	21 (21,42)	<0,05
нормокальциемия в 1-е сутки	3 (3,06)	43 (43,88)	<0,001
симптоматическая гипокальциемия [#]	24 (24,48)	9 (9,18)	<0,001
бессимптомная гипокальциемия	1 (1,02)	18 (18,36)	<0,001
транзиторный гипопаратиреоз	20 (20,4)	20 (20,4)	>0,05
стойкий гипопаратиреоз [¥]	9 (9,18)	3 (3,06)	<0,05

Примечания: * - чувствительность, специфичность составили соответственно 92%, 94%;
- чувствительность, специфичность составили соответственно 95%, 92%; ¥ - чувствительность, специфичность составили соответственно 96%, 94%.

Таким образом, в послеоперационном периоде у 33,67% (n=33) были зафиксированы клинические проявления послеоперационного гипопаратиреоза, причем наибольшее количество наблюдалось в первые сутки после операции. При изучении уровня кальция в послеоперационном периоде было установлено, что уровень как общего, так и ионизированного кальция достоверно снизился уже в 1-е сутки после тиреоидэктомии. Анализ уровней кальция в послеоперационном периоде в группах пациентов в зависимости от объема оперативного

вмешательства позволил установить, что наиболее выраженные отклонения были характерны для пациентов, перенесших тиреоидэктомию и центральную лимфадэктомию (группа В). В целом частота гипокальциемии в анализируемой группе достигала 53,10% (n=52), причем она достоверно чаще определялась в группе В. Следует отметить, что в большинстве случаев (33,67%) гипокальциемия была симптоматической, и лишь у 19% пациентов была бессимптомной.

Анализ уровня фосфора в послеоперационном периоде позволил выявить его достоверное повышение уже в первые сутки. При этом более выраженные изменения уровня фосфора были типичны для пациентов группы В. Динамика уровня паратгормона в послеоперационном периоде носила противоположный характер – в 1-й час он снижался с последующим падением в 1-е сутки. Более неблагоприятная динамика уровня ПТГ была характерна для пациентов группы В – снижение уровня гормона было более выраженным, а частота регистрации низкого уровня гормона выше, чем в группе А.

Изучение факторов, влияющих на развитие послеоперационной гипокальциемии после операции у больных РЩЖ позволило установить, что основную роль играли возраст, уровень 25(ОН)D в предоперационном периоде, снижение уровня кальция в 1-е сутки и уровня ПТГ в 1-й час и 1-е сутки после операции. При анализе роли ПТГ и 25(ОН)D в качестве прогностических факторов развития послеоперационной гипокальциемии, в том числе симптоматической и стойкой, было выявлено, что предикторами являются уровень ПТГ в 1-й час и/или 1-е сутки после операции ниже 10 пг/мл, предоперационный уровень 25(ОН)D менее 20 нг/мл.

3.4 Сравнение эффективности схем коррекции гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после тиреоидэктомии

Вторая часть исследования включала в себя определение эффективности различных схем терапии послеоперационного гипопаратиреоза. Всем пациентам с послеоперационной гипокальциемией (n=144; 41,14%) проводилось тщательное динамическое наблюдение в течение 6 месяцев с регулярной оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена.

С целью устранения послеоперационной гипокальциемии все больные, независимо от нозологической патологии щитовидной железы до операции, были разделены на три группы в зависимости от исходных показателей 25(OH)D до операции и уровня ПТГ после операции.

Группа 1 (n=98) наиболее тяжелая, с клинической картиной гипопаратиреоза, где уровень ПТГ был ниже 10 пг/мл, а 25(OH)D ниже 20 нг/мл. В этой группе назначалось две схемы терапии – комбинированная препаратами кальция и аналогом активного метаболита витамина D (альфакальцидол) (n=58); и терапия только карбонатом кальция (n=40).

Группа 2 (n=35), где ПТГ после операции также был ниже 10 пг/мл, однако 25(OH)D был выше 20 нг/мл. Здесь было использовано три схемы терапии: комбинированная – препараты кальция и альфакальцидол (n=15), терапия только альфакальцидолом (n=8) и лечение только препаратами кальция (n=12).

В группе 3 (n=11) уровень ПТГ был в пределах 10-15 пг/мл, но был дефицит витамина D (ниже 20 нг/мл). В этой группе терапия также была назначена комбинированная – препаратами кальция и альфакальцидолом (n=5) и изолированно только альфакальцидолом (n=6).

Все лечение изначально назначалось в среднетерапевтической дозировке с последующим индивидуальным подбором доз.

Уровень кальция, фосфора и ПТГ в группах контролировался еженедельно до достижения их нормального уровня, а затем – 1 раз в месяц с целью определения стойкости достигнутого эффекта.

При оценке динамики общего кальция в крови в первой группе (рис. 3.28) на фоне терапии комбинированной схемой карбонатом кальция в сочетании с альфакальцитолом отмечается более ранняя нормализация уровня кальция в крови и уже на 1-2 неделе лечения показатели находились в пределах референсных значений. Стойкая нормализация отметилась уже на 3-4 неделе лечения. После 1 месяца терапии лечение прекратилось у 30 больных (20,8%). В дальнейшем на 2-3 месяце перестали получать препараты 15 пациентов (10,4%) и постоянный прием был у 13 больных (9%) с дальнейшим развитием стойкого гипопаратиреоза.

Сравнивая показатели общего кальция на терапии только карбонатом кальция, стойкая нормализация уровня общего кальция в крови произошла только через 2 месяца лечения, в этот срок полная отмена приема препарата была у 10 больных (6,9%), остальные получали терапию более длительно и в итоге стойкий гипопаратиреоз развился у 8 пациентов (5,56%).

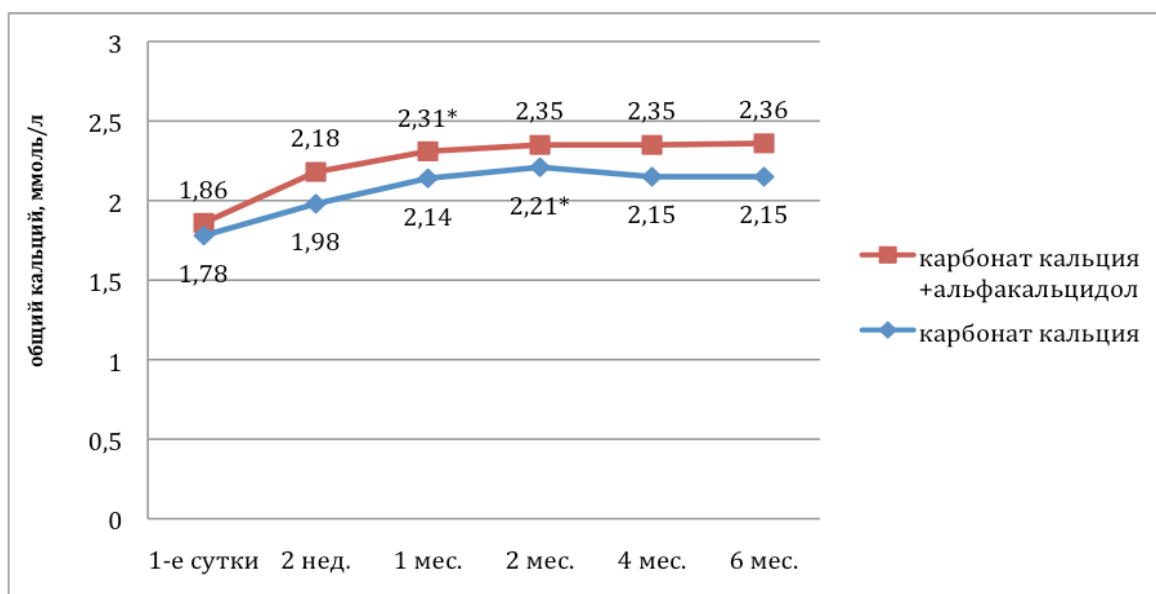


Рис. 3.28 Динамика общего кальция в крови при разных схемах терапии в 1 группе.

Примечание: * - достоверное различие с уровнем до начала терапии ($p < 0,05$)

Следует отметить, что при приеме комбинированной терапии ни у одного пациента не отмечалось клинической симптоматики гипокальциемии, при приеме

же только карбоната кальция у 10 пациентов сохранялся симптом Хвостека и умеренное онемение пальцев рук в течении 1 месяца после операции.

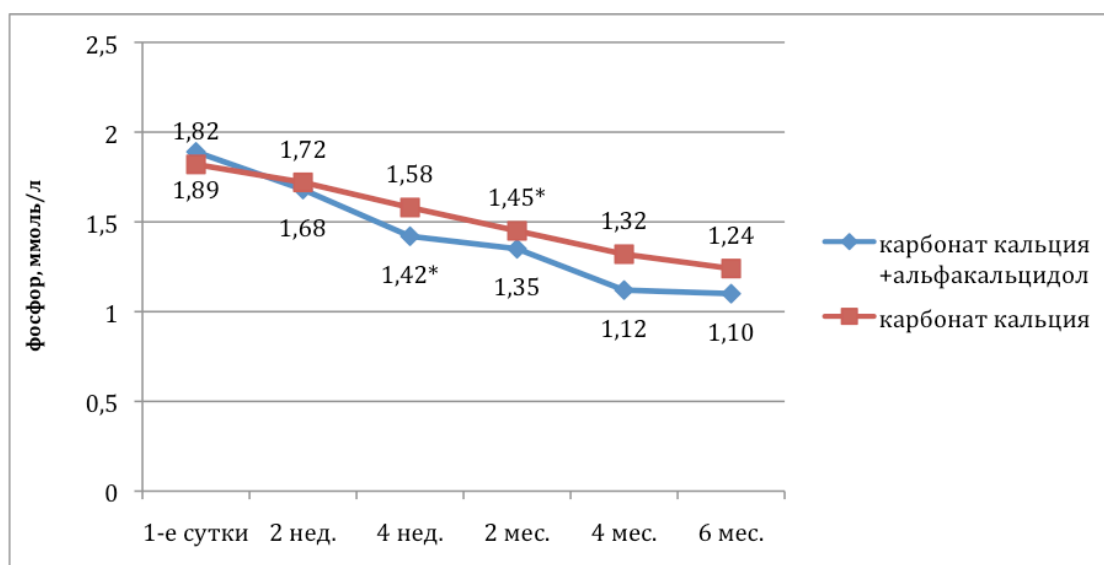


Рис. 3.29 Динамика фосфора в крови при разных схемах терапии в 1 группе.

