

С.В. Дора^{1,2}, М.Б. Гудиева¹, А.Р. Волкова¹,
Н.Э. Пейкришвили¹, Е.С. Шилова¹

Послеоперационная гипокальциемия у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
²Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты послеоперационной гипокальциемии у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба. Обследованы 33 пациента с диффузным токсическим зобом, которым за период с 2010 по 2015 гг. была выполнена экстирпация щитовидной железы. Показано, что пациенты, имевшие перед операцией дефицит витамина D, обладали достоверно большим риском развития послеоперационной гипокальциемии. Развитие послеоперационной гипокальциемии было ассоциировано с большим объемом щитовидной железы перед операцией и большей длительностью диффузного токсического зоба. В настоящее время, согласно Российским рекомендациям по лечению диффузного токсического зоба, объем хирургического вмешательства предполагает выполнение экстирпации щитовидной железы, так как вероятность рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции возросла. Продолжают изучаться причины развития такого послеоперационного осложнения как гипокальциемия. Гипокальциемия после тиреоидэктомии может потребовать дополнительного лечения, проведения большего количества анализов, удлинения пребывания в стационаре. До настоящего времени четких рекомендаций по профилактике послеоперационной гипокальциемии нет. В связи с этим является актуальным проведение дополнительных исследований для изучения методов профилактики послеоперационной гипокальциемии.

Ключевые слова: щитовидная железа, диффузный токсический зоб, экстирпация щитовидной железы, послеоперационная гипокальциемия, витамин D.

Введение. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся избыточным синтезом гормонов щитовидной железы (ЩЖ) вследствие продукции стимулирующих аутоантител к рецептору тиреотропного гормона гипофиза [1, 2].

Основным методом лечения больных ДТЗ является консервативная терапия с длительным использованием анти тиреоидных препаратов (в течение 1,5–2 лет), блокирующих синтез тиреоидных гормонов [1–4, 6]. В среднем через 1,5 года лечения оценивается вероятность наступления ремиссии ДТЗ. В случае её отсутствия проводится оперативное лечение или радиойодтерапия. В виду большой вероятности рецидива тиреотоксикоза после операции, в настоящее время в Российской Федерации приняты федеральные рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом. Согласно им, больным ДТЗ без ремиссии заболевания необходимо выполнять экстирпацию ЩЖ, с дальнейшей пожизненной заместительной терапией тиреоидными гормонами [14].

Проведение экстирпации ЩЖ может осложниться повреждением возвратного гортанного нерва, гипопаратиреозом. В последние годы изучаются причины развития такого осложнения как послеоперационная гипокальциемия [7, 8, 16, 18]. К факторам способ-

ствующим развитию гипокальциемии можно отнести: гипопаратиреоз, низкий предоперационный уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), пожилой возраст, тиреотоксикоз с повышенной скоростью ремоделирования кости, так называемый синдром «голодных костей» [7, 10–12, 19].

По данным ряда [9, 12] исследований, вероятность развития послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии у больных ДТЗ выше по сравнению с пациентами, перенесшими тиреоидэктомию по другой причине. Это может объясняться повышенным метаболизмом, в том числе костной ткани при ДТЗ в сочетании с быстрым ремоделированием кости даже после достижения эутиреоза [15]. В первые месяцы лечения ДТЗ концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) остается на высоком уровне. Это приводит к поддержанию положительного баланса кальция за счет усиленной его абсорбции в почечных канальцах и кишечнике посредством стимулирования активности почечной 1-гидроксилазы и образования 1,25-дигидроксивитамина D. При развитии транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза, который может выявляться до 68% случаев, пациенты в большей степени подвержены послеоперационной гипокальциемии за счет нарушения компенсаторных механизмов повышения концентрации кальция [17].

Продолжающееся быстрое ремоделирование костной ткани до операции может повлиять на возникновение послеоперационной гипокальциемии даже у больных с нормальной концентрацией 25(ОН)D и не нарушенной после операции функцией паращитовидных желез. Возможно, даже если уровень ПТГ находятся в пределах нормы, данное состояние можно расценивать как относительный гипопаратиреоз.

