

УДК 616-07+616.381-002+616.34-007.272

## МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ГІПОПАРАТИРЕОЗУ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЙ НА ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ І ЗНАЧЕННЯ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ В РОЗВИТКУ ДАНОГО УСКЛАДНЕННЯ

Пасько А.Я., Скрипко В.Д.

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: a.y.pasko@ukr.net*

**Резюме.** В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження і лікування 100 осіб з різною патологією щитоподібної залози, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та Прикарпатському клінічному онкологічному центрі з 2014 по 2017 роки. Встановлено, що дисбаланс систем активні форми кисню - антиоксидантного захисту поглиблюється у хворих з наявністю ознак гіпопаратиреозу. Перспективним напрямком комплексної терапії хворих з ознаками післяопераційного гіпопаратиреозу є застосування препаратів з антиоксидантною дією. В післяопераційному періоді у хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози простежується підвищення продуктів окисної модифікації білків і перекисного окислення ліпідів на фоні зниження ферментів антиоксидантної системи (каталаза, супероксиддисмутаза, церулоплазмін.)

**Ключові слова:** перекисне окислення ліпідів, каталаза, супероксиддисмутаза, операції на щитоподібній залозі, гіпопаратиреоз, окисна модифікація білків.

**Вступ.** Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) серед всієї патології ендокринної системи займають друге місце після цукрового діабету, вражаючи в деяких регіонах більше ніж четверту частину населення. Зростаюча хірургічна активність при захворюваннях ЩЗ пояснюється її безсумнівною ефективністю у порівнянні із консервативними методами. В той же час збільшення кількості оперативних втручань супроводжується збільшенням специфічних і неспецифічних ускладнень, які суттєво знижують якість життя пацієнтів після тиреоїдектомії, приводячи їх до інвалідизації в післяопераційному періоді [5, 6, 10].

Найчастішим ускладненням при хірургічному лікуванні хворих на захворювання ЩЗ в післяопераційному періоді є гіпопаратиреоз (ГПТ), частота якого коливається від 0,5% до 4,8%. Виникаюча при стійких та транзиторних

ГПТ гіпокальціємія, гіперфосфоремія є частим ускладненням та складає до 63% [2, 10]. Післяопераційний ГПТ з більшою ймовірністю виникає у пацієнтів при проведенні тиреоїдектомії в поєднанні з лімфодисекцією, а також при повторних операціях в ділянці шиї. За рахунок значної травматизації, механічної, термічної дії відбувається пошкодження чи порушення кровопостачання ПЩЗ, що призводить до ішемії та гіпоксії залоз [8, 9].

Загальновідомо, що на фоні тканинного кисневого голодування запускається механізм дисрегуляції системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), білків і нуклеїнових кислот і антиоксидантного захисту, внаслідок чого збільшується ураження тканин. Для знешкодження негативної дії АФК на мембрани клітин, в організмі існує та функціонує антиоксидантна система (АОС) захисту, що об'єднує у своєму понятті декілька етапів знешкодження надлишків АФК: знешкодження кисневих радикалів (супероксиддисмутаза (СОД, церулоплазмін, токоферол та інші), інгібування впливу перекисів на мембранні структури (пероксидази, каталаза (К)): ензимне відновлення гідроперекисів, мембранозв'язаних білків та ліпідів [1, 3].

На думку дослідників, кисневозалежне окиснення білків і ліпідів є найбільш раннім індикатором пошкодження органів і тканин, а процеси окисної модифікації білків (ОМБ) і ПОЛ при всіх патологічних станах повинні перебувати під безперервним лабораторним контролем [2, 6].

Отже, в цілому, функціонування АОС захисту покликане для знешкодження негативної дії АФК на мембрани клітин, і існує в декількох етапах знешкодження надлишків АФК: знешкодження кисневих радикалів (супероксиддисмутаза (СОД, церулоплазмін, токоферол та інші), інгібування впливу перекисів на мембранні структури (пероксидази, каталаза (К)): ензимне відновлення гідро-

перекисів, мембранозв'язаних білків та ліпідів [1, 3].

З іншого боку оцінка активності процесів ОМБ і ПОЛ – є позитивною і однією з складових характеристик клітинного імунітету [6].

Виходячи з цих теоретичних положень, важливим є комплексне вивчення процесів ОМБ, ПОЛ та АОС як складових неспецифічної резистентності організму та, особливо, їх ймовірної ролі у розвитку післяопераційного ГПТ.

**Мета.** Дослідити рівні продуктів ОМБ, ПОЛ та ферментів АОС у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ.

**Матеріали та методи.** В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження і лікування 100 осіб з різною патологією ЩЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері з 2014 по 2017 роки. Серед обстежених хворих було 76 жінок (76,0 %; 95 % ДІ 66,4-84,0 %) та 24 чоловіків (24,0 %; 95 % ДІ 16,0-33,6 %). 36 із 100 хворих (36,0 %; 95 % ДІ 26,6-46,2 %) була проведена гемітиреоїдектомія, 23 із 100 хворих (23,0 %; 95 % ДІ 15,2-22,5 %) – субтотальна резекція долі ЩЗ, 21 із 100 хворих (21,0 %; 95 % ДІ 13,5-30,3 %) – тиреоїдектомія, 20 із 100 хворих (20,0 %; 95 % ДІ 12,7-29,2%) – тиреоїдектомія із центральною та периферичною лімфодисекцією.

Визначення продуктів ОМБ в сироватці крові проводили за допомогою реакції білків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДФГ). Оптичну густину утворених динітрофенілгідразонів реєстрували на спектрофотометрі СФ-16. В результаті реакції окислення білків можуть утворюватися альдегідові і кетонів групи амінокислотних залишків, які взаємодіють з 2,4-ДФГ.

Для аліфатичних кетондинітрофенілгідразонів нейтрального характеру спектр поглинання 353-377 нм, основного характеру – 430-434 і 524-535 нм. 2,4-динітрофенілгідразони, які утворилися, реєстрували при наступних довжинах хвиль: 356, 370, 430 і 530 нм [1, 5].

Принцип визначