

На правах рукописи

Симакина Ольга Васильевна

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

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

(директор – академик РАН Дедов И.И.)

Научный руководитель:

Кузнецов Николай Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна
доктор медицинских наук, профессор
заведующая кафедрой эндокринологии
Института профессионального образования
Государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Долидзе Давид Джонович
доктор медицинских наук, профессор кафедры
хирургии Государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования "Российская
медицинская академия последипломного
образования" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение
Здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-
исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» Министерства
здравоохранения РФ

Защита состоится «___» _____ 2015 года в 14.00 часов
на заседании диссертационного совета Д208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный
центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ
«Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2015 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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).

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. 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).

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).

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. 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 гипопаратиреоза. 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 в зависимости от различных факторов.

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(ОН)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 альфакальцитолом.

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 различных факторов.

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 пациентов с 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 формирование 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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%).

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 (рисунок 1).

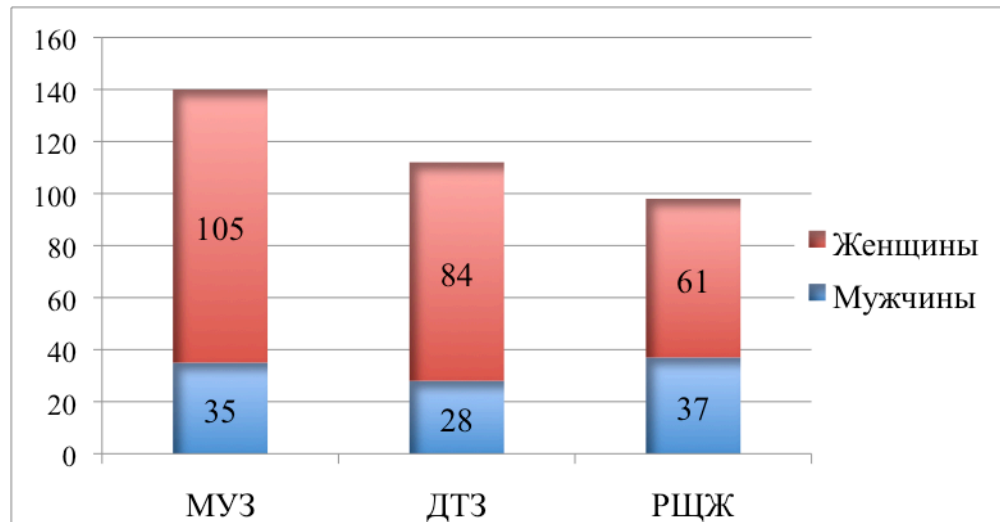


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу

Всем пациентам выполнялась тиреоидэктомия. При ДТЗ показаниями к оперативному лечению были наличие зоба больших размеров ($n=63$), неэффективность консервативной терапии ($n=49$). Пациентам с подтвержденным цитологически папиллярным раком щитовидной железы выполнялась тиреоидэктомия. Без подозрения на наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы выполняли тиреоидэктомию без центральной лимфаденэктомии ($n=41$). Если же были подозрения на наличие метастазов в лимфатические узлы, проводилась тиреоидэктомия и удаление паратрахеальной клетчатки с лимфоузлами ($n=57$). Больным с нетоксическим МУЗ выполняли тиреоидэктомию при наличии 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 25(ОН)D считали показатель ниже 20 нг/мл, недостаточностью – от 20 до 30 нг/мл, свыше 30 нг/мл принимали за нормальную 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 (n = 144) 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.

Методы обследования

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 электрохеомлюминесцентном анализаторе фирмы Roche «Elecsys 1010/20110 E170» (Германия), уровень 25(ОН)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. Т.В. Солдатова), 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.

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 $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Сравнительная оценка до- и послеоперационных предикторов гипокальциемии у пациентов после тиреоидэктомии

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 (рисунок 2).

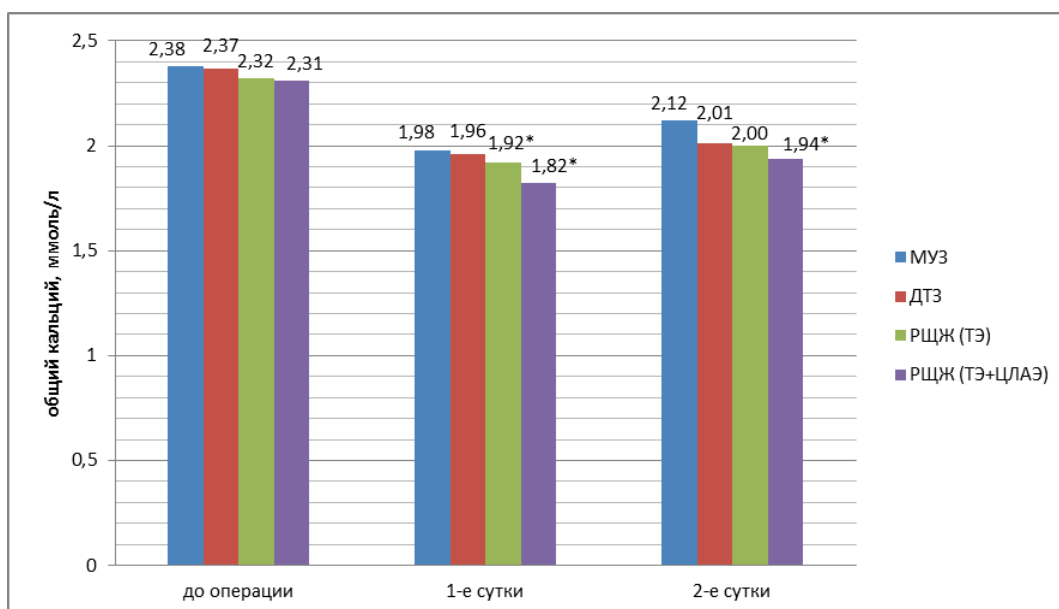


Рис. 2 Сопоставление уровня общего кальция после тиреоидэктомии у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы

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 РЩЖ они были достоверно ниже. При расширении объема операции (тиреоидэктомия и центральная лимфаденэктомия) увеличивается риск развития гипокальциемии в послеоперационном периоде, что и было подтверждено нашими данными – у больных РЩЖ из группы В (тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией) уровень общего кальция был достоверно ниже, чем в группе А (тиреоидэктомия) ($p < 0,05$). Соответственно, данные группы В оказали влияние на результаты всей группы пациентов с РЩЖ, вследствие чего показатели кальция 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. 3). На диаграмме видно, что исходно уровни паратгормона у всех пациентов сопоставимы между собой. В послеоперационном периоде у больных РЩЖ 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 не только объем оперативного вмешательства оказывает влияние на показатели фосфорно-кальциевого обмена.