Примечание: * - достоверное различие с уровнем до начала терапии ($p < 0,05$)

При анализе полученных данных (рис. 3.29) было выявлено, что при сопоставимом высоком исходном уровне фосфора у всех пациентов первой группы, достоверное его снижение отмечалось на 3-4 неделе лечения как на комбинированной терапии, так и на изолированном приеме карбоната кальция. В конце наблюдения отмечалось наибольшее снижение фосфора в группе, получавшее комбинированную терапию, однако достоверной статистической разницы с больными, принимавших только карбонат кальция не получено.

При оценке динамики уровня ПТГ в крови (рис. 3.30) исходно были достаточно низкие значения, на фоне комбинированной терапии происходило более быстрое восстановление функции ОЦЖ и нормализация показателя ПТГ в крови уже на 4 неделе лечения. При изолированной же терапии препаратами кальция восстановление функции ОЦЖ происходило более медленно, и стабилизация уровня ПТГ в крови отметилась только через 3-4 месяца наблюдения.

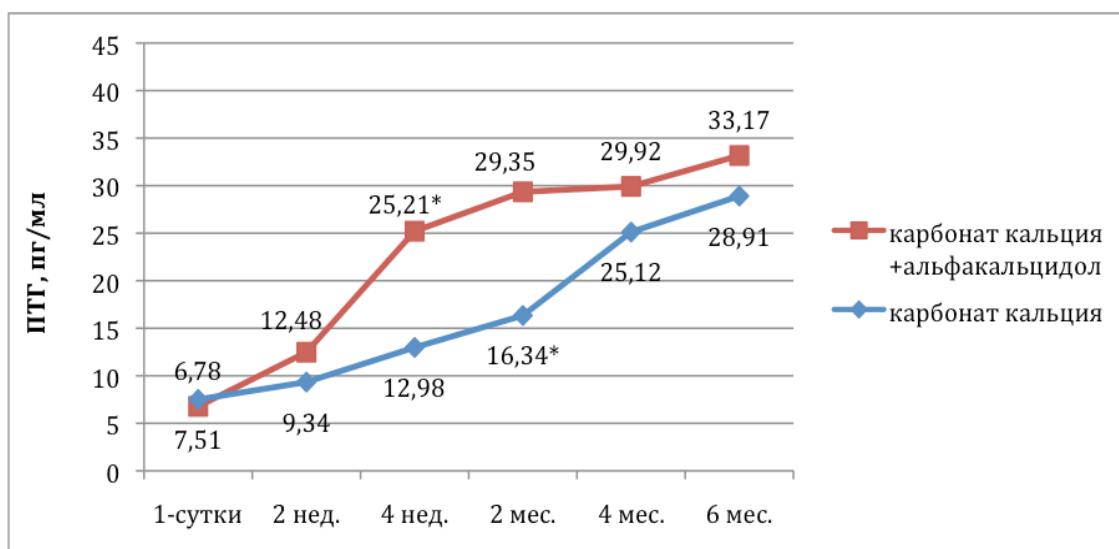


Рис. 3.30 Динамика ПТГ при разных схемах терапии в 1 группе

Примечание: * - достоверное различие с уровнем до начала лечения ($p < 0,05$)

На рисунке 3.31 представлена динамика общего кальция в группе 2. Исходно до начала лечения у всех больных были низкие значения кальция. При лечении комбинированной схемой – карбонат кальция и альфакальцитрол отмечается более ранняя и стойкая нормализация показателя общего кальция в крови уже после 1 месяца лечения, на этом сроке лечение прекратилось у 13 больных (9%), остальные смогли прекратить лечение на сроки 2-3 месяца. При приеме же изолированной терапии как карбонатом кальция, так и аналогом активного метаболита витамина D стойкая нормализация происходит только на 2-3 месяце лечения и смогли прекратить лечение на этом сроке только 50% (10 больных). В итоге у 3 пациентов (2%) развился стойкий гипопаратиреоз.

Клиническая симптоматика гипокальциемии в виде симптома Хвостека и умеренного онемения пальцев рук была у 5 больных на схеме терапии только карбонатом кальция, через 1 месяц эти симптомы прошли.

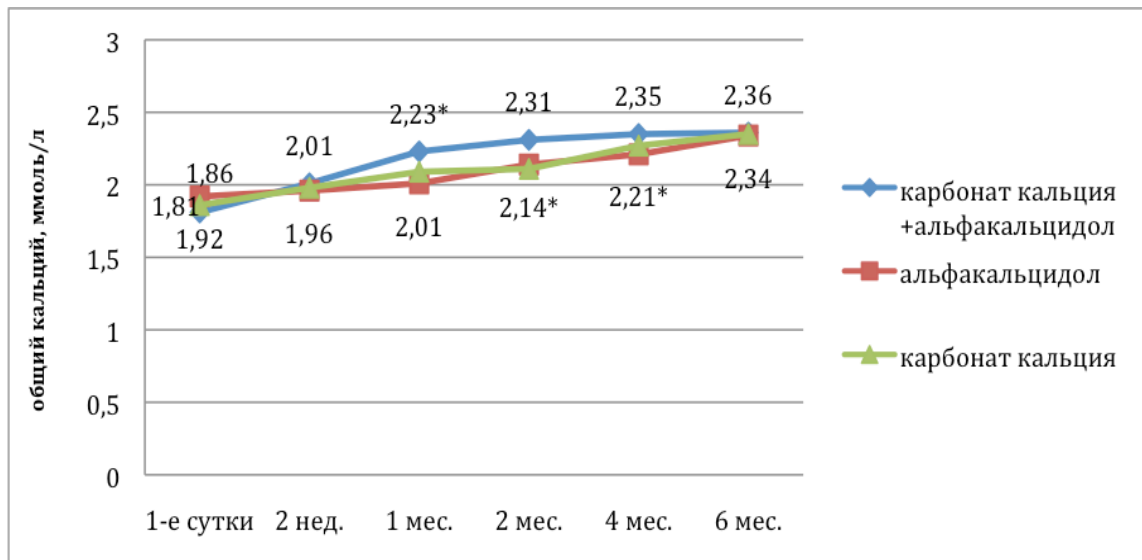


Рис. 3.31 Динамика общего кальция в крови при разных схемах терапии в 2 группе

Примечание: * - достоверное различие с уровнем до начала лечения ($p < 0,05$)

При сравнительном анализе уровня фосфора (рис. 3.32) было установлено, что при сопоставимом высоком исходном уровне фосфора у всех пациентов второй группы, отмечалось достоверное равномерное его снижение до нормы на всех схемах терапии, стабилизация показателя наблюдалась после 2 месяца наблюдения.

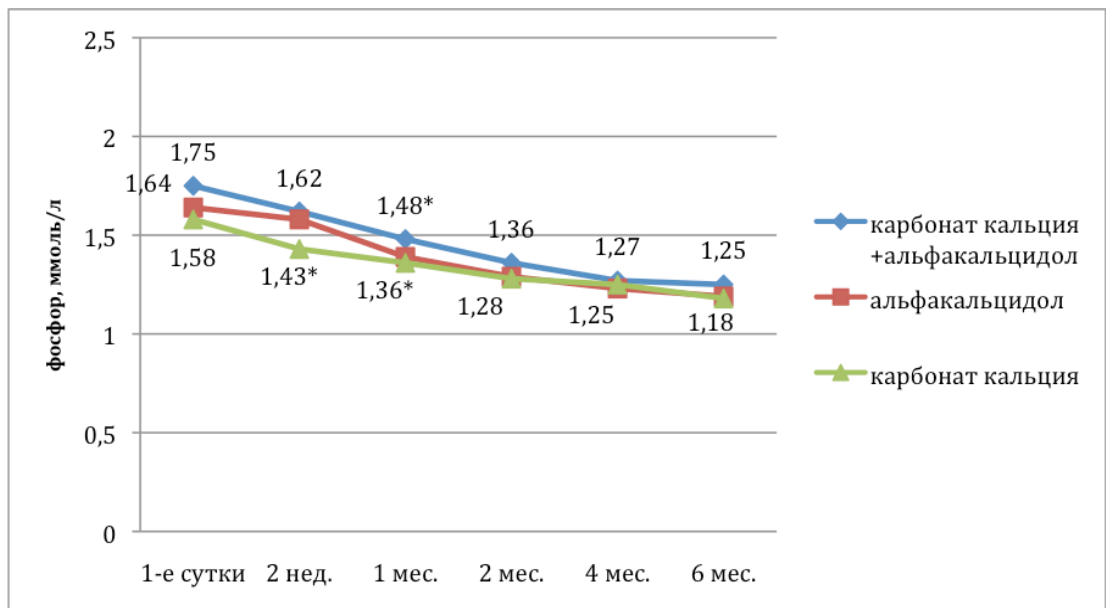


Рис. 3.32 Динамика фосфора в крови при разных схемах терапии в 2 группе

Примечание: * - достоверное различие с уровнем до начала лечения ($p < 0,05$)

При оценке динамики уровня ПТГ в крови во второй группе на фоне различной терапии (рис. 3.33), исходно у всех пациентов были низкие значения. Также на фоне комбинированного лечения происходило более быстрое восстановление функции ОЦЖ и нормализация показателя ПТГ в крови уже на 3-4 недели лечения. При изолированных терапиях (только карбонатом кальция или только альфакальцидолом) более медленная нормализация уровня ПТГ в крови было на фоне лечения только альфакальцидолом. При лечении только карбонатом кальция достаточно быстро, стабильные показатели в этих группах были достигнуты только на 3-4 месяце лечения.

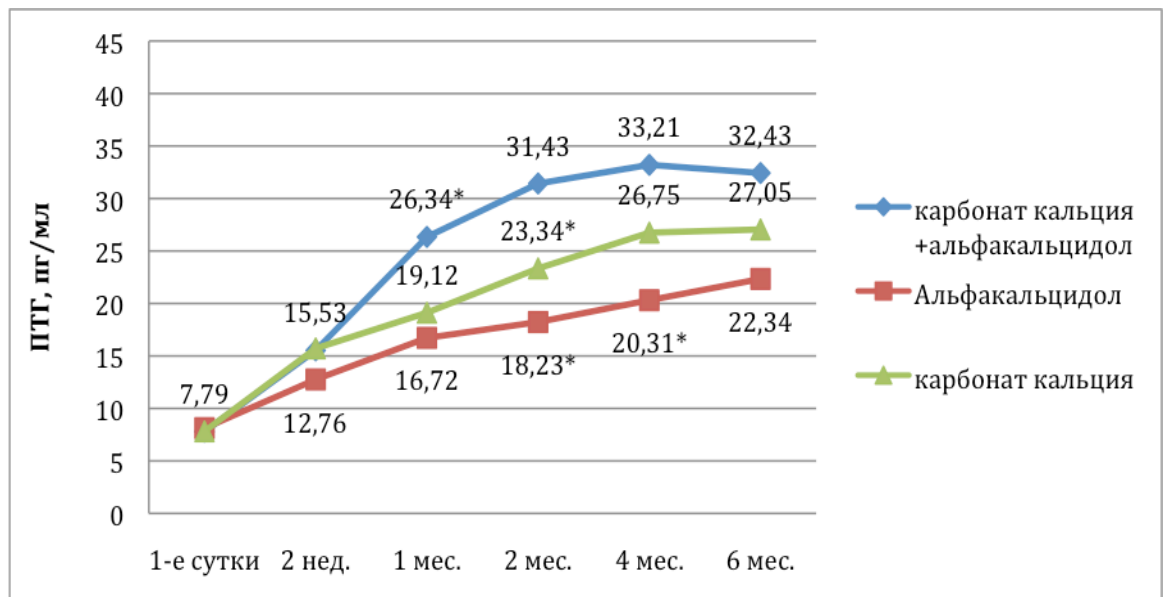


Рис. 3.33 Динамика ПТГ на разных схемах терапии в 2 группе

Примечание: * - достоверное различие с уровнем до начала лечения ($p < 0,05$)

В третьей группе, в которой течение гипокальциемии было не настолько выраженным, показатель ПТГ находился в пределах 10-15 пг/мл, но был выраженный дефицит витамина D. Проводилось сравнение схем терапии карбонатом кальция и альфакальцидолом и изолировано альфакальцидолом. По графику, представленном на рисунке 3.34 видно, что наиболее эффективно лечение было комбинированным, но и изолированное лечение альфакальцидолом было достаточно эффективным и стойкая нормализация показателей была уже на 3-4 неделе лечения. Терапия у всех пациентов ($n=11$; 7,64%) в обеих группах

прекратилась на 2 месяце лечения, в дальнейшем показатели кальция были в пределах референсных значений. Стоит отметить, что в этой группе ни у одного больного исходно и в течении лечения не было клинических симптомов гипокальциемии.

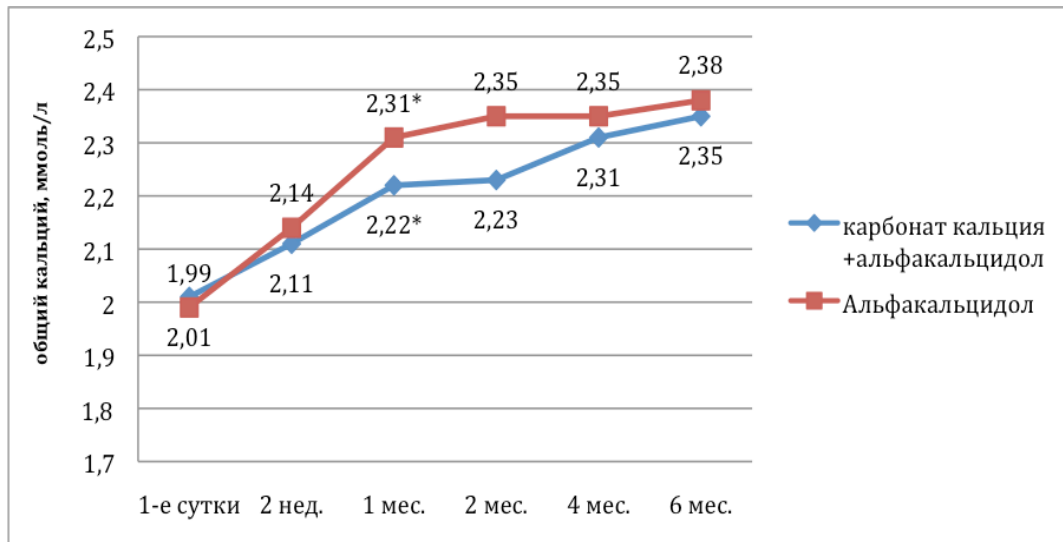


Рис. 3.34 Динамика общего кальция в крови при разных схемах терапии в 3 группе

Примечание: * - достоверное различие с уровнем до начала лечения ($p < 0,05$)

При изучении динамики уровня фосфора в крови (рис. 3.35) было установлено, что под влиянием проводимой терапии как карбонатом кальция совместно с альфакальцитролом, так и только альфакальцитролом, он постепенно снижался. И стойкая нормализация показателя фосфора была достигнута уже на 2-4 неделе лечения.

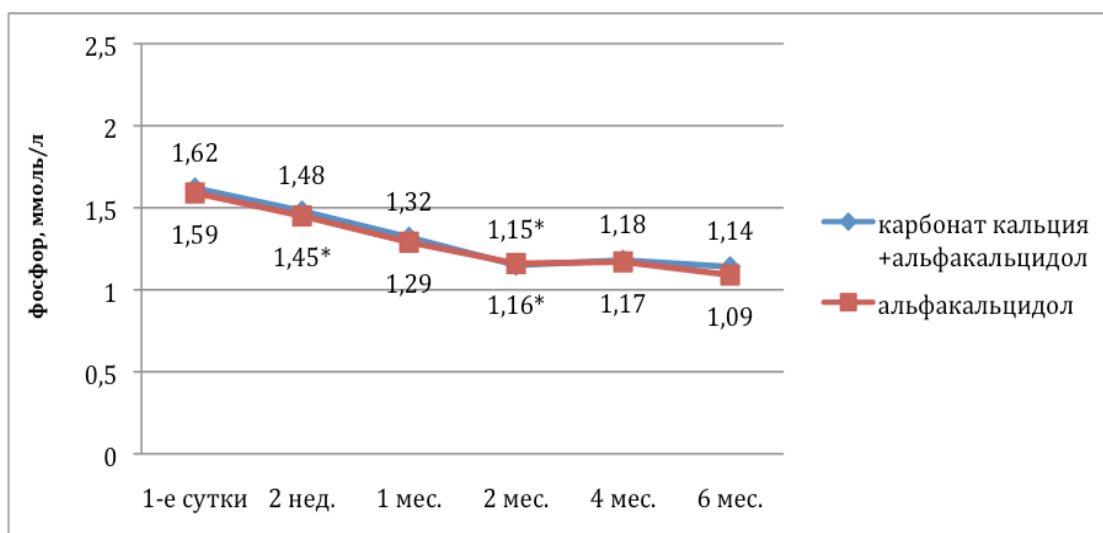


Рис. 3.35 Динамика фосфора в крови при разных схемах терапии в 3 группе

Примечание: * - достоверное различие с уровнем до начала лечения ($p < 0,05$)

Оценивая динамику уровня ПТГ (рис. 3.36) в группе больных где проводилось лечение комбинированной схемой и изолировано альфакальцидолом восстановление функции ОЦЖ происходило достаточно быстро и показатели стабилизировались на 3-4 неделе. В этой группе ни у одного пациента не развился стойкий гипопаратиреоз.

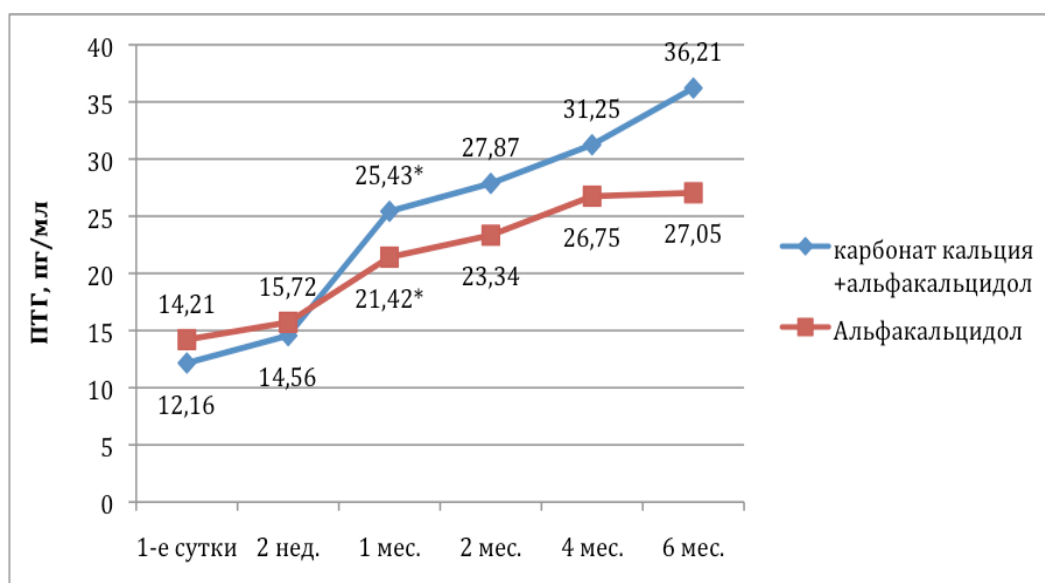


Рис. 3.36 Динамика ПТГ на разных схемах терапии в 3 группе

Примечание: * - достоверное различие с уровнем до начала лечения ($p < 0,05$)

В результате лечения из 144 пациентов с гипокальциемией у 68% (n=98) функция ОЩЖ восстановилась в течение 1 мес, у 39% (n=56) восстановление функции ОЩЖ наблюдалось в течении 2-3 месяцев после операции и у 16,6% (n=24) развился стойкий гипопаратиреоз. Стоит отметить, что из пациентов со стойким гипопаратиреозом у половины была расширенная операция тиреоидэктомия и ЦЛАЭ.

