

Сравнительная оценка предикторов гипокальциемии у больных раком щитовидной железы на до- и послеоперационном этапе

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

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Цель: определение частоты гипокальциемии в зависимости от оперативного вмешательства и изучение основных предикторов развития послеоперационной гипокальциемии у пациентов с аденокарциномой щитовидной железы для своевременной медикаментозной коррекции.

Материал и методы. Сбор данных проводился проспективно с 2011 по 2014 г. Были проанализированы 98 пациентов после оперативного лечения по поводу рака щитовидной железы. Всем пациентам выполнялась тиреоидэктомия, 41 пациенту без профилактического удаления паратрахеальной клетчатки (группа А), а 57 больным дополнительно проводилась центральная лимфаденэктомия (группа В). 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. Также у больных определялись в пред- и послеоперационном периодах уровни 25(ОН)D, паратиреоидного гормона в сыворотке крови.

Результаты. С помощью логистического регрессивного анализа было установлено, что факторами, прогнозирующими послеоперационную гипокальциемию, являются: предоперационный уровень 25(ОН)D менее 15 нг/мл ($p < 0,001$), послеоперационный уровень паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови менее 10 пг/мл ($p = 0,01$).

Выводы. В большинстве случаев возраст, низкий предоперационный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови и низкий послеоперационный уровень ПТГ в сыворотке крови в значительной степени связаны с развитием послеоперационной гипокальциемии. 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.

Ключевые слова: паратгормон, 25(ОН)витаминD, послеоперационная гипокальциемия, гипопаратиреоз.

Comparative evaluation of pre- and postoperative predictors of hypocalcemia in patients with thyroid cancer

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

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The objectives of this study was to identify the incidence of hypocalcemia, depending on the surgery and to examine the main predictors of postoperative hypocalcemia in patients with adenocarcinoma of the thyroid for medical treatment.

Materials and Methods. Data were collected prospectively from 2011 to 2014. We analyzed 98 patients after surgical treatment for thyroid cancer. All patients underwent thyroidectomy, some patients without prophylactic central neck dissection ($n = 41$, group A), and the proportion of patients with suspected metastatic lymph nodes more central neck dissection was performed ($n = 57$, group B). Depending on the calcium concentration postoperative patients in groups A and B were further divided into two subgroups. In one subgroup of postoperative calcium level in the serum was 2.0 mmol/l or less, and in subgroup 2 exceeded 2.0 mmol/l. Also, patients were determined in pre- and postoperative levels of 25 (OH) D, parathyroid hormone in the serum.

Results. Using logistic regression analysis showed that factors predictive postoperative hypocalcemia are: preoperative 25 (OH) D – less than 15 ng/ml ($p < 0.001$), postoperative PTH level in the blood serum – below 10 pg/ml ($p = 0.01$).

Conclusions. In most cases, age, low preoperative level of 25 (OH) D serum levels and low postoperative PTH level in blood serum is largely associated with the development of postoperative hypocalcemia. Among

the factors influencing the development of postoperative hypocalcemia major role in the evaluation group played the volume of surgical intervention – a worst case was a combination of thyroidectomy with central neck dissection.

Key words: parathormone, 25(OH)vitamin D, postoperative hypocalcemia, hypoparathyroidism.

Болезни щитовидной железы относятся к числу весьма распространенных и в структуре заболеваний эндокринной системы занимают второе место после сахарного диабета. Более того, в последние десятилетия данные ряда исследований свидетельствуют о росте заболеваемости различными формами зоба, а также раком щитовидной железы (РЩЖ) [1, 2]. Основным методом лечения большинства заболеваний щитовидной железы до настоящего времени остается хирургический [1, 3, 4]. Однако, несмотря на широкое распространение данного метода и детальную разработку методики операций на щитовидной железе, серьезной проблемой остаются послеоперационные осложнения, такие как парез возвратного нерва и гипопаратиреоз [3, 4]. Их частота довольно высока, что обусловлено техническими сложностями выполнения вмешательства ввиду тесного взаимоотношения щитовидной железы с жизненно важными анатомическими структурами, различными вариантами их топографического расположения; рубцовым процессом при рецидиве в зоне операции [2, 5]. Следует отметить, что с ростом распространенности патологии щитовидной железы в последние годы возрастает и количество операций, что в свою очередь приводит к увеличению количества послеоперационных осложнений.