Гипокальциемия после тиреоидэктомии может потребовать дополнительного лечения, проведения большего количества анализов, удлинения пребывания в стационаре. До настоящего времени четких рекомендаций по профилактике послеоперационной гипокальциемии нет.

Метаанализ 39 рандомизированных контролируемых и 37 наблюдательных исследований показали [5], что дополнительный прием в послеоперационный период кальция и витамина D, а также билатеральная субтотальная тиреоидэктомия (по сравнению с методикой Хартли-Данхилла) является эффективным способом предотвращения транзиторной гипокальциемии. Однако качество большинства контролируемых рандомизированных исследований было не высоким. В связи с этим является актуальным проведение дополнительных исследований по изучению методов профилактики послеоперационной гипокальциемии.

Материалы и методы. В исследование было включено 33 пациента, страдающих ДТЗ (26 женщин – 78,8% и 7 мужчин – 21,2%), средний возраст обследованных – 47,3±2,1 лет. Все пациенты ДТЗ за период с 2010 по 2015 гг. перенесли экстирпацию ЩЖ.

В исследовании не включались пациенты, перенесшие ранее операцию на ЩЖ, с сопутствующими заболеваниями паращитовидных желез, а также принимавшие ряд препаратов, влияющих на обмен кальция (препараты кальция и витамина D), антирезорбтивные лекарства, гормональную заместительную терапию для женщин, находящихся в менопаузе.

За день до проведения операции и через 24 ч после операции пациентам был выполнен забор крови для определения следующих показателей: общий и ионизированный кальций, ПТГ, 25 (ОН)D, щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок в сыворотке крови. Концентрация кальция была скорректирована по концентрации сывороточного альбумина.

За нормальные значения были приняты следующие значения: общий кальций 2,15–2,55 ммоль/л, ионизированный кальций 1,06–1,32 ммоль/л, ЩФ – 90–240 ед/л, общий белок – 60–80 г/л, ПТГ – 12–88 пг/мл. Концентрация 25(ОН)D, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2015 г., менее 20 нг/мл расценивалась как дефицит витамина D, 20–30 нг/мл – его недостаточность, более 30 нг/мл – нормальный уровень.

Обработка результатов исследования выполнена с помощью статистической программы SPSS 16.0 (SPSS Inc, Соединенные Штаты Америки). Количественные

признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака) или в виде медианы (25; 75 процентиля) – при распределении, отличающемся от нормального (значения йодурии). Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни соответственно. Сравнение частотных показателей в независимых выборках проведено с помощью критерия Пирсона χ^2 , а при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы <5 – с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Пациенты, в зависимости от уровня общего кальция, через 1 сутки после операции были разделены на 2 группы: 1-я группа (13 человек) – уровень кальция менее 2,15 ммоль/л, 2-я группа (20 человек) – уровень кальция более 2,15 ммоль/л. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей в зависимости от уровня общего кальция через 1 сутки после операции представлена в таблице.

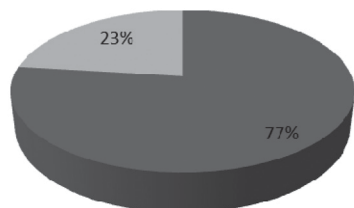
Выявлено, что только у одной пациентки 1-й группы были клинические проявления гипокальциемии в виде парестезий и судорог периоральных мышц, у остальных пациентов гипокальциемия носила бессимптомный характер. В целом, у пациентов с послеоперационной гипокальциемией была выявлена большая длительность заболевания. При этом у 11 больных отсутствовала ремиссия ДТЗ и они принимали тиреостатическую терапию практически в постоянном режиме. Так же у больных 1-й группы был достоверно больше исходный объем ЩЖ, а уровень ПТГ через 1 сутки после операции достоверно ниже, по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых сохранялась нормокальциемия. Возможно, это связано с повреждением ПЩЖ во время операции у больных с большим объемом ЩЖ.

Таблица
Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей в зависимости от уровня общего кальция через 1 сутки после операции

Показатель	1-я группа	2-я группа	p<
Предоперационный уровень общего кальция, ммоль/л	2,22±0,31	2,32±0,21	0,08
Послеоперационный уровень общего кальция, ммоль/л	1,81±0,22	2,32±0,41	0,1
Исходный уровень ПТГ, пг/мл	42,1±2,12	44,1±4,31	0,9
Уровень ПТГ через 1 сутки после операции, пг/мл	16,1±1,8	43,9±6,5	0,01
Уровень 25(ОН)D перед операцией, нг/мл	17,77±4,18	32,54±3,94	0,01
Объем ЩЖ перед операцией, см ³	92,3±9,2	54,1±7,3	0,01
Длительность заболевания, мес.	96,2±12,1	32,4±11,8	0,01

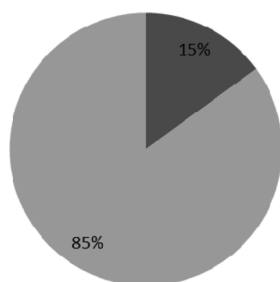
Через 1 сутки после операции выявлена зависимость между исходно низким уровнем 25(ОН)D и развитием гипокальциемии. Так, у больных 1-й группы исходный уровень 25(ОН)D равнялся $17,77 \pm 4,18$ нг/мл, что соответствовало дефициту витамина D. У пациентов 2-й группы уровень 25(ОН)D составил $32,54 \pm 3,94$ нг/мл, что соответствует его нормальному уровню ($p=0,01$).

У больных 1-й группы с развившейся гипокальциемией было достоверно больше пациентов с дефицитом витамина D, по сравнению с прооперированными больными 2-й группы (рис. 1 и 2).



■ Уровень витамина D менее 20 нг/мл ■ Уровень витамина D более 20 нг/мл

Рис. 1. Процентное соотношение больных диффузным токсическим зобом с послеоперационной гипокальциемией в зависимости от предоперационного уровня витамина D (1-я группа)



■ Уровень витамина D менее 20 нг/мл ■ Уровень витамина D более 20 нг/мл

Рис. 2. Процентное соотношение больных диффузным токсическим зобом с послеоперационной гипокальциемией в зависимости от предоперационного уровня витамина D (2-я группа)

Заключение. В настоящее время в связи с увеличением числа больных, имеющих рецидивы тиреотоксикоза после проведения субтотальной резекции ЩЖ, изменились подходы к объему оперативного вмешательства по поводу ДТЗ. Согласно отечественным рекомендациям таким больным необходимо выполнять экстирпацию ЩЖ. Это влечет за собой ряд осложнений, в том числе, развитие послеоперационной гипокальциемии.

Послеоперационная гипокальциемия может протекать бессимптомно, однако в ряде случаев может утяжелять течение сопутствующих заболеваний, что в свою очередь может приводить к удлинению сроков госпитализации.

Показано, что пациенты, имеющие перед операцией дефицит витамина D, имели достоверно больший риск развития послеоперационной гипокальциемии.

Развитие послеоперационной гипокальциемии было ассоциировано с большим объемом ЩЖ перед операцией и большей длительностью ДТЗ. Это возможно связано как с непосредственным повреждением ПЩЖ во время операции, так и длительным течением тиреотоксикоза. Однако в настоящее время рекомендаций по определению уровня витамина D перед операцией и предоперационной подготовке больных ДТЗ нет. Представляется актуальным проведение исследований, по изучению показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных ДТЗ перед оперативным лечением и определению прогноза в отношении послеоперационной гипокальциемии. Результаты таких наблюдений позволят выделить группу больных ДТЗ подверженных, наибольшему риску послеоперационной гипокальциемии, и оптимизировать предоперационную подготовку во избежание послеоперационных осложнений.