Наше исследование показало, что более быстрое восстановление уровня кальция и ПТГ в крови наблюдалось среди пациентов, которые получали более агрессивную терапию по поводу гипокальциемии: препараты кальция в сочетании с аналогом активного метаболита витамина D, что эффективно уменьшало частоту и тяжесть гипокальциемии после тиреоидэктомии, а также позволило сократить время пребывания пациента в стационаре.

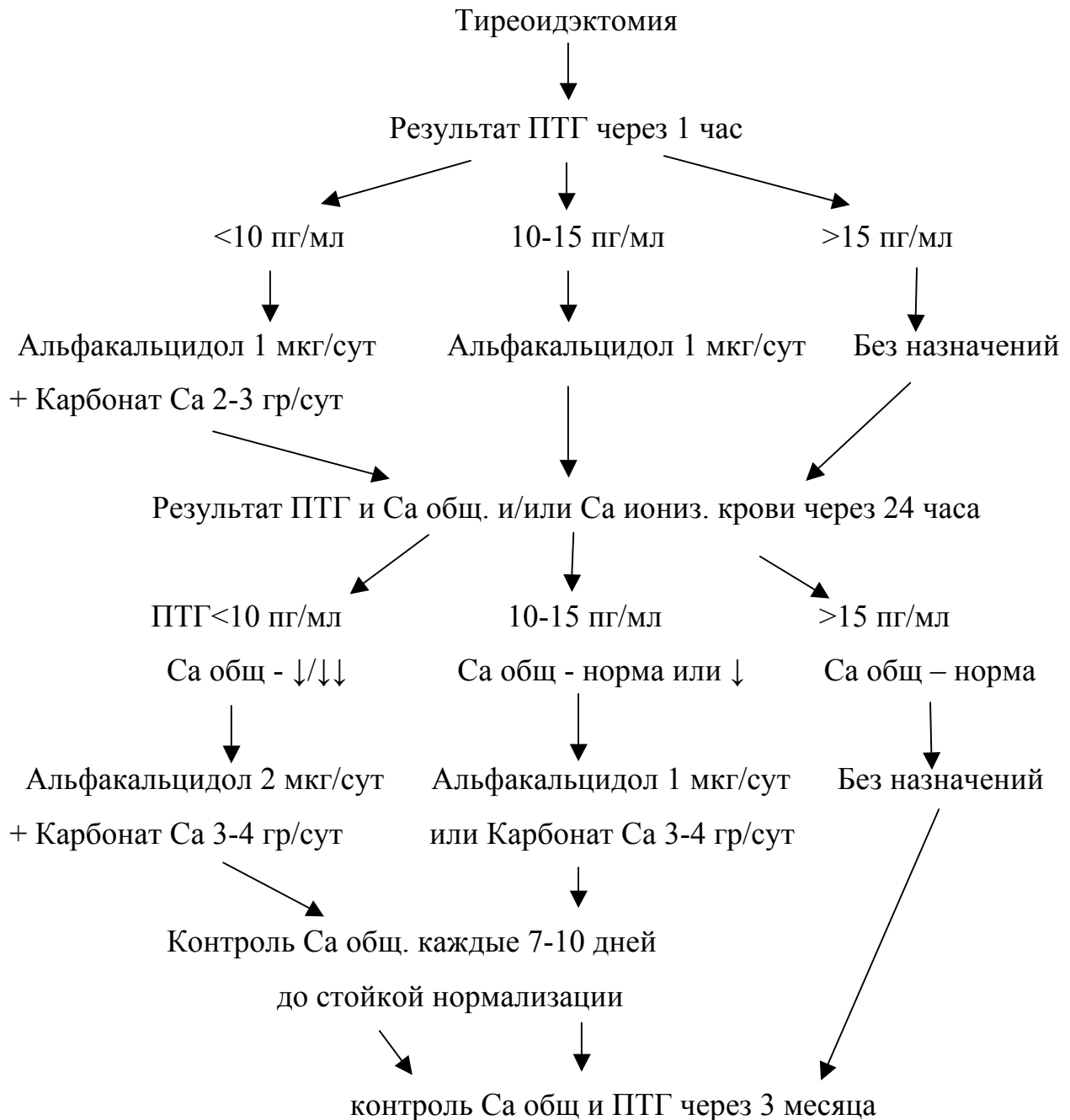
Таким образом на фоне комбинированной терапии отмечалось более быстрое и эффективное восстановление функции ОЩЖ, что можно объяснить менее выраженным и быстрым уменьшением отека послеоперационного поля за счет ранней компенсации гипокальциемии, а, следовательно, улучшением кровоснабжения ОЩЖ.

По нашим данным в результате приема лекарственных препаратов у больных не наблюдалось развитие гиперкальциемии и подавление выработки ПТГ. Данный факт позволяет отвергнуть мнение о том, что прием альфакальцидола подавляет секрецию ПТГ у пациентов после тиреоидэктомии, что препятствует восстановлению полноценной функции ОЩЖ.

На основании проведенного исследования мы определили оптимальную схему лечения послеоперационной гипокальциемии (транзиторного гипопаратиреоза) после тиреоидэктомии.

Схема терапии послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии.

Послеоперационные уровни ПТГ: > 15 пг/мл; 10-15 пг/мл; < 10 пг/мл.



Глава 4. Обсуждение результатов исследования

В исследование были проанализированы 350 больных с различной патологией щитовидной железы.

Пациенты распределены на три основные группы: многоузловой эутиреоидный зоб – 140 больных (40%), диффузный токсический зоб – 112 больных (32%), папиллярный рак щитовидной железы – 98 больных (28%). Всем пациентам с МУЗ и ДТЗ выполнялась тиреоидэктомия. У больных РЩЖ в 41 наблюдении проводилась тиреоидэктомия (группа А), в 57 случаях тиреоидэктомия и центральная лимфаденэктомия (группа В).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что после тиреоидэктомии у пациентов с заболеваниями щитовидной железы отмечаются нарушения фосфорно-кальциевого обмена, причем вне зависимости от вида основного заболевания. Однако, анализируя полученные результаты, мы обратили внимание, что при сопоставимых исходных данных, уровень кальция в послеоперационном периоде в группах исследования был далеко неодинаков (рис. 4.1).

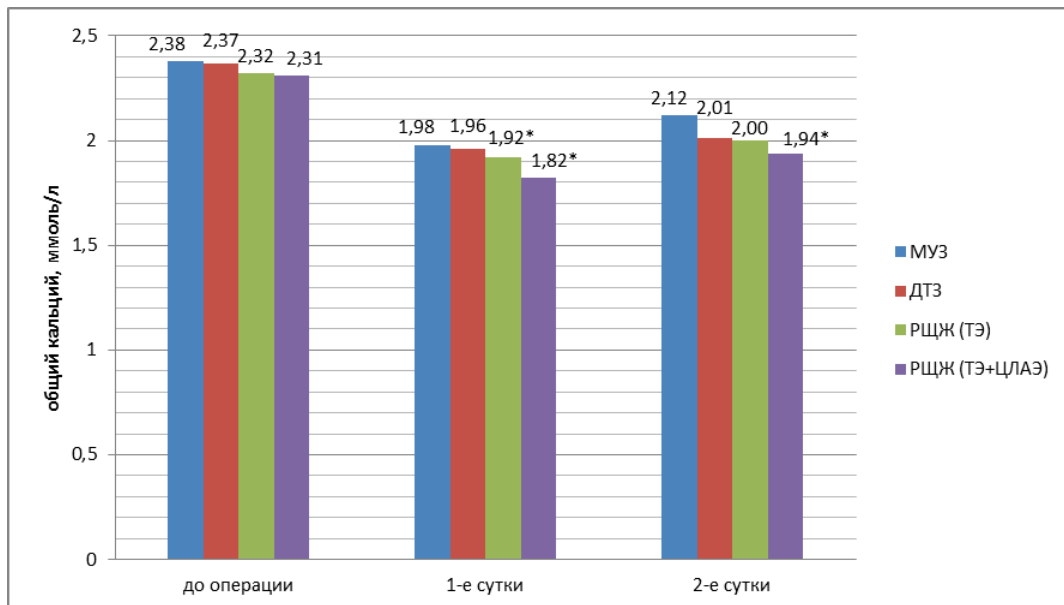


Рис. 4.1 Сопоставление уровня общего кальция после тиреоидэктомии у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы

Примечание: * - достоверные различия с уровнем кальция у пациентов с МУЗ и ДТЗ ($p < 0,05$).