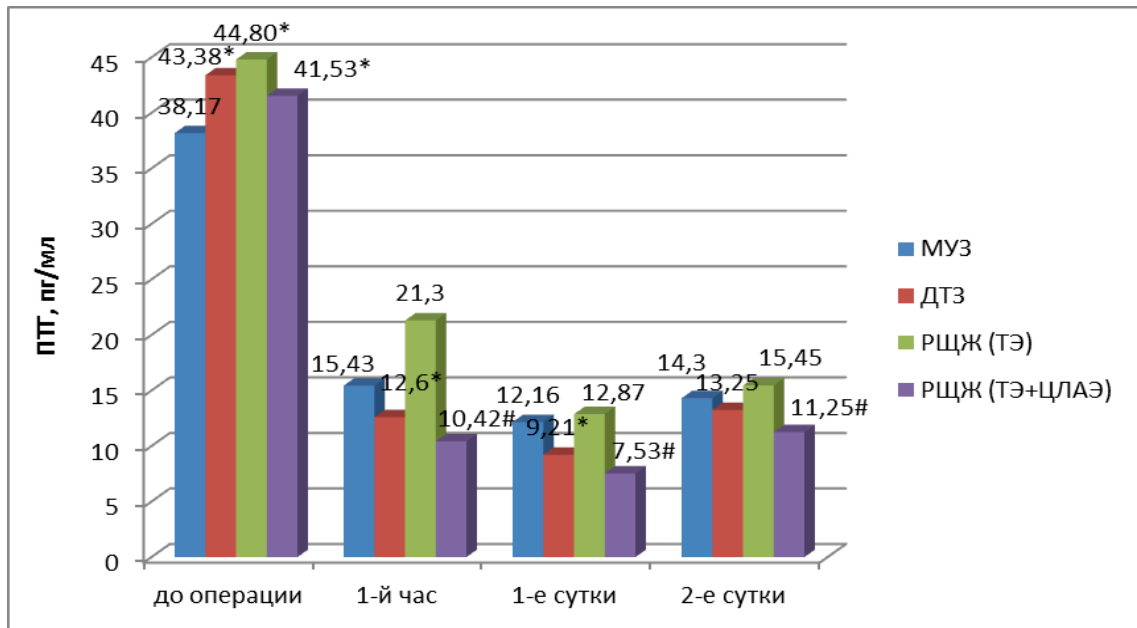


Рис. 3 Сопоставление уровня ПТГ в послеоперационном периоде после тиреоидэктомии у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы

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

Из данных таблицы 1 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.

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.

При оценке степени увеличения щитовидной железы у больных с МУЗ (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 38 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%).

У пациентов с ДТЗ, 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%).

У пациентов как с МУЗ, так и с ДТЗ отмечено, 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 более 100 мл риск развития гипопаратиреоза возрастал в несколько раз. Таким образом, чем больше степень увеличения ЩЖ и выше вероятность повреждения ОЩЖ, тем более выражено нарушение кальциевого обмена.

У больных же с РЩЖ 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. 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.

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.

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)витамина D в сыворотке крови является важным фактором риска развития гипокальциемии после тиреоидэктомии и повышает риск как транзиторного, так и стойкого гипопаратиреоза.

Из сводной таблицы 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.

Из этого можно сделать вывод, что до проведения плановой операции необходимо проводить коррекцию особенно выраженного дефицита витамина D. Целесообразно достигать значений 25(ОН)D свыше 20 нг/дл (в идеале нормальных значений), что может уменьшить процент 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 центральной лимфаденэктомией. 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.

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(ОН)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(ОН)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(ОН)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.

При оценке динамики общего кальция в крови в первой группе (рис. 4) на фоне терапии комбинированной схемой карбонатом кальция в сочетании с альфакальцидолом 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.

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%).

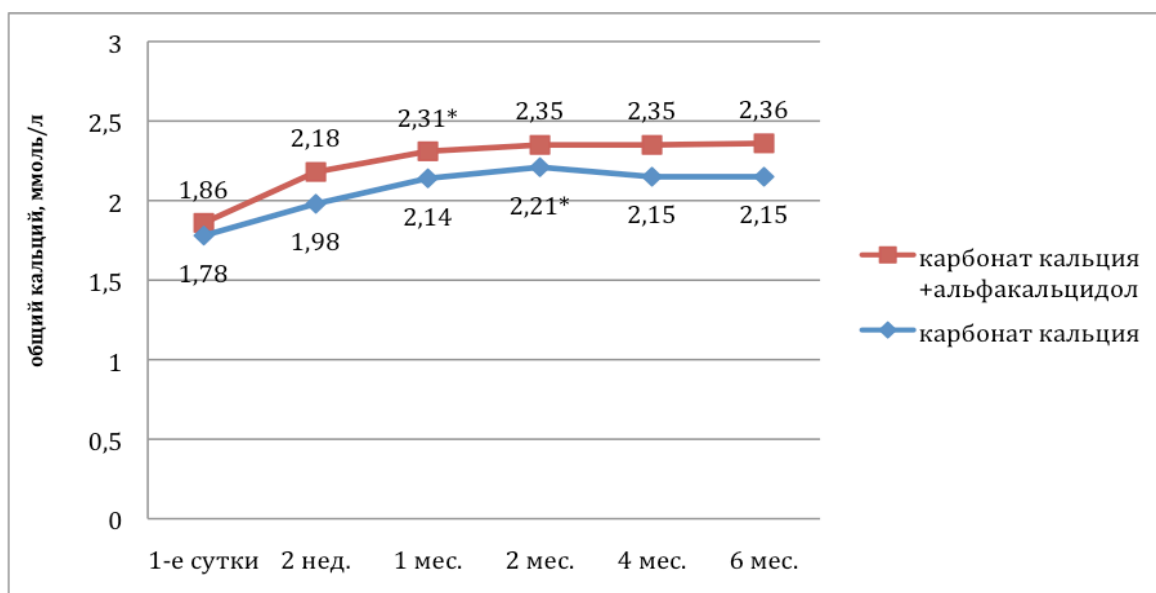


Рис. 4 Динамика общего кальция в крови при разных схемах терапии в 1 группе.

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.

При оценке динамики уровня ПТГ в крови (рис. 5) исходно были достаточно низкие значения, на фоне комбинированной терапии происходило более быстрое восстановление функции ОЩЖ и нормализация показателя ПТГ в крови уже на 4 неделе лечения. При изолированной же терапии препаратами кальция восстановление функции ОЩЖ происходило более медленно, и стабилизация уровня ПТГ в крови отметилась только через 3-4 месяца наблюдения.

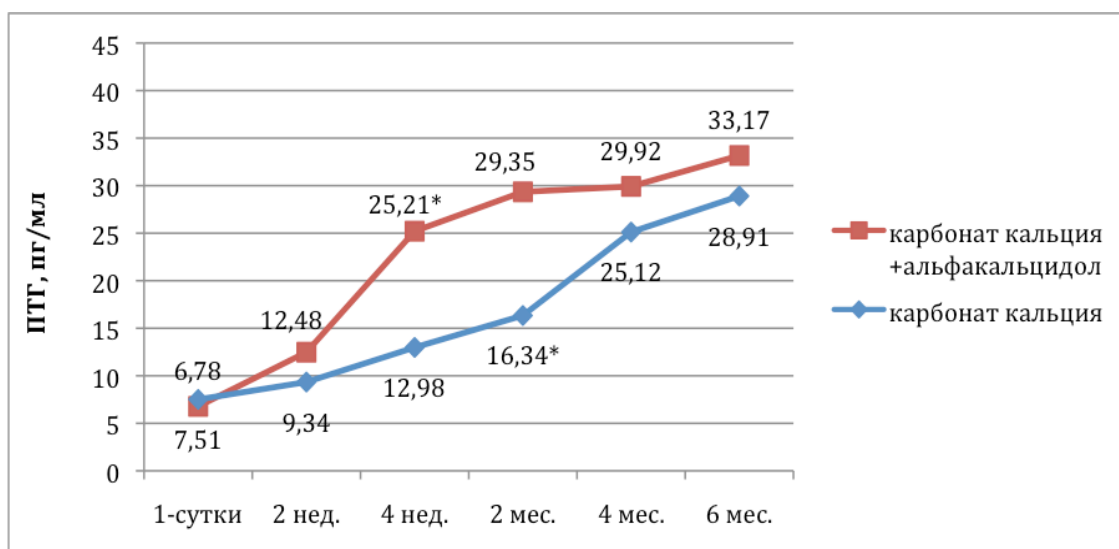


Рис. 5 Динамика ПТГ при разных схемах терапии в 1 группе

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

На рисунке 6 представлена динамика общего кальция в группе 2. Исходно до начала лечения у всех больных были низкие значения кальция. При лечении комбинированной схемой – кальций карбонат 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 кальцием карбонатом, 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). У 3 пациентов (2%) развился стойкий гипопаратиреоз.