Литература

1. Балаболкин, М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин // М. – Медицина. – 1999. – 415 с.
2. Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана; пер. с англ. – М., 2000. – 432 с.
3. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – М. – 2008. – 432 с.
4. Кондратьева, Л.В. Лечение тиреотоксикоза / Л.В. Кондратьева // Леч. врач. – 2005. – № 5. – С. 42–44.
5. Мануйлова, Ю.А. Прогностические факторы послеоперационной гипокальциемии / Ю.А. Мануйлова, М.А. Свиридонова, А.Е. Шведова // Клин. и эксперим. тиреологическая. – 2014. – № 4. – Т. 10. – С. 42.
6. Петунина, Н.А. Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 3. – С. 14–20.
7. Симакина, О.В. Факторы, определяющие развитие гипокальциемии у пациентов с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии / О.В. Симакина, Н.В. Латкина, Н.С. Кузнецов // Клин. и эксперим. тиреологическая. – № 2. – Т. 10. – С. 43–48.
8. Annerbo, M. Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in Graves' disease / M. Annerbo, H. Hultin, P. St Iberg, P. Hellman // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99 (2). – P. 545–551.
9. Biet, A. Postoperative complications in total thyroidectomy for Graves disease: comparison with multinodular benign goiter surgery / A. Biet, R. Zaatar, V. Strunski // Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. – 2009. – Vol. 126. – P. 190–195.
10. Cavicchi O. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients / O. Cavicchi, O. Piccin, U. Caliceti // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2007. – Vol. 137. – P. 654–658.
11. Chapman, DB. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia / D.B. Chapman, C.C. French, X. Leng // Am. J. Otolaryngol. – 2012. – Vol. 33. – P. 216–220.
12. Erbil, Y. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter / Y. Erbil, A. Bozbora, N. Ozbey // Arch. Surg. – 2007. – Vol. 142. – P. 1182–1187.
13. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 266–281.
14. Pantazi, H. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism / H. Pantazi,

- P.D. Papapetrou // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 1099–1106.
15. Pesce, C.E. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Gravesdisease/C.E. Pesce, Z. Shiue, H. Tsai // Thyroid. – 2010. – Vol. 20, – P. 1279–1283.
 16. See, A.C. Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis / A.C. See, K.C. Soo // Br. J. Surg. – 1997. – Vol. 84. – P. 95–97.
 17. Thomusch, O. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients / O. Thomusch, A. Machens, C. Sekulla // Surgery. – 2003. – Vol. 133. – P. 180–185.
 18. Yamashita, H. Postoperative tetany in Graves disease. Important role of vitamin D metabolites / H. Yamashita [et al.] // Ann. Surg. – 1998. – Vol. 229. – P. 237–245.

S.V. Dora, M.B. Gudieva, A.R. Volkova, N.E. Peikrishvili, E.S. Shilova

Postoperative hypocalcemia in patients operated on the Graves' disease

Abstract. The results of postoperative hypocalcemia in patients operated on for diffuse toxic goiter are presented. We examined 33 patients with diffuse toxic goiter. During the period from 2010 to 2015 extirpation of the thyroid gland has been performed among this patients. According to the results of the conducted research it has been shown that patients with preoperative vitamin D deficiency had a significantly higher risk of postoperative hypocalcemia. The development of postoperative hypocalcemia was associated with a large volume of the thyroid gland prior to surgery and a greater duration of diffuse toxic goiter. In recent years, due to the high recurrence rate of diffuse toxic goiter after performing limb-sparing surgery, according to the national recommendations extirpation of the thyroid goiter is preferred. In recent years studies are aimed to find out the reasons for the development of postoperative complications such as hypocalcemia. Hypocalcemia after thyroidectomy may require additional treatment, conducting more analyses, the lengthening of hospital stay. To present clear recommendations for the prevention of postoperative hypocalcemia doesn't exist. In this connection it is relevant to conduct additional research to find out the methods of prevention of postoperative hypocalcemia.

Key words: thyroid gland, diffuse toxic goiter, extirpation of the thyroid gland, postoperative hypocalcemia, vitamin D.

Контактный телефон: +7-921-319-49-73; e-mail: doras2001@mail.ru