Из данных диаграммы следует, что уровни общего кальция в послеоперационном периоде у пациентов с МУЗ и ДТЗ были сопоставимы, тогда как у больных РЦЖ они были достоверно ниже. Интересно отметить, что в ранее проведенных исследованиях наиболее выраженные расстройства кальциевого обмена фиксировались у пациентов с ДТЗ, а далее в порядке убывания – при РЦЖ и МУЗ [Зенкова А.В, 2012]. Однако, в нашем исследовании группа больных РЦЖ состояла из двух подгрупп с различным объемом хирургического вмешательства. При расширении объема операции (тиреоидэктомия и центральная лимфаденэктомия) увеличивается риск развития гипокальциемии в послеоперационном периоде, что и было подтверждено нашими данными – у больных РЦЖ из группы В (тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией) уровень общего кальция был достоверно ниже, чем в группе А (тиреоидэктомия) ($p < 0,05$). Соответственно, данные этой подгруппы оказали влияние на результаты группы пациентов с РЦЖ, вследствие чего они оказались ниже, чем в группе с ДТЗ. Кроме того, следует учитывать, что в большинстве сходных исследований у пациентов с МУЗ проводилась субтотальная резекция щитовидной железы, в связи с чем нарушения обмена кальция у них были не столь выраженными. В нашем же исследовании пациентам с МУЗ проводилась тиреоидэктомия, в связи с чем уровень кальция у них и был сопоставим с уровнем у больных с ДТЗ. Резюмируя вышесказанное, можно прийти к выводу, что изменения уровня общего кальция в крови пациентов после хирургического вмешательства на щитовидной железе, в конечном итоге зависят не от вида патологии данного органа, а от объема оперативного вмешательства.

Вызывает интерес и сравнительный анализ уровня ПТГ в послеоперационном периоде в группах пациентов с различной патологией щитовидной железы (рис. 4.2). На диаграмме видно, что исходно уровни паратгормона у всех пациентов сопоставимы между собой. В послеоперационном периоде у больных РЦЖ уровень ПТГ в течение всего срока наблюдения был достоверно ниже, чем у пациентов с ДТЗ, который, в свою очередь был ниже, чем у пациентов с МУЗ. Учитывая, что объем оперативного вмешательства у всех

пациентов был одинаков (за исключением больных РЦЖ из группы В), можно прийти к выводу, что вид патологии щитовидной железы оказывает влияние на показатели фосфорно-кальциевого обмена, и наше предыдущее предположение несостоятельно.

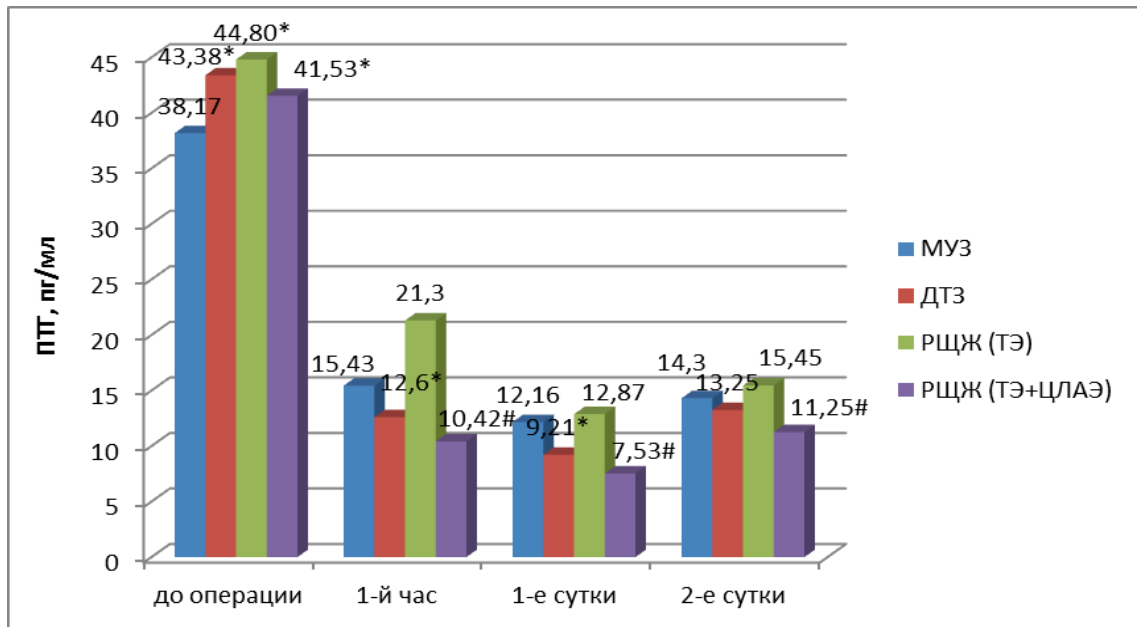


Рис. 4.2 Сопоставление уровня ПТГ в послеоперационном периоде после тиреоидэктомии у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы
Примечание: * - достоверные различия с уровнем ПТГ у пациентов с МУЗ ($p < 0,05$); # - достоверные различия с уровнем ПТГ у пациентов с МУЗ и ДТЗ ($p < 0,05$).

Очевидно, сопоставимые уровни кальция в послеоперационном периоде у пациентов с МУЗ и ДТЗ достигаются за счет усиления компенсаторных механизмов у пациентов с ДТЗ.

Это предположение косвенно подтверждается и при сопоставлении частоты развития различных форм гипопаратиреоза у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы (табл. 4.1). Из данных таблицы следует, что как гипопаратиреоз в целом, так и отдельные его формы достоверно чаще развивались у пациентов с ДТЗ по сравнению с больными МУЗ. В свою очередь, у больных РЦЖ частота развития указанной патологии достоверно превышала аналогичный показатель у пациентов с ДТЗ. Следовательно, отмечается влияние

нозологии заболевания щитовидной железы на частоту развития послеоперационного гипопаратиреоза.

Таблица 4.1

Сопоставление частоты развития гипопаратиреоза в послеоперационном периоде у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы

Формы гипопаратиреоза	Заболевания щитовидной железы		
	МУЗ	ДТЗ	РЩЖ
гипопаратиреоз, в т.ч.:	32,14%	41,96%*	53,10%#
бессимптомный гипопаратиреоз	13,75%	4,46%*	19,43%#
симптоматический гипопаратиреоз	18,57%	37,49%*	33,67%#
транзиторный гипопаратиреоз	29,28%	34,82%	40,84%#
стойкий гипопаратиреоз	2,86%	7,2%*	12,24%#

Примечание: * - достоверные различия с частотой гипопаратиреоза у пациентов с МУЗ ($p<0,05$); # - достоверные различия с частотой гипопаратиреоза у пациентов с МУЗ и ДТЗ ($p<0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития гипопаратиреоза после тиреоидэктомии наиболее высок у больных РЩЖ, а далее по убывающей – у пациентов с ДТЗ и МУЗ.

В этой связи особое значение приобретает прогнозирование развития гипопаратиреоза в послеоперационном периоде у пациентов с РЩЖ и ДТЗ, и, в меньшей степени – с МУЗ. Стойкий гипопаратиреоз (всего 22,3%) чаще развивается у больных при РЩЖ (12,24%) после тиреоидэктомии по сравнению с МУЗ (2,86%) и ДТЗ (7,2%) (разница статистически достоверная $p<0,05$).

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что наиболее часто нарушения фосфорно-кальциевого обмена в послеоперационном периоде происходили у больных среднего и пожилого возраста, а также с большим объемом щитовидной железы. Следует отметить, что объем щитовидной железы и развитие осложнений основного заболевания рассматривались в качестве факторов риска развития гипопаратиреоза и другими авторами [Попов

О.С. и др., 2010]. Однако, возраст как фактор риска послеоперационной гипокальциемии остается предметом дискуссий. Например, в исследовании N. Bhattacharyya и M. Frild [2002] было показано, что молодой возраст статистически значимо коррелирует с вероятностью развития гипокальциемии. В то же время, в исследовании Y. Erbil и соавт. было показано, что возраст существенно не влияет на вероятность возникновения послеоперационного гипопаратиреоза [2009]. По результатам же нашего исследования высокий риск послеоперационного гипопаратиреоза ассоциирован с пожилым возрастом. Тем не менее, совершенно очевидно, что этот вопрос требует проведения дальнейших исследований с целью уточнения влияния возраста пациентов на развитие послеоперационного гипопаратиреоза.

Во всех проанализированных группах надежными предикторами развития гипокальциемии после тиреоидэктомии в нашем исследовании оказались уровень витамина Д в предоперационном периоде ниже 20 нг/мл, уровень паратгормона в 1-й час и в 1-е сутки после операции - ниже 10 пг/мл.

Таблица 4.2

Частота гипокальциемии после тиреоидэктомии при различных заболеваниях щитовидной железы в зависимости от различных факторов.

Патология ЩЖ	Вид послеоперационного гипопаратиреоза	Частота гипокальциемии (n/%)			
		ПТГ < 10 пг/мл (после операции)	ПТГ > 10 пг/мл (после операции)	25(ОН)D < 20 нг/мл (до операции)	25(ОН)D > 20 нг/мл (до операции)
МУЗ	транзиторный	37 (26,4%)	4 (2,9%)	32 (22,9)	9 (6,4%)
	стойкий	4 (2,9%)	0	4 (2,9)	0
ДТЗ	транзиторный	37 (33%)	2 (1,8%)	36 (32,1)	3 (2,7%)
	стойкий	8 (7,2%)	0	8 (7,2)	0
РЩЖ	транзиторный	35 (35,7%)	5 (5,1%)	20 (20,4)	20 (20,4%)
	стойкий	12(12,2%)*	0	9 (9,2) *	3 (3,1%)
все	всего	133 (38%)	11 (3,2%)	109 (31,2%)	35 (10%)

Примечание: * - достоверные различия с частотой гипопаратиреоза у пациентов с МУЗ и ДТЗ ($p < 0,05$).

Наше исследование показывает, что предоперационный дефицит 25(ОН)витамин D в сыворотке крови является важным фактором риска развития гипокальциемии после тиреоидэктомии и повышает риск как транзиторного так и стойкого гипопаратиреоза.

Из сводной таблицы 4.2 видно, что при ПТГ ниже 10 пг/мл после операции гипокальциемия развилась у 133 больных, а при ПТГ выше 10 пг/мл всего у 11 человек, причем у них не было клинической симптоматики и в дальнейшем стойкого гипопаратиреоза.

Также следует отметить, что из 350 пациентов при дефиците 25(ОН)D у 109 (31,14%) развилась гипокальциемия и лишь у 35 (10%) была гипокальциемия после операции при уровне 25(ОН)D выше 20 нг/мл.

Соответственно, эти данные можно использовать для прогнозирования развития данного состояния, с целью назначения профилактических мероприятий, а также наиболее раннего лечения.

Регулирование секреции ПТГ околощитовидными железами является сложным механизмом, который зависит не только от уровней кальция и фосфора. Витамин D является одним из основных регуляторов как секреции ПТГ, так и пролиферации клеток околощитовидных желез [Nygren P, 1988].

У околощитовидных желез есть рецепторы витамина D (PBD) и кальций чувствительные рецепторы, которые работают по принципу отрицательной обратной связи в ответ на секрецию ПТГ [Carrillo-López N, 2009]. Активация любого рецептора ведет к снижению количества мРНК ПТГ [Carrillo-López N, 2008]. У пациентов с повышенным уровнем ПТГ меньше PBD. По мере повышения уровня витамина D концентрация PBD соответственно возрастает [Garfía B, 2002]. Таким образом, регуляция уровня кальция у пациентов с дефицитом витамина D может быть более чувствительной к повышенному уровню ПТГ и зависит от него. У пациентов с дефицитом витамина D снижается всасываемость кальция из кишечника, из-за чего они становятся более зависимыми от опосредованной ПТГ резорбции кальция из костей и реабсорбции из нефронов. Следовательно, у пациентов с выраженным дефицитом витамина D

после тиреоидэктомии при снижении секреции ПТГ может развиваться гипокальциемия, вследствие того, что влияние на уровень кальция у них больше зависит от концентрации ПТГ в сыворотке крови, чем у пациентов с нормальным уровнем витамина D.

Представляет интерес точка зрения некоторых авторов, которые считают, что с возрастом возникает и усугубляется дефицит витамина D [M. Holick, 2007]. Это связано с возрастными изменениями метаболизма данного витамина: происходит снижение кожного накопления 7-дегидрохолестерола, а также активности почечной 1α -гидроксилазы. В результате снижается кишечная абсорбция кальция и, соответственно, ухудшается защита от гипокальциемии [A. Jacques, 2010]. В свою очередь, недостаточная абсорбция кальция из-за низкой концентрации витамина D приводит к повышению секреции ПТГ, который стимулирует синтез кальцитриола, тем самым повышая эффективность абсорбции кальция. Следовательно, если уровень ПТГ был исходно низким, либо его компенсаторное увеличение в послеоперационном периоде отсутствует (или происходит в недостаточной степени), гипокальциемия развивается быстрее, достигает более высокой степени (вплоть до клинической манифестации), а также может персистировать в течение длительного времени, что и наблюдалось в наших исследованиях.

Из этого можно сделать вывод, что до проведения плановой операции необходимо проводить коррекцию особенно выраженного дефицита витамина D. Целесообразно достигать значений $25(\text{OH})\text{D}$ выше 20 нг/дл (в идеале нормальных значений), что может уменьшить процент послеоперационной гипокальциемии.

Следует отметить, что в настоящее время уровень витамина D и ПТГ привлекает внимание многих специалистов в качестве возможных предикторов развития послеоперационного гипопаратиреоза, однако единая точка зрения до сих пор не выработана. Вызывают дискуссии как определенные уровни данных факторов, которые можно рассматривать как прогностические, так и срок определения в послеоперационном периоде [Chindavijak S., 2007; Asari R. et al.,

2008; Richards M.L. et al., 2008; Wang T.S. et al., 2011]. С этой точки зрения проведенное нами исследование вносит свой вклад в разработку и определение надежных ранних предикторов развития послеоперационной гипокальциемии. Кроме того, мы считаем, что надежность прогнозирования развития данного осложнения может быть повышена путем использования не одного предиктора, а нескольких. В частности, мы предлагаем определять предоперационный уровень витамина D, а также уровни ПТГ в 1-й час и 1-е сутки после операции наравне с определением кальция. Столь раннее определение прогностических факторов гипопаратиреоза в послеоперационном периоде представляется вполне оправданным, поскольку, согласно полученным данным, наиболее часто признаки гипокальциемии развиваются у пациентов в течение первых 24-48 часов после тиреоидэктомии. Следовательно, прогнозирование развития данного осложнения уже в первые часы послеоперационного периода позволит своевременно начать его профилактику, лечение и избежать негативных последствий.

По результатам нашей работы согласно логистическому регрессивному анализу, послеоперационный уровень ПТГ ниже 10 пг/мл является основным прогностическим фактором послеоперационной гипокальциемии ($p < 0,001$). Развитие гипокальциемии после тиреоидэктомии зависит от многих факторов, но послеоперационный гипопаратиреоз (снижение функции околощитовидных желез) является определяющим. Полураспад ПТГ в крови всего 2-5 минут и определение уровня ПТГ в сыворотке точно отражает функцию околощитовидных желез во время и после операции. Таким образом определение ПТГ в сыворотке крови является надежным и ранним предиктором гипокальциемии. В нашем исследовании более низкие уровни ПТГ коррелируются у пациентов с послеоперационной гипокальциемией.

В целом, данные проведенного исследования продемонстрировали, что наиболее выраженные негативные изменения фосфорно-кальциевого обмена наблюдаются у больных РЩЖ, особенно перенесших тиреоидэктомию с удалением регионарных лимфатических узлов. Далее по тяжести изменений следуют пациенты с ДТЗ, а наименее выраженные проявления

послеоперационного гипопаратиреоза были отмечены у пациентов с МУЗ. При этом во всех проанализированных группах надежными предикторами развития послеоперационной гипокальциемии служили предоперационный уровень 25(OH)D, а также уровень ПТГ в первый час и первые сутки после операции. Соответственно, эти данные можно использовать для прогнозирования развития данного состояния, с целью назначения профилактических мероприятий, а также наиболее раннего лечения.

При этом в качестве наиболее оптимальной схемы терапии, как свидетельствуют полученные данные, следует предпочесть одновременное назначение препаратов кальция и аналога активного метаболита витамина D.

На основании исследуемых предикторов, во второй части исследования, мы анализировали эффективность и оптимальную терапию гипокальциемии после тиреоидэктомии. Все пациенты находились под тщательным динамическим наблюдением в течение 6 месяцев с регулярной оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена.

В нашем исследовании было показано, что независимо от нозологии заболевания щитовидной железы, комбинация препаратов кальция и витамина D более эффективно предотвращает начальное снижение уровня кальция в крови, а также развитие симптомов гипокальциемии после тиреоидэктомии. У пациентов, получающих комплексную терапию уровень кальция в крови восстанавливался быстрее, симптомы гипокальциемии были сведены к минимуму и ни у одного пациента не было гипокальциемиического криза.

Мы пришли к выводу, что всем пациентам с послеоперационным снижением ПТГ ниже 10 пг/мл, при наличии дефицита витамина D до операции необходимо проводить терапию с первых же суток после операции и не дожидаться развития отсроченного снижения кальция в крови. Это позволяет достаточно быстро и без отрицательных последствий выписывать пациента из стационара уже 2-3-е сутки после тиреоидэктомии.

Предыдущие работы [R. Bellantone, 2002; A. Sitges-Serra, 2006; J.L. Roh, 2010] включали в исследование группу контроля - пациентов с гипокальциемией

после тиреоидэктомии и без дальнейшего лечения. В результате, у пациентов, которым проводилось лечение частота возникновения гипокальциемии в дальнейшем была значительно ниже, чем в группе сравнения. Симптомы гипокальциемии были минимальными, а более тяжелыми в контрольной группе, в том числе наблюдался карпопедальный спазм. Поэтому в нашей работе такой группы не было, чтобы уменьшить риск развития выраженной клинической симптоматики гипокальциемии в отдаленные сроки вне стационара.

В нашем исследовании мы пришли к выводу, что более быстрое восстановление уровня ПТГ наблюдалось среди пациентов, которые получали более агрессивную терапию по поводу гипокальциемии: препараты кальция в сочетании с альфакальцидолом. Это наблюдается и в исследовании A. Sitges-Serra и соавт. [2009]. Было отмечено, что быстрое восстановление функции ОЩЖ было ассоциировано с более высокими концентрациями кальция и низким уровнем ПТГ. В результате позволило сделать вывод о том, что интенсивное лечение гипокальциемии в первый месяц после тиреоидэктомии способствует быстрому восстановлению функции ОЩЖ.

Ранее не было исследований, которые оценили бы изолированно терапию аналогом активного метаболита витамина D. Мы пришли к выводу, что такую терапию можно назначать пациентам с бессимптомной гипокальциемией и уровнем ПТГ выше 10 пг/мл, особенно с наличием дефицита витамина D.

При назначении препаратов кальция и аналогов активного метаболита витамина D в качестве рутинного метода лечения послеоперационного гипопаратиреоза не стоит забывать о необходимости тщательного контроля уровня кальция в крови.

Выводы

1. Гипокальциемия в раннем послеоперационном периоде после тиреоидэктомии наиболее часто развивается у больных с папиллярным раком щитовидной железы (в 53,10% случаев), особенно среди пациентов, перенесших центральную лимфаденэктомию. Достоверно реже гипокальциемия отмечается у пациентов с диффузным токсическим зобом – в 41,68% случаев ($p < 0,05$). Реже всего гипокальциемия развивается в послеоперационном периоде у пациентов с многоузловым нетоксическим зобом – в 32,14% случаев ($p < 0,05$).
2. Основными предикторами гипокальциемии после тиреоидэктомии по поводу заболеваний щитовидной железы, являются уровень 25(OH)D до операции 20 нг/мл и ниже, уровень ПТГ в 1-й час и через 24 часа после операции ниже 10 пг/мл. Послеоперационный показатель ПТГ выше 10 пг/мл значительно снижает вероятность последующего развития симптоматической гипокальциемии.
3. Выраженные клинические проявления гипокальциемии (33,67%) и стойкие формы гипопаратиреоза (12,24%) значимо чаще встречаются у больных с папиллярным раком щитовидной железы, перенесших тиреоидэктомию с центральной лимфаденэктомией, что объясняется расширенным объемом операции. После тиреоидэктомии по поводу многоузлового нетоксического зоба преобладает субклиническая транзиторная гипокальциемия (13,75%), а постоянная форма послеоперационного гипопаратиреоза встречается реже (2,82%).
4. Во всех нозологических группах послеоперационная гипокальциемия и гипопаратиреоз более выражены у пациентов среднего и пожилого возраста, что связано с более выраженным дефицитом 25(OH)D, а также у больных с большим объемом щитовидной железы, в результате более травматичной операции.
5. Оптимальной схемой коррекции послеоперационной гипокальциемии является комбинированное назначение препарата кальция и аналогов активного метаболита витамина D – что обеспечивает быструю положительную

динамику основных показателей фосфорно-кальциевого обмена, а достигнутый эффект является стойким.