Клиническая симптоматика гипокальциемии в виде симптома Хвостека и умеренного онемения пальцев рук была у 5 больных, при применении только кальций карбонат через 1 месяц эти симптомы прошли.

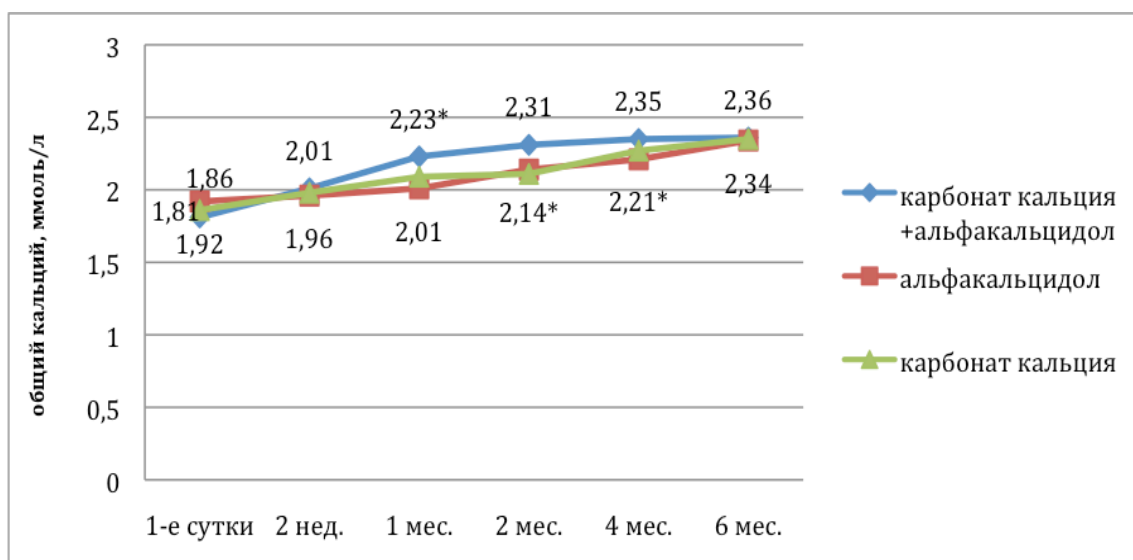


Рис. 6 Динамика общего кальция в крови при разных схемах терапии в 2 группе

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. 7), 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, но стабильные показатели в этих группах были достигнуты только на 3-4 месяце лечения.