Считается, что тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией чаще приводит к развитию постоянного гипопаратиреоза по сравнению с тиреоидэктомией или субтотальной резекцией щитовидной железы [2, 4, 6]. Между тем авторы других исследований зависимости между концентрацией кальция в послеоперационном периоде и объемом операции на щитовидной железе не выявили [7].

Большая доля больных (15–20%) с папиллярной аденокарциномой щитовидной железы (РЩЖ) имеет метастазы в регионар-

ные лимфатические узлы на момент оперативного вмешательства [3, 4]. Несмотря на устоявшееся мнение, что вовлеченные лимфатические узлы увеличивают частоту рецидивов заболевания раком, но не влияют на выживаемость пациентов [8], большое популяционное исследование показало связь между наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы и повышением уровня смертности [2]. Центральная лимфодиссекция может предотвратить рецидивирование заболевания, но связана с повышенным риском развития послеоперационных осложнений, особенно послеоперационного гипопаратиреоза [4, 6, 8]. Несмотря на то что симптоматическая гипокальциемия чаще возникает в первые сутки после операции, она может быть отсроченной и, как следствие, приводит к более длительному нахождению в стационаре или повторной госпитализации пациента.

Своевременное назначение и прием пероральных препаратов кальция и витамина D после тиреоидэктомии, особенно в сочетании с центральной лимфодиссекцией, могут предотвратить клинические проявления гипокальциемии [7].

Материал и методы

Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета (ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России) от 09.11.2011, протокол рассмотрения №16.

Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с протоколом исследования в 2011–2014 гг. на базе ФГБУ “Эндокринологический научный центр” были обследованы 98 больных РЩЖ. Всем пациентам выполнялась тиреоидэктомия, однако части без профилактического удаления паратрахеальной клетчатки ($n = 41$, группа А), а части

пациентов с подозрением на наличие метастазированных лимфатических узлов дополнительно проводилась центральная лимфаденэктомия ($n = 57$, группа В).

Все пациенты данной группы находились в эутиреоидном статусе. Также отсутствовала симптоматика гипопаратиреоза – как субъективная, так и объективная. В исследование не включены ранее перенесшие операцию на щитовидной железе или шее и с сопутствующими паратиреоидными заболеваниями. Ни одному из больных не проводилось измерение минеральной плотности костной ткани. Однако у всех пациентов не наблюдалось симптомов, указывающих на метаболические заболевания костей. Они также не принимали лекарства, которые имеют 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.

За день до проведения операции определялись показатели кальция общего и ионизированного, паратгормона (ПТГ), 25(ОН)D, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка в сыворотке крови. Уровни ПТГ в сыворотке крови определялись непосредственно до операции, через 1 ч после операции и на следующие сутки. Уровень кальция (общего и ионизированного) в сыворотке крови был повторно определен через 24 ч после операции. Концентрация кальция в сыворотке крови была скорректирована по концентрации сывороточного альбумина.

Эталонные диапазоны биохимических параметров в сыворотке крови следующие: общий кальций – 2,15–2,55 ммоль/л; ионизированный кальций – 1,05–1,25 ммоль/л; фосфор – 0,74–1,52 ммоль/л; ЩФ – 90–240 ед/л; общий белок – 60–80 г/л; 25(ОН)D – 15–46 нг/мл, ПТГ – 15–65 пг/мл.

Дефицитом считали показатель 25(ОН)D ниже 15 нг/мл, недостаточностью – от 15 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 рассматри-

вали в качестве маркера послеоперационного гипопаратиреоза. За гипокальциемию мы принимали значение сывороточной концентрации кальция общего, равное 2,0 ммоль/л или меньше (ионизированного кальция – ниже 1,0 ммоль/л), что сопоставимо с данными литературы [13, 14]. 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 (в группе А $n = 12$, в группе В $n = 40$), а в подгруппе 2 превышал 2,0 ммоль/л (в группе А $n = 29$, в группе В $n = 17$).

Бессимптомную гипокальциемию определяли по лабораторным показателям, в то время как симптоматическая гипокальциемия помимо лабораторных данных сопровождалась клиническими симптомами (т.е. парестезиями, в частности лицевой парестезией, проявлением симптомов Хвостека или Труссо и мышечными спазмами).

Всем пациентам с гипокальциемией проводилась медикаментозная коррекция карбонатом кальция и/или альфакальцидолом (средними терапевтическими дозами). Из стационара пациенты выписывались с рекомендациями дальнейшего наблюдения и контроля уровней кальция и ПТГ сыворотки крови до нормализации показателей без терапии.

Уровни кальция, фосфора, ЩФ, креатинина и альбумина в сыворотке крови были определены с помощью автоматического анализатора Hitachi 912, стандартными наборами фирмы Roche; уровни ПТГ – на электрохемилюминесцентном анализаторе фирмы Roche “ElecSys 1010/20110 E170” (Германия), уровень 25ОН-витамина D с использованием того же метода – на аппарате “Liason”.

Данные были проанализированы с помощью пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Результаты были выражены в виде среднего значения (среднеквадратичное отклонение). Сравнения данных проводились с помощью знакового критерия Вилкоксона, теста χ^2 и логистического регрессивного анализа. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (двусторонний критерий).

Результаты

По результатам общее количество пациентов 98, средний возраст $39,8 \pm 18,4$ года (в диапазоне от 17 до 72 лет). Соотношение женщины/мужчины 2/1 ($n = 61/37$).

При оценке объема щитовидной железы при ультразвуковом исследовании (УЗИ) было установлено, что данный показатель в группе варьировал от 9 до 48 мл и в среднем составил $28,23 \pm 12,88$ мл. По данным тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и при дальнейшем гистологическом исследовании было установлено, что во всех случаях диагностировался дифференцированный РЩЖ (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 были поражены паратрахеальные лимфатические узлы, в связи с чем объем операции был расширен до центральной лимфаденэктомии.

Лабораторная оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с РЩЖ до операции позволила выявить, что уровни общего кальция, ионизированного кальция, фосфора, базального ПТГ в группе были в пределах нормы. Оценка предоперационного уровня 25(OH)D показала, что в 32 случаях (32,65%, все были женщины) составлял 15 нг/мл или меньше, а у 66 (67,35%; женщины – 29, мужчины – 37) – выше 15 нг/мл.

При оценке клинического состояния пациентов с РЩЖ после операции было установлено, что в первые 2 сут 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.

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.

Анализ основных характеристик пациентов с послеоперационной гипокальциемией с целью выявления факторов, способствующих ее развитию, можно отнести средний и пожилой возраст, низкий уровень витамина D до операции, гипокальциемию в 1-е сутки послеоперационного периода, а также снижение уровня ПТГ в 1-й час и 1-е сутки послеоперационного периода. Сравнение основных демографических и лабораторных показателей пациентов 1-й и 2-й подгрупп отражено в табл. 1 и 2.

Интересно отметить, что исходный размер щитовидной железы не оказывал влияния на частоту развития послеоперационного гипопаратиреоза. В то же время необходимо отметить, что 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.

Анализ уровня кальция в подгруппах пациентов с РЩЖ позволил установить, что в подгруппе В снижение анализируемого показателя в 1-е сутки после операции было достоверно более выраженным, чем в подгруппе А (табл. 3).

При изучении индивидуальных колебаний уровня общего и ионизированного кальция у больных РЩЖ в послеоперационном периоде было выявлено, что частота гипокальциемии в 1-е сутки после операции достигала 53,10% ($n = 52$). В дальнейшем при наблюдении у 12,24% ($n = 12$) больных РЩЖ сформировался стойкий послеоперационный гипопаратиреоз, частота транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза составила 40,82% ($n = 40$).

Изучение динамики уровня паратгормона у больных РЩЖ в послеоперационном периоде позволило выявить его существенную динамику, которая наглядно представлена на рис. 1.

При анализе данных, представленных на диаграмме, обращает на себя внимание, что уже через 1 ч после операции средний уровень ПТГ в крови был достоверно ниже исходного. В дальнейшем тенденция к его сни-

Таблица 1. Сравнение показателей больных РЩЖ с гипокальциемией и с нормокальциемией в подгруппе с тиреоидэктомией (подгруппа А)

Параметр	Подгруппа А (n = 41) (тиреоидэктомия)		p
	с гипокальциемией (n = 12)	с нормокальциемией (n = 29)	
Возраст, лет	58,2 ± 4,2	39,7 ± 2,9	<0,01
Женщины/мужчины	8/4	20/9	>0,05
Объем щитовидной железы, 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 час после операции, пг/мл	9,5 ± 1,9	35,09 ± 9,76	<0,001
ПТГ на следующие сутки после операции, пг/мл	8,3 ± 1,8	32,63 ± 8,34	<0,001
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 с уровнем 25(ОН)D <15/>15 нг/мл, n	8/4	2/27	<0,01

Таблица 2. Сравнение показателей больных РЩЖ с гипокальциемией и с нормокальциемией в подгруппе с тиреоидэктомией и центральной лимфаденэктомией (подгруппа В)

Параметр	Подгруппа В (n = 57) (тиреоидэктомия + ЦЛАЭ)		p
	с гипокальциемией (n = 40)	с нормокальциемией (n = 17)	
Возраст, лет	56,5 ± 3,8	38,3 ± 3,4	<0,01
Женщины/мужчины	24/16	9/8	>0,05
Объем щитовидной железы, 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 час после операции, пг/мл	6,5 ± 1,6	31,76 ± 12,11	<0,001
ПТГ на следующие сутки после операции, пг/мл	7,3 ± 1,5	29,81 ± 10,25	<0,001
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 с уровнем 25(ОН)D <15/>15 нг/мл, n	21/19	1/16	<0,01

Таблица 3. Сопоставление среднего уровня общего и ионизированного кальция (ммоль/л) после операции в подгруппах больных РЩЖ

Параметр	Подгруппы больных РЩЖ		p
	подгруппа А	подгруппа В	
Содержание общего кальция в 1-е сутки	1,92 ± 0,09	1,82 ± 0,07	<0,05
Содержание ионизированного кальция в 1-е сутки	0,95 ± 0,07	0,91 ± 0,09	<0,05

жению сохранялась. При повторном обследовании пациентов через 2 мес после операции было выявлено, что, несмотря на тенденцию к повышению анализируемого показателя, средний уровень ПТГ оставался достоверно ниже базального уровня, хотя и находился в пределах референсных значений.

Дифференцированный 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 (рис. 2).

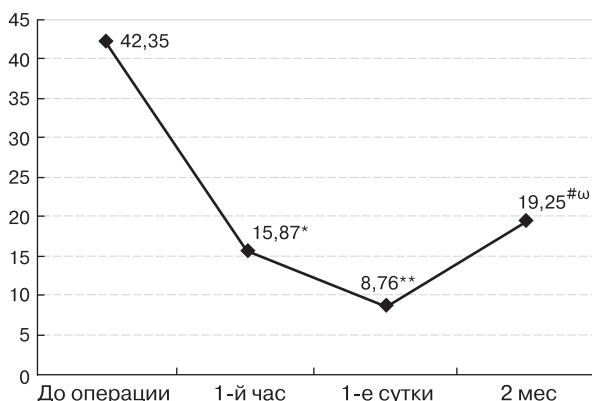


Рис. 1. Динамика уровня ПТГ в крови (пг/мл) у пациентов с РЦЖ после операции (общая группа). Примечание: * – достоверные различия с уровнем до операции ($p < 0,01$); # – достоверные различия с уровнем в 1-е сутки после операции ($p < 0,05$); ω – достоверные различия с уровнем в 1-й месяц ($p < 0,05$); ω – достоверные различия с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Из данных диаграммы следует, что при сопоставимых первоначальных уровнях ПТГ в подгруппах уже в 1-й час послеоперационного периода в подгруппе В этот показатель был достоверно ниже, чем в подгруппе А. Это соотношение сохранялось на протяжении всего послеоперационного периода. Обращает на себя внимание, что даже через 2 мес после тиреоидэктомии в подгруппе В уровень ПТГ, хотя и находился в пределах нормы, но был ниже показателя в подгруппе А в 2 раза.

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 10,0 пг/мл.

Содержание ПТГ после операции: из 46 пациентов с нормальным показателем ПТГ у 41 была нормокальциемия, 5 имели лабораторную гипокальциемию без симптомов и ни одного пациента не было с клинически-

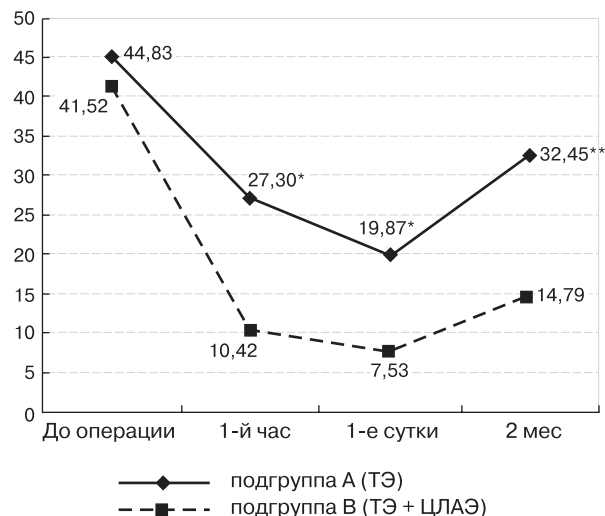


Рис. 2. Сопоставление динамики уровня ПТГ в крови (пг/мл) в подгруппах пациентов с РЦЖ после операции. Примечание: * – достоверные различия между подгруппами ($p < 0,05$); ** – достоверные различия между подгруппами ($p < 0,01$).

ми проявлениями гипокальциемии. 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.

Из данных таблицы 4 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, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность для данного показателя составили соответственно 78, 92, 94, 86%.

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. 5).

Таблица 4. Распределение пациентов 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	

Таблица 5. Пациенты 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	<i>p</i>
<10 пг/мл	33	19	52	<0,001
>10 пг/мл	0	46	46	<0,05
Всего	33	65	98	

Таблица 6. Распределение больных РЩЖ по уровню кальция в крови, наличию симптоматики гипокальциемии в зависимости от уровня витамина D до операции

Параметр	Уровень витамина D в крови, <i>n</i> (%)		<i>p</i>
	<15 нг/мл	>15 нг/мл	
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	25 (25,51)	16 (16,32)	<0,05
Стойкий гипопаратиреоз [¥]	9 (9,18)	3 (3,06)	<0,05

Примечания: * – чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность составили соответственно 92, 94, 87, 88%; # – чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность составили соответственно 95, 92, 88, 97%; ¥ – чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность составили соответственно 96, 94, 83, 86%.

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, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность для данного показателя составили соответственно 88, 92, 96, 91%.

При изучении уровня витамина D до операции у пациентов в зависимости от уровня кальция и клинического состояния после тиреоидэктомии было установлено, что при его уровне менее 15 нг/мл достоверно чаще развиваются симптоматическая гипокальциемия и стойкий послеоперационный гипопаратиреоз (табл. 6).

Обсуждение

На основании проведенного исследования тиреоидэктомия в сочетании с централь-

ной лимфодиссекцией у больных РЩЖ значительно увеличивает заболеваемость послеоперационной гипокальциемией по сравнению с пациентами, перенесшими только тиреоидэктомию. Возможной причиной можно считать более расширенное оперативное вмешательство, что может привести к высокой вероятности случайной паратиреоидэктомии и деваскуляризации околощитовидных желез.

В нашем исследовании в послеоперационном периоде у 33,67% больных (*n* = 33) были зафиксированы клинические проявления послеоперационного гипопаратиреоза, причем наибольшее количество наблюдалось в первые 2 сут 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 с дальнейшим повышением и нормализацией к сроку 6 мес после операции на фоне медикаментозного лечения (препараты кальция и витамина D). Анализ уровней кальция в послеоперационном периоде в подгруппах пациентов в зависимос-

ти от объема оперативного вмешательства позволил установить, что наиболее выраженные отклонения были характерны для пациентов, перенесших тиреоидэктомию и центральную лимфаденэктомию (подгруппа В). При этом нормализация уровня кальция у них не происходила до конца срока наблюдения. В целом частота гипокальциемии в анализируемой группе достигала 53,10% ($n = 52$), причем она достоверно чаще определялась в подгруппе В. Следует отметить, что в большинстве случаев (33,67%) гипокальциемия была симптоматической и лишь у 19% пациентов – бессимптомной.

Динамика уровня паратгормона в послеоперационном периоде носила противоположный характер – в 1-й час он снижался с последующим падением в 1-е сутки. На сроке 2 мес происходило достоверное повышение уровня ПТГ с достижением нормального уровня. Более неблагоприятная динамика уровня ПТГ была характерна для пациентов подгруппы В – снижение уровня гормона было более выраженным, а частота регистрации низкого уровня гормона выше, чем в подгруппе А.

Изучение факторов, влияющих на развитие послеоперационной гипокальциемии после операции у больных РЩЖ, позволило установить, что основную роль играли возраст, концентрация витамина 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 витамина 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 1-е сутки после операции ниже 10 пг/мл, предоперационный уровень витамина D менее 15 нг/мл.

Выводы

1. Наиболее частые и тяжелые проявления послеоперационной гипокальциемии в виде выраженной клинической симптоматики (33,67%), а также развитие стойкого гипопаратиреоза (12,24%) наблюдаются у больных РЩЖ, перенесших тиреоидэктомию и центральную лимфаденэктомию.

2. Основным показателем, определяющим развитие гипокальциемии после тиреоидэктомии, является уровень паратгормона в 1-й час и на следующие сутки после операции ниже 10 пг/мл. Послеоперационный показатель ПТГ выше 10 пг/мл исключает последующее развитие симптоматической гипокальциемии.

3. Предоперационный дефицит 25(ОН)D в сыворотке крови является важным фактором риска развития гипокальциемии после проведения тиреоидэктомии. Частота возникновения послеоперационной гипокальциемии была значительно выше у пациентов с сывороточным уровнем 25(ОН)D 15 нг/мл или меньше, чем при уровне 25(ОН)D свыше 15 нг/мл ($p < 0,03$).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов (двойственности) интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследование проведено при финансовой поддержке бюджетных средств ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, а также личных средств исследователей.

Список литературы

1. Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И., Мохорт Т.В., Багомазова Е.В. Ретроспективный анализ результатов хирургических вмешательств на щитовидной железе. // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4. - №4 – С. 64-70.
[Khryshchanovich VY, Tret'yak SI, Mokhort TV, Bagomazova EV. Retrospektivnyy analiz rezul'tatov khirurgicheskikh vmeshatel'stv na shchitovidnoy zheleze. Onkologicheskii zhurnal 2010;4(4):64-70.]
2. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, Decataldis A, Pasquali R, Ceroni A. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: A prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2007;137(4):654-658.
doi: 10.1016/j.otohns.2007.03.001
3. 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.
[Chernyshev VA, Khamidullin RG, Zinchenko SV, Rudyk AN. Central lymphodissection in primary thyroid cancer. Sibirskii onkologicheskii zhurnal 2008;(6):25-29.]

4. Roh J-L, Park J-Y, Park CI. Total Thyroidectomy Plus Neck Dissection in Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma Patients. *Annals of Surgery*. 2007;245(4):604-610. doi: 10.1097/01.sla.0000250451.59685.67
5. Романчишен А.Ф., Багатурия Г.О., Зенкова А.В. Профилактика гипопаратиреоза после операций на щитовидной железе. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 196. - №2 – С 39-41.
[Romanchishen AF, Bagaturiya GO, Zenkova AV. Prophylactics of hypoparathyroidism after operations on the thyroid gland. *Vestnik khirurgii imeni I.I.Grekova*. 2010;196(2):39-41.]
6. Савенок Э.В. Послеоперационный гипопаратиреоз у больных раком щитовидной железы и его консервативное лечение. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10. - №4 – С. 900-903.
[Savenok EV. Conservative treatment hypoparathyroidism after extrafascial operations on the thyroid gland. *System analysis and management in biomedical systems* 2011;10(4): 900-903.]
7. Kurukahvecioglu O, Karamercan A, Akin M, Tezel E, Ege B, Taneri F, et al. Potential benefit of oral calcium/vitamin D administration for prevention of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Endocrine Regulations*. 2007;41(1): 35-39.
8. Gemenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003; 197(2):182-190. doi: 10.1016/s1072-7515(03)00421-6

Симакина Ольга Васильевна – аспирант, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия. **Латкина Нонна Вадимовна** – к.м.н., врач-хирург отдела хирургии, Институт клинической эндокринологии, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия. **Кузнецов Николай Сергеевич** – д.м.н., профессор, заведующий отделом хирургии, Институт клинической эндокринологии, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.



Симакина Ольга Васильевна – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: olgasimakina@rambler.ru