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с заболеванием щитовидной железы в период предоперационной подготовки рекомендуется проводить определение 25(ОН)D с целью использования этого показателя в качестве прогностического фактора развития послеоперационной гипокальциемии. При низких его значениях целесообразно проводить медикаментозную коррекцию с достижением уровня 30 нг/мл и выше, чтобы уменьшить риск развития послеоперационной гипокальциемии.
2. В послеоперационном периоде (после тиреоидэктомии) всем пациентам рекомендуется определять уровни кальция общего и ионизированного, ПТГ через 24 часа с целью использования в качестве предиктора развития послеоперационной гипокальциемии.
3. У пациентов с уровнем 25(ОН)D до операции ниже 20 нг/мл, уровнем ПТГ ниже 10 пг/мл через 1 час и/или 24 часа, а также сниженным кальцием в крови после тиреоидэктомии рекомендуется уже с первых суток назначать препараты кальция и аналоги активного метаболита витамина D с целью профилактики гипокальциемии.
4. Пациентам среднего и пожилого возраста, а также с большим объемом щитовидной железы, перенесшим тиреоидэктомию, необходим более тщательный последующий контроль симптомов гипокальциемии.
5. При выявлении гипокальциемии в 1-е сутки после тиреоидэктомии рекомендуется начать лечение комбинированной терапией препаратами кальция и аналогами активного метаболита витамина D вне зависимости от нозологии патологии щитовидной железы, объема операции, однако требуется индивидуальный подбор дозировки под контролем основных показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2008 – С. 767 – 773
2. Зенкова А.В. Состояние функции околощитовидных желез до и после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы// Вестник ОГУ – 2010 - №6 – С. 74-77
3. Зографски С. Эндокринная хирургия. – София: Медицина и физкультура, 1977. – 525 с
4. Попов О.С., Лян Н.И., Ларионов М.М., Галян А.Н., Латыпов В.Р., Гапарян С.Н., Байков А.Н., Удут В.В. Послеоперационный гипопаратиреоз и новый способ его профилактики// Вестник ЮУрГУ – 2010 - №24 – С. 88-90
5. Попов О.С., Логвинов С.В., Лян Н.И., Ларионов М.М., Галян А.Н., Гаспарян С.Н., Гейдаров Р.Я., Галян Е.В., Байков А.Н., Удут В.В. Аутотрансплантация околощитовидных желез в профилактике послеоперационного гипопаратиреоза// Бюллетень сибирской медицины – 2011 - № 3 - С. 125-128
6. Романчишен А.Ф., Багатурия Г.О., Зенкова А.В. Профилактика гипопаратиреоза после операций на щитовидной железе// Вестник хирургии им. И.И. Грекова – 2010 - № 2 – С. 39-41
7. Савенок Э.В. Послеоперационный гипопаратиреоз у больных раком щитовидной железы и его консервативное лечение// Системный анализ и управление в биомедицинских системах – 2011 - № 4 – С. 900-903
8. Смирнов А.В., Эмануэль В.Л., Волков М.М., Каюков И.Г. Гомеостаз кальция и фосфора: норма и патология// Клинико-лабораторный консилиум – 2010 - №5 – С. 32-43
9. Третьяк С.И., Хрыщанович В.Я., Горанов В.А., Романович А.В. Послеоперационный гипопаратиреоз после радикальных операций на щитовидной железе- пути решения проблемы // Медицинский журнал — 2007 — №1 — С. 87-89

- 10.Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И., Мохорт Т.В., Багомазова Е.В. Ретроспективный анализ результатов хирургических вмешательств на щитовидной железе// Онкологический журнал – 2010 - №4 – С. 64-70
- 11.Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И. Проблемы заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза //Вестник ВГМУ - 2011 - №1 – С. 89-98
- 12.Чернышев В.А., Хамидуллин Р.Г., Зинченко С.В., Рудык А.Н. Центральная лимфодиссекция при первичном раке щитовидной железы// Сибирский онкологический журнал – 2008 - №6 – С. 25-29
- 13.Adam TG, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: Parathyroid hormone level vs. serial calcium levels// Ear, Nose & Throat Journal – 2010 - № 1
- 14.Alía P, Moreno P, Rigo R, Francos JM and Navarro M-Á Postresection Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone Decline Accurately Predict Hypocalcemia After Thyroidectomy//Am J Clin Pathol – 2007 - Vol 127 – P. 592-597
- 15.Aly H Postthyroidectomy hypocalcaemia// Egyptian Journal of Surgery – 2008 - Vol 27 – P. 41-47
- 16.An CM, Tang PZ, Xu ZG, Zhang B, Zhang ZM, Yan DG, Li ZJ Role of parathyroid hormone measurement in prediction for symptomatic hypocalcaemia after total thyroidectomy// Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi - 2010 - Vol 45 – P. 217-221
- 17.Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, Allolio B Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D// Eur J Endocrinol -2002 - Vol 146 – P. 215–222
- 18.Asari R, Koperek O, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective study//Arch Surg - 2008 - Vol 143 – P. 132–137
- 19.Barczyński M, Cichoń S, Konturek A Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery?// Langenbecks Arch Surg – 2007 - Vol 392 – P. 693-698

20. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M et al. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy?// *Surgery* – 2002 - Vol 132 – P. 1109-1113
21. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery// *Am J Surg* – 1998 - Vol 176 – P. 71-75
22. Bergenfelz A, Jansson S, Kristofferson A, Martenson H, Reihner E, Wallin G et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3660 patients// *Langenbecks Arch Surg* – 2008 - Vol 393 – P. 667–673
23. Bhattacharyya N, Fried M. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy// *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* – 2002 - Vol 128 – P. 389-392
24. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr et al. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target-Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research// *Journal of Bone and Mineral Research* – 2011 - Vol. 26 – P. 2317–2337
25. Biskobing DM Significance of elevated parathyroid hormone after parathyroidectomy// *Endocr Pract* - 2010 – 16 – P. 112-117
26. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland// *Br J Surg* – 2004 - Vol 91 – P. 569-574
27. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, De Cataldis A, Pasquali R, Ceroni AR. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients// *Otolaryngol Head Neck Surg* – 2007 - Vol 137 – P. 654-658
28. Chapman DB, French CC, Leng X, Browne JD, Waltonen JD, Sullivan CA Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia// *Am J Otolaryngol* - 2012 - Vol 33 – P. 216-220

29. Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Complications of neck dissection for thyroid cancer// *World J Surg* – 2002 - Vol 26 – P. 1013–1016
30. Chia SH, Weisman RA, Tieu D, Kelly C, Dillmann WH, Orloff LA Prospective Study of Perioperative Factors Predicting Hypocalcemia After Thyroid and Parathyroid Surgery// *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* - 2006 - Vol 132 – P. 41-45
31. Chindavijak S Prediction of Hypocalcemia in Postoperative Total Thyroidectomy using Single Measurement of Intra-operative Parathyroid Hormone Level// *J Med Assoc Thai* – 2007 - Vol 90 – P. 1167-1171
32. Chow TL, Chu W, Lim BH, Kwok SPY Outcomes and complications of thyroid surgery: retrospective study// *HKMJ* – 2001 - Vol 7 – P. 261-265
33. Del Rio P, Sommaruga L, Bezer L, Arcuri MF, Cataldo S, Ceresini G, Sianesi M Preoperative PTH as a marker of risk for post-thyroidectomy hypocalcemia// *Minerva Endocrinol* - 2010 - Vol 35 – P. 47-52
34. Doi Y, Yamashita H, Noguchi S High prevalence of secondary hyperparathyroidism due to vitamin D insufficiency in Graves' disease// *Clin Calcium* – 2005 - Vol 15 – P. 68-70
35. Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcaemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter// *Arch Surg* – 2007 - Vol 142 – P. 1182–1187
36. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, İşsever H, Bozbora A, Ozarmağan S, Tezelman S. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy// *Am J Surg* – 2009 - Vol 197 – P. 439-446
37. Erbil Y, Ozbey NC, Sari S, Unalp HR, Agcaoglu O, Ersöz F, Issever H, Ozarmagan S. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy// *Am J Surg* – 2011 – Vol 201 – P. 685-691

- 38.Fahad Al-Dhahri S, Al-Ghonaim YA, Sulieman Terkawi A Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia// J Otolaryngol Head Neck Surg - 2010 - Vol 39 – P. 342-348
- 39.Falk SA, Birken EA, Baran DT. Temporary postthyroidectomy hypocalcemia// Arch Otolaryngol Head Neck Surg - 1998 - Vol 114 – P. 168–174
- 40.Fliser D, Stefanski A, Franek E, et al. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects// Eur J Clin Invest – 1997 - Vol 27 – P. 629 – 633
- 41.Fong J, Khan A Hypocalcemia. Updates in diagnosis and management for primary care// Can Fam Physician – 2012 - Vol 58 – P. 158-162
- 42.Graff AT, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels// Ear Nose Throat J - 2010 - Vol 89 – P. 462-465
- 43.Grodski S, Serpell J Evidence for the Role of Perioperative PTH Measurement after Total Thyroidectomy as a Predictor of Hypocalcemia// World J Surg – 2008 - Vol 32 – P.1367–1373
- 44.Harris VW and De Beur SJ Postoperative Hypoparathyroidism: Medical and Surgical Therapeutic Options// Thyroid – 2009 – Vol. 19 – P.967-973
- 45.Holick MF High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health// Mayo Clin Proc – 2006 - Vol 81 – P. 353-373
- 46.Holick MF Vitamin D Deficiency// N Engl J Med – 2007 - Vol 357 – P. 266-281
- 47.Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M Predicting Calcium Status Post Thyroidectomy with Early Calcium Levels// Otolaryngol Head Neck Surg - 2002 - Vol. 127 – P. 289-293
- 48.Jacques A, Page C, Justinien E, Strunski V & Desailoud R Vitamin D deficiency contributes to post-thyroidectomy hypocalcemia// Endocrine Abstracts – 2010 - Vol 22 – P. 772

- 49.Kapromberger R, Ott J, Kober F, Karik M, Freissmuth M, Hermann M Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy// Thyroid – 2011 - Vol 21 – P. 145-150
- 50.Kara M, Tellioglu G, Krand O, Fersahoglu T, Berber I, Erdogan E, Ozel L and Titiz MI Predictors of hypocalcemia occurring after a total/near total thyroidectomy// Surgery Today – 2009 – Vol. 39 – P. 752-757.
- 51.Khan MI, Waguespack SG, Hu MI Medical management of postsurgical hypoparathyroidism// Endocr Pract – 2011 – Vol. 17 – P.18-25
- 52.Kim JH, Chung MK, Son Y-I Reliable Early Prediction for Different Types of Post-Thyroidectomy Hypocalcemia// Clinical and Experimental Otorhinolaryngology – 2011 - Vol. 4 –P. 95-100
- 53.Kirkby-Bott J, El-Khatib Z, Soudan B, Caiazzo R, Arnalsteen L, Carnaille B 25-hydroxy vitamin D deficiency causes parathyroid incidentalomas// Arch Surg – 2010 - Vol 395 – P. 474
- 54.Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B and Palazzo F Preoperative Vitamin D Deficiency Predicts Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy// World J Surg – 2011 - Vol 35 – P. 324-330
- 55.Koutkia P, Lu Z, Chen TC, Holick MF. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation// Gastroenterology – 2001 - Vol 121 – P. 1485-1488
- 56.Kovacevic B, Ignjatovic M, Cuk V, Zivaljevic V, Paunović I Early prediction of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy// Acta Chir Belg - 2011 - Vol 111 – P. 303-307
- 57.Kurukahvecioglu O, Karamercan A, Akin M, Tezel E, Ege B, Taneri F, Onuk E Potential benefit of oral calcium/vitamin D administration for prevention of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy// Endocr Regul - 2007 - Vol 41 – P. 35-39

58. Leahu A, Carroni V, Biliotti G Calcium level, a predictive factor of hypocalcemia following total thyroidectomy// Jurnalul de Chirurgie, Iași - 2009 - Vol. 5 – P. 148-152
59. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery// Surgery – 2002 - Vol 131 – P. 515–520
60. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement// Surgery – 2004 - Vol 136 – P. 1236-1241
61. Luu Q, Andersen PE, Adams J, Wax MK, Cohen JL. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery// Head Neck – 2002 - Vol 24 – P. 63-67
62. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders// N Engl J Med – 2000 – Vol. 343 – P. 1863–1875
63. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, Fiore E, Valeriano R, Chiovato L, Rocchi R, Pinchera A. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy?// Surgery – 1996 - Vol 120 – P. 1020-1025
64. Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Mishra SK. Safety and efficacy of total thyroidectomy in hands of endocrine surgery trainees// Am J Surg – 1999 - Vol 178 – P. 377-380
65. Moore C, Lampe H, Agrawal S. Predictability of hypocalcemia using early postoperative serum calcium levels// J Otolaryngol - 2001 - Vol 30 – P. 266-270
66. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy// Laryngoscope – 2006 - Vol 116 – P. 906–910
67. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goiter: Report of 351 surgical cases// J Laryngol Otol - 2007 - Vol 121 – P. 237–241

68. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoulx M, Wemeau JL, Racadot A, Proye C. Hypocalcaemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome// *World J Surg* – 1998 - Vol 22: - P. 718-724
69. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels// *Head Neck* – 2005 - Vol 27 – P. 1–7
70. Payne RJ, Marc AT et al. Benefits Resulting from 1- and 6-hour Parathyroid Hormone and Calcium Levels After Thyroidectomy// *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* - 2005 – Vol. 133 – P. 386-390
71. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munne A, Sancho JJ et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma// *Surgery* – 2005 - Vol 138 – P. 1095–1100
72. Pietras SM, Holick MF. Refractory hypocalcemia following near-total thyroidectomy in a patient with a prior Roux-en-Y gastric bypass// *Obes Surg* – 2009 - Vol 19 – P. 524-526
73. Press D, Politz D, Lopez J, Norman J The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism// *Surgery* – 2011 - Vol 150 – P. 1061-1068
74. Proczko-Markuszevska M, Kobiela J, Stefaniak T, Lachiński AJ, Sledziński Z. Postoperative PTH measurement as a predictor of hypocalcaemia after thyroidectomy// *Acta Chir Belg* - 2010 - Vol 110 – P. 40-44
75. Promberger R, Ott J, Kober F, Karik M, Freissmuth M, Hermann M Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy// *Thyroid* – 2011 - Vol 21 – P. 145-150
76. Qari FA Estimation of Ionized Calcium Levels after Thyroidectomy at King Abdul Aziz University Hospital (Jeddah)// *Kuwait Medical Journal* – 2005 - Vol 37 - P. 169-172
77. Quiros RM, Pesce CE, Wilhelm SM, Djuricin G, Prinz RA Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative

hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation// Am J Surg - 2005 - Vol 189 - 306-309

78. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring// Am J Surg - 2008 - Vol 196 – P. 937–943
79. Roh JL, Park CI Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy// Head Neck - 2006 - Vol 28 – P. 990–997
80. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone// Ann Surg – 2007 - Vol 245 – P. 604–610
81. Roh JL, Park JY, Park CI Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing thyroidectomy plus central neck dissection// Cancer – 2009 – Vol. 115 – P. 251-258
82. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years// World J Surg – 2004 - Vol 28 – P. 271-276
83. Sam AH, Dhillon WS, Donaldson M, Meeran, Tolley NS, Palazzo FF Serum Parathyroid Hormone Is Not an Accurate Predictor of Postthyroidectomy Hypocalcemia in Vitamin D-Deficient Patients: A Pilot Study // Clinical Chemistry – 2011 - Vol 57 – P. – 1206-1207
84. Sanabria A, Dominguez LC, Vega V, Osorio C, Duarte D Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis// International Journal of Surgery – 2011 - Vol 9 – 46-51

- 85.Sands N, Young J, MacNamara E, Black MJ, Tamilia M, Hier MP, Payne RJ
Preoperative parathyroid hormone levels as a predictor of postthyroidectomy hypocalcemia// Otolaryngol Head Neck Surg – 2011 - Vol 144 – P. 518-521
- 86.Sasson AR, Pingpank JF Jr, Wetherington RW, Hanlon AL, Ridge JA. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcaemia// Arch Otolaryngol Head Neck Surg – 2001 - Vol 127 – P. 304-308
- 87.Scurry WC Jr, Beus KiS, Hollenbeak CS, Stack BC Jr Perioperative Parathyroid Hormone Assay for Diagnosis and Management of Postthyroidectomy Hypocalcemia// Laryngoscope – 2005 - Vol 115 – P. 1362–1366
- 88.See ACH, Soo KC. Hypocalcemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis// Br J Surg – 1997 - Vol 84 – P. 95–97
- 89.Shoback D. Clinical practice: Hypoparathyroidism// New Engl J Med - 2008 - Vol 359 – P. 391–403
- 90.Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjo'n H, Duenas1 JP and Sancho JJ
Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy// British Journal of Surgery – 2010 - Vol 97 – P. 1687–1695
- 91.Söğütlü G, Çıkım SA, Ölmez A Postoperative et al. Hypoparathyroidism in Total Thyroidectomy: Incidence and Predictive Factors// Turk Jem – 2007 - Vol 11 – P. 16-19
- 92.Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP.
Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy// Am J Surg - 2005 - Vol 190 – P. 424-429
- 93.Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients// Surgery – 2003 - Vol 133 – P. 180–195
- 94.Tredici P, Grosso E, GiBelli B et al. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy// Acta Otorhinolaryngol Ital – 2010 - Vol 31 – P. 144-148

95. Wang TS, Cayo AK, Wilson SD, Yen TW The value of postoperative parathyroid hormone levels in predicting the need for long-term vitamin D supplementation after total thyroidectomy// *Ann Surg Oncol* – 2011 - Vol 18 – P. 777-781
96. Wang TS, Roman SA, Sosa JA Wang TS, Roman SA, Sosa JA Postoperative calcium supplementation in patients undergoing thyroidectomy// *Curr Opin Oncol* - 2012 - Vol 24 – P. 22-28
97. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. Perioperative levels in thyroid surgery: preliminary report// *Laryngoscope* – 2004 - Vol 114 – P. 689 – 693
98. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcaemia after thyroidectomy: prospective study// *World J Surg* – 2000 - Vol 24 – P. 722-726
99. Yamashita H, Murakami T, Noguchi S et al. Postoperative Tetany in Graves Disease Important Role of Vitamin D Metabolites// *Annals of surgery* – 1999 - Vol. 229 –P. 237-245
100. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time// *J Surg Res* – 2010 - Vol 163 – P. 69-71
101. Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH. Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma// *Endocrinol Metab Clin North Am* – 2003 – Vol 32 –P. 483–502
102. Zuberi KA, Urquhart AC Serum PTH and ionized calcium levels as predictors of symptomatic hypocalcemia after parathyroidectomy // *Laryngoscope* - 2010 - Vol 120 – P. S192