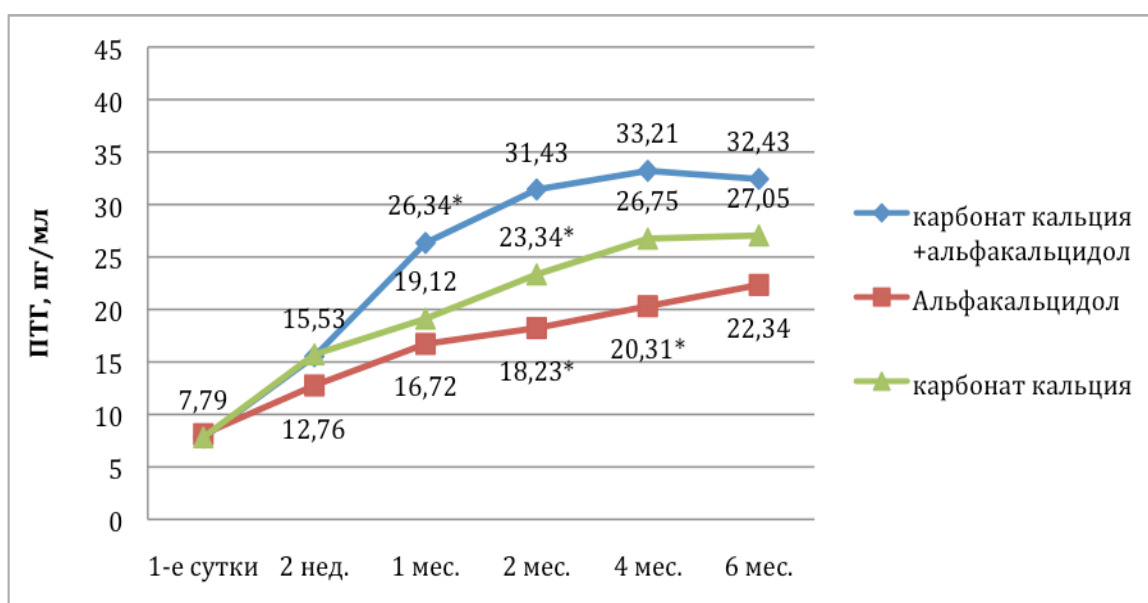


Рис. 7 Динамика ПТГ на разных схемах терапии в 2 группе

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. На рисунке 8 видно, что наиболее эффективно лечение было комбинированным, но и изолированное лечение альфакальциолом 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.

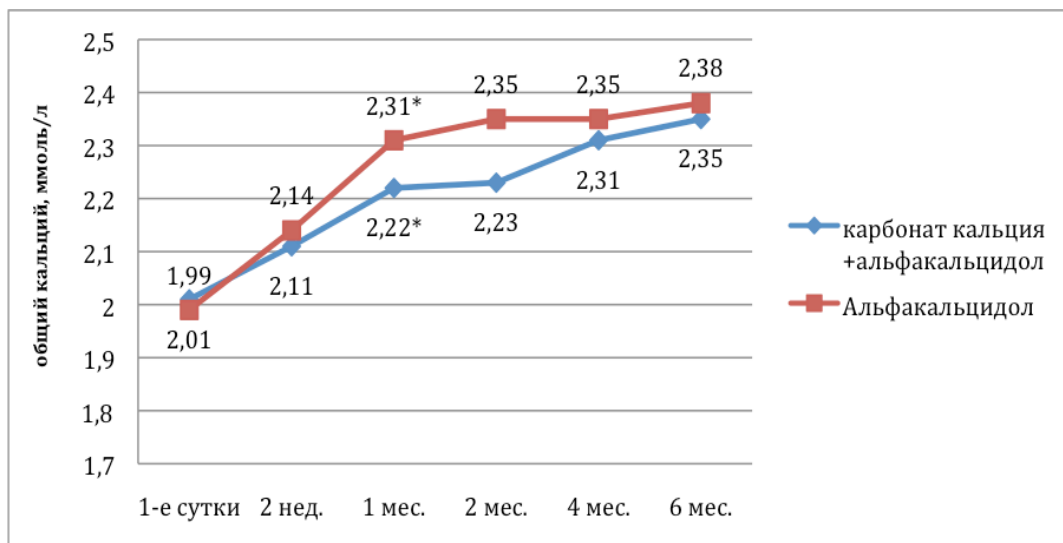


Рис. 8 Динамика общего кальция в крови при разных схемах терапии в 3 группе

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

Оценивая динамику уровня ПТГ (рис. 9) в группе больных где проводилось лечение комбинированной схемой и изолировано альфакальциолом восстановление функции ОЩЖ происходило достаточно быстро и показатели стабилизировались на 3-4 неделе. В этой группе ни у одного пациента не развился стойкий гипопаратиреоз.

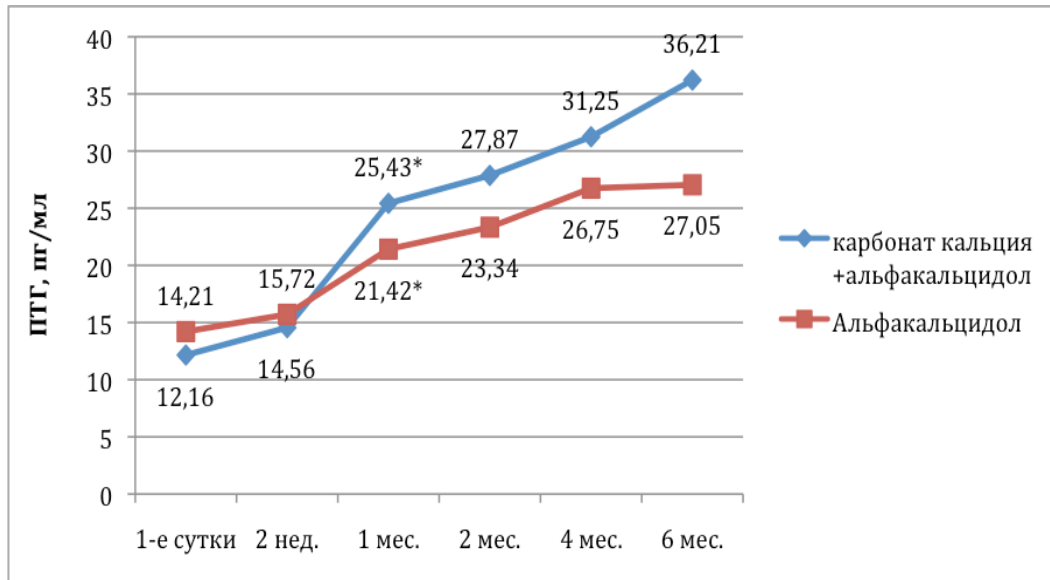


Рис. 9 Динамика ПТГ на разных схемах терапии в 3 группе

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

В результате лечения из 144 пациентов с гипокальциемией у 68% ($n=98$) функция ОЦЖ восстановилась в течение 1 мес, у 39% ($n=56$) восстановление функции ОЦЖ 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 ЦИАЭ.

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 ОЦЖ, что можно объяснить менее выраженным и быстрым уменьшением отека послеоперационного поля за счет ранней компенсации гипокальциемии, а, следовательно, улучшением кровоснабжения ОЦЖ.

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 ОЦЖ.

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.

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 на 2-3-е сутки после тиреоидэктомии.

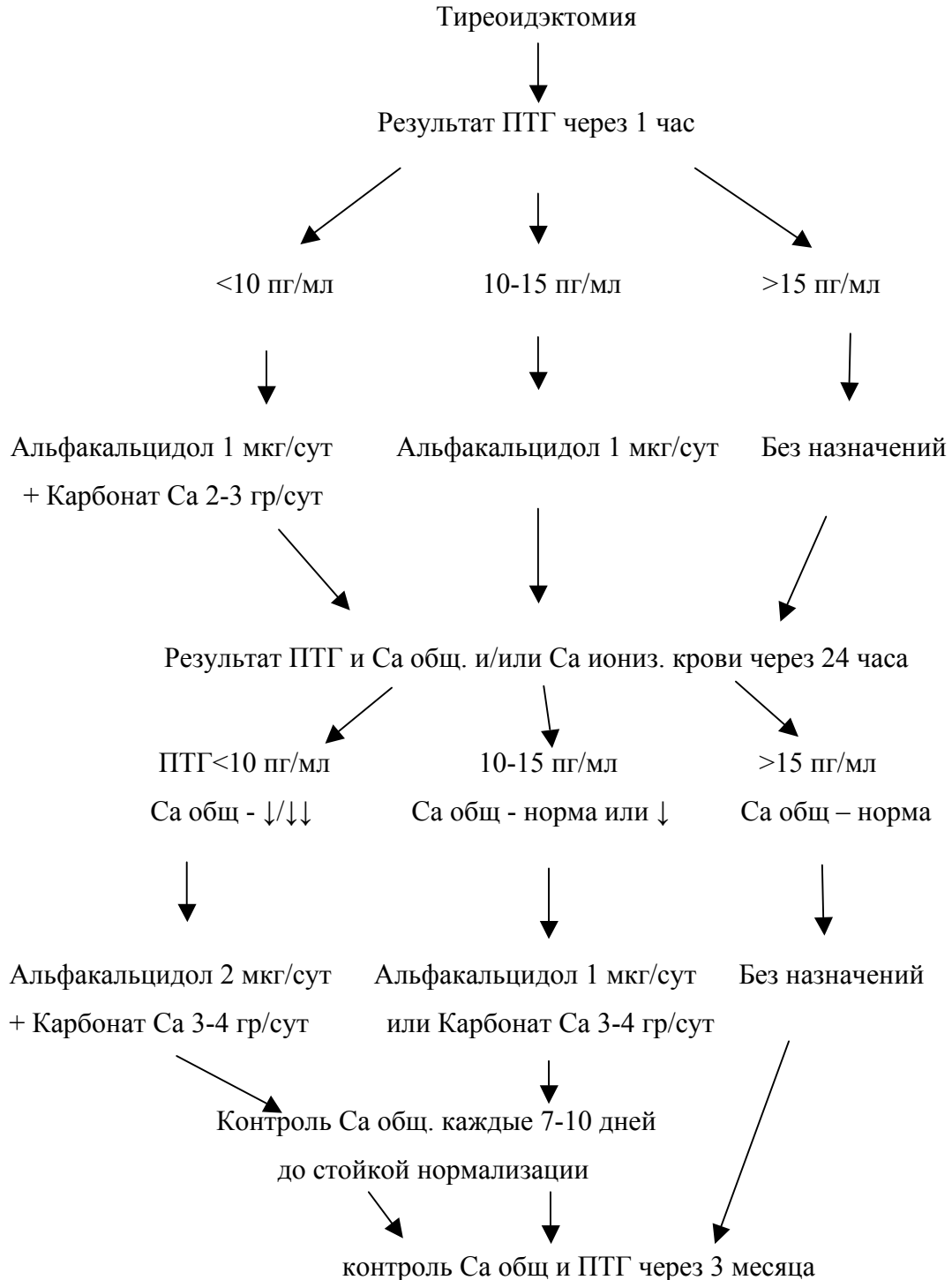
Ранее не было исследований, которые оценили бы изолировано терапию аналогом активного метаболита витамина D. Мы пришли к выводу, что такую терапию можно назначать пациентам с бессимптомной гипокальциемией и уровнем ПТГ свыше 10 пг/мл, особенно с наличием дефицита витамина D.

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.

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.



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(ОН)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(ОН)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.

Публикации по теме диссертации

1. Предикторы послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии и методы его лечения. Кузнецов Н.С, **Симакина О.В.**, Ким И.В. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2012. Т.8. №2 С. 20-30.
2. Гипопаратиреоз. Кузнецов Н.С, Латкина Н.В., **Симакина О.В.** Эндокринная хирургия. 2012. №3. С. 47-53.
3. Прогностическая ценность паратиреоидного гормона для диагностики ранней послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии. **Симакина О.В.**, Латкина Н.В., Ким И.В., Кузнецов Н.С. Эндокринная хирургия. 2014. №2. С. 4-8.
4. Факторы, определяющие развитие гипокальциемии у пациентов с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии. **Симакина О.В.**, Латкина Н.В., Кузнецов Н.С. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014. Т.10. №2 С. 43-48.
5. Предикторы развития послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии у пациентов с нетоксическим многоузловым зобом. **Симакина О.В.**, Латкина Н.В., Колесникова Г.С., Ильин А.В., Кузнецов Н.С. Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60. №4. С. 17-21.
6. Сравнительная оценка предикторов гипокальциемии у больных раком щитовидной железы на до- и послеоперационном этапе. **Симакина О.В.**, Латкина Н.В., Кузнецов Н.С. Эндокринная хирургия. 2014. №3. С. 14-22.

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

ДТЗ – Диффузный токсический зоб

ИФА – Иммуноферментный анализ

Карбонат Са – карбонат кальция

МУЗ – Многоузловой зоб нетоксический

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