

Прогностическая ценность паратиреоидного гормона для диагностики ранней послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии

Симакина О.В., Латкина Н.В., Ким И.В., Кузнецов Н.С.

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Министерства здравоохранения России, Москва

Кузнецов Н.С. – доктор мед. наук, профессор, зав. хирургическим отделением ФГБУ ЭНЦ; Латкина Н.В. – канд. мед. наук, сотрудник ФГБУ ЭНЦ; Ким И.В. – канд. мед. наук, сотрудник ФГБУ ЭНЦ; Симакина О.В. – аспирант ФГБУ ЭНЦ.

Послеоперационная гипокальциемия является наиболее частым осложнением после тиреоидэктомии. Одной из целей нашего исследования было изучение паратиреоидного гормона (ПТГ) как основного и раннего предиктора послеоперационной гипокальциемии. В исследование были проспективно включены 140 больных, которым с октября 2011 по май 2013 г. была выполнена тиреоидэктомия по различным показаниям.

По результатам согласно логистическому регрессивному анализу уровень ПТГ после операции ниже 10 пг/мл был основным прогностическим фактором послеоперационной гипокальциемии ($p < 0,001$). Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность ПТГ < 10 пг/мл для прогнозирования послеоперационной гипокальциемии были 71, 99, 97 и 86% соответственно.

Можно сделать вывод, что измерение ПТГ через час и/или на следующие сутки после тиреоидэктомии позволяет прогнозировать гипокальциемию с высокой чувствительностью и специфичностью. А раннее определение уровня ПТГ позволяет своевременно назначить препараты кальция и витамина D для предотвращения клинических проявлений послеоперационного гипопаратиреоза.

Ключевые слова: паратгормон, послеоперационная гипокальциемия, гипопаратиреоз.

The Prognostic Value of Parathyroid Hormone for the Diagnosis of Early Postoperative Hypocalcemia after Thyroidectomy

Simakina O.V., Latkina N.V., Kim I.V., Kuznetsov N.S.

Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

Postoperative hypocalcemia is the most frequent complication after thyroidectomy. One goal of our study was to investigate the parathyroid hormone (PTH) as the main predictor and early postoperative hypocalcemia. The study prospectively included 135 patients who from October 2011 to May 2013 was performed thyroidectomy.

According to the results according to logistic regression analysis, postoperative PTH level below 10 pg/ml was the main predictor of postoperative hypocalcemia ($p < 0,001$). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of PTH < 10 pg / ml for predicting postoperative hypocalcemia were 71%, 99%, 97% and 86%, respectively.

It can be concluded that measurement of PTH after 1 hour, and / or on the following day after thyroidectomy hypocalcemia predicts with high sensitivity, specificity. And early detection of PTH allows timely appoint agents calcium and vitamin D to prevent clinical manifestations of postoperative hypoparathyroidism.

Key words: parathyroid hormone, postoperative hypocalcemia, hypoparathyroidism.



Кузнецов Николай Сергеевич – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" МЗ РФ.

Введение

Послеоперационный гипопаратиреоз, приводящий к транзиторной (до 6 мес) или стойкой (более 6 мес) гипокальциемии, является наиболее частым осложнением после тиреоидэктомии. Этиология послеоперационного гипопаратиреоза многофакторная, но самыми важными являются ятрогенное хирургическое повреждение околощитовидной железы, объем операции, опыт хирурга и количество оставшихся функционирующих околощитовидных желез (ОЩЖ) [1–5].

По данным различных авторов, транзиторный гипопаратиреоз встречается существенно чаще – в 0,9–68% случаев, а стойкий гипопаратиреоз – с частотой 1–10% [6–8].

Гипокальциемия после тиреоидэктомии не проходит бесследно, так как может потребовать более продолжительного пребывания в стационаре, дополнительного лечения, проведения большего числа анализов.

Известно, что гипокальциемия наиболее часто развивается в пределах 24–48 ч после операции [4]. По данным некоторых авторов, послеоперационный гипопаратиреоз в большинстве случаев протекает бессимптомно и выявляется только при скрининговом определении уровня кальция у всех пациентов в послеоперационном периоде [9].

Основное действие паратгормона – опосредованно увеличивать канальцевую реабсорбцию кальция, экскрецию фосфатов почками, а также кишечную абсорбцию кальция. Результатом действия паратгормона является повышение концентрации кальция в плазме крови и снижение содержания кальция в костях (демнерализация костного матрикса), снижение содержания фосфатов в плазме крови.

Цель данного проспективного исследования – изучение паратиреоидного гормона (ПТГ) как основного и раннего предиктора послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии.

Материал и методы

В данное исследование были проспективно включены 140 пациентов, которым с октября 2011 по май 2013 г. в ФГБУ ЭНЦ была выполнена тиреоидэктомия по различным показаниям.

В исследование не включались больные, ранее перенесшие операцию на щитовидной железе или шее, и с сопутствующими заболеваниями ОЩЖ. Никто из пациентов не принимал препараты, влияющие на метаболизм кальция в крови, такие как пероральные добавки кальция/витамина D, антирезорбтивные средства, заместительная гормональная терапия для женщин в постменопаузе, анаболические средства, тиазидные диуретики и противоэпилептические средства.

Средний возраст больных составил 52,8 года (среднеквадратичное отклонение (СО) 12,5) (в диапазоне от 19 до 73 лет). Соотношение числа женщин и мужчин было 3 : 1 ($n = 105$ и 35 соответственно).

За день до проведения операции определяли следующие показатели: кальций, ПТГ, альбумин в сыворотке крови. Уровни ПТГ крови были определены непосредственно до операции, через час после операции и на следующие сутки. Кальций крови был повторно определен через 24 ч после операции.

Уровень ПТГ в крови ниже 10 пг/мл, а также показатель кальция ниже 2,0 ммоль/л рассматривали в качестве маркеров послеоперационного гипопаратиреоза.

Показатели кальция, альбумина в сыворотке крови были определены с помощью автоматического анализатора Hitachi 912 стандартными наборами фирмы Roche (Германия); уровни ПТГ – на электрохемилюминесцентном анализаторе фирмы Elecsys 1010/20110 E170 (Roche).

Эталонными диапазонами биохимических показателей сыворотки крови были: для кальция – 2,15–2,55 ммоль/л; для альбумина – 40–50 г/л; для ПТГ – 15–65 пг/мл.

Бессимптомную гипокальциемию определяли по лабораторным показателям, в то время как симптоматическая гипокальциемия, помимо лабораторных данных, сопровождалась клиническими симптомами (т.е. парестезиями, в частности судорогами периферических мышц и в тяжелых случаях карпальным спазмом). В зависимости от послеоперационной концентрации кальция всех пациентов разделили на две группы. В группе 1 ($n = 45$) послеоперационный уровень кальция в сыворотке крови составлял 2,0 ммоль/л или меньше, а в группе 2 ($n = 95$)

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентов с гипокальциемией и нормокальциемией

Параметр	Пациенты с гипокальциемией (n = 45)	Пациенты с нормокальциемией (n = 95)	Величина <i>p</i>
Возраст, среднее значение (СО), лет	56,8 (7,6)	38,7 (10,1)	0,001
Количество пациентов, женщины/мужчины	39/6	66/29	0,44
Предоперационный сывороточный кальций, среднее значение (СО), ммоль/л	2,2 (0,3)	2,3 (0,3)	0,33
Послеоперационный сывороточный кальций, среднее значение (СО), ммоль/л	1,8 (0,2)	2,15 (0,2)	0,001
Предоперационный сывороточный ПТГ, среднее значение (СО), пг/мл	37,5 (7,5)	38,4 (7,4)	0,47
Послеоперационный сывороточный ПТГ через час, среднее значение (СО), пг/мл	6,5 (1,6)	39,4 (7,3)	0,001
Послеоперационный сывороточный ПТГ на следующие сутки, среднее значение (СО), пг/мл	7,3 (1,5)	38,7 (7,2)	0,001

превышал 2,0 ммоль/л. Кальций в сыворотке крови пациентов с гипокальциемией измеряли каждые 24 ч, до тех пор пока не наступала стабилизация показателей. Все пациенты с бессимптомными проявлениями гипокальциемии получали карбонат кальция (1–3 г/сут) перорально. Симптоматическую гипокальциемию лечили парентеральным введением глюконата кальция (с дальнейшим переводом на карбонат кальция 1–3 г/сут перорально) и альфакальцидолом 1–3 мкг/сут перорально. При выписке из стационара (на 3–5-е сутки после операции) больным с бессимптомными проявлениями гипокальциемии назначали прием перорального карбоната кальция, а при наличии симптоматической гипокальциемии рекомендовали пероральный карбонат кальция и/или альфакальцидол в дозах, выбранных в зависимости от концентрации сывороточного кальция. В дальнейшем проводился еженедельный контроль уровней кальция и ПТГ сыворотки крови, пока они не нормализовались. Стойкий гипопаратиреоз был только у 5 пациентов после операции.

Данные были проанализированы с помощью пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Результаты были выражены в виде среднего значения (среднеквадратичное отклонение). Сравнение данных проводилось с помощью знаково-критерия Вилкоксона, теста χ^2 и логистического регрессивного анализа. Результаты

считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (двусторонний критерий).

Результаты

Из 140 больных, включенных в исследование, у 95 (68%) была нормокальциемия после операции, у 45 (32%) гипокальциемия, из них у 37 (26% от общего числа) развилась симптоматическая гипокальциемия, а у 8 (6%) бессимптомная. При обследовании после операции у 96 больных (69%) показатели ПТГ были в пределах референсных значений, а у 44 (31%) низкие значения ПТГ. После 6 мес наблюдения только у 5 пациентов был стойкий гипопаратиреоз с низким уровнем ПТГ.

Средние (СО) послеоперационные уровни альбумина, кальция, ПТГ в сыворотке крови составили 38 (6,2) г/л, 2,3 (0,1) ммоль/л, 38,3 (8,4) пг/мл соответственно. Послеоперационный уровень ПТГ (СО) через час после операции составлял 23,5 (17,3) пг/мл. Через сутки после операции показатель кальция в сыворотке крови составил 2,2 (0,4) ммоль/л (СО), а ПТГ – 31,4 (15,6) пг/мл (СО). Послеоперационные показатели кальция и ПТГ в сыворотке крови были ниже, чем дооперационные (для обеих групп $p = 0,001$) (табл. 1).

У больных с нормальным уровнем послеоперационного ПТГ среднее значение кальция в сыворотке крови на следующий день после операции составило 2,15 (0,2) ммоль/л, у пациентов с низким показателем ПТГ после

Таблица 2. Распределение пациентов по уровням ПТГ и кальция в крови на следующий день после тиреоидэктомии

Показатель	Гипокальциемия	Нормокальциемия	Всего
ПТГ < 10 пг/мл	43	1	44
ПТГ > 10 пг/мл	2	94	96
Всего	45	95	140

$p < 0,001$. Чувствительность 71%; специфичность 99%; положительная прогностическая ценность 97%; отрицательная прогностическая ценность 86%; общая точность 89%.

Таблица 3. Распределение пациентов с симптомами и без симптомов гипокальциемии по уровню ПТГ и кальция в крови на следующий день после тиреоидэктомии

Показатель	Наличие симптомов гипокальциемии	Отсутствие симптомов гипокальциемии	Всего
ПТГ < 10 пг/мл	37	7	44
ПТГ > 10 пг/мл	0	96	96
Всего	37	103	140

$p < 0,001$. Чувствительность 100%; специфичность 90%; положительная прогностическая ценность 71%; отрицательная прогностическая ценность 100%; общая точность 92%.

операции – 1,8 (0,2) ммоль/л. Это различие было статистически значимым ($p < 0,001$).

Уровень ПТГ после операции: из 96 пациентов с нормальным показателем ПТГ у 94 была нормокальциемия, двое имели лабораторную гипокальциемию без симптомов и ни у одного пациента не было клинических проявлений гипокальциемии. Из 44 пациентов с ПТГ < 10 пг/мл после операции 37 были с клиническими проявлениями гипокальциемии, у 6 была бессимптомная гипокальциемия и у одного пациента была нормокальциемия. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность для ПТГ < 10 пг/мл после операции составили 71, 99, 97, 86% (табл. 2) и для прогнозирования симптоматической гипокальциемии 100, 90, 71, 100% соответственно (табл. 3).

Обсуждение

Симптомы гипокальциемии, как правило, проявляются в течение 24–48 ч после тиреоидэктомии. В связи с этим мы считаем, что необходимо проводить мониторинг послеоперационной концентрации кальция, ПТГ в сыворотке крови на первые сутки после операции с целью выявления пациентов, у которых развивается гипопаратиреоз, для своевременного назначения дополнительного лечения.

По результатам нашей работы согласно логистическому регрессивному анализу послеоперационный уровень ПТГ ниже 10 пг/мл был 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 происходит всего за 2–5 мин, и определение уровня ПТГ в сыворотке точно отражает функцию ОЦЖ во время и после операции. Таким образом, определение ПТГ в сыворотке крови является перспективным методом ранней дифференцировки пациентов с нормо- и гипокальциемией. В нашем исследовании более низкие уровни ПТГ значительно коррелируют с послеоперационной гипокальциемией.

Нами было установлено, что ПТГ после операции в пределах нормальных значений был у 96 пациентов (69%), 44 (31%) имели низкие показатели ПТГ. Чувствительность ПТГ < 10 пг/мл в прогнозировании развития гипокальциемии составила 71%, специфичность – 99%. Положительное значение прогнозирования составило 97%, отрицательное значение прогнозирования – 86%. У всех 96 больных с уровнем ПТГ > 10 пг/мл не было клинических симптомов гипокальциемии. Следовательно, нормальный послеопераци-

онный показатель ПТГ исключает последующее развитие симптоматической гипокальциемии. Эти пациенты могут быть выписаны на следующий день после операции. Но и при уровне ПТГ < 10 пг/мл не всегда развивается симптоматическая гипокальциемия. Из 44 пациентов с низким ПТГ у 6 не было симптомов гипокальциемии, а у остальных развилась симптоматическая гипокальциемия. Этим пациентам потребовалось дальнейшее наблюдение и назначение дополнительного лечения (карбонат кальция и/или альфакальцидол).

Выводы

1. Необходимо проводить мониторинг концентрации кальция, ПТГ в сыворотке крови на первые сутки после операции (тиреоидэктомии) с целью выявления пациентов, у которых развивается гипопаратиреоз, для своевременного назначения препаратов кальция и витамина D.

2. Послеоперационный уровень ПТГ в сыворотке крови ниже 10 пг/мл позволяет прогнозировать гипокальциемию с высокой чувствительностью и специфичностью.

3. Послеоперационный показатель ПТГ выше 10 пг/мл исключает последующее развитие симптоматической гипокальциемии.

Список литературы

1. *Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP.* Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg.* 1998;176(1):71-75.
2. *Bhattacharyya N, Fried MP.* Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(4):389-392.
3. *Thomusch O, Machens A, Sekulla C et al.* Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multi-center study in Germany. *World J Surg.* 2000;24(11):1335-1341.
4. *Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F.* Risk factors for post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg.* 2002;195(4):456-461.
5. *Kikuchi S, Perrier ND, Cheah WK et al.* Complication of thyroidectomy in patients with radiation-induced thyroid neoplasms. *Arch Surg.* 2004;139(11):1185-1188.
6. *Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U et al.* Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:654-658.
7. *Chapman DB, French CC, Leng X et al.* Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol.* 2012;33:216-220.
8. *Hickey L, Gordon CM.* Vitamin D deficiency: new perspectives on an old disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2004;11(1):18-25.
9. *Tredici P, Grosso E, GiBelli B et al.* Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryng. Ital.* 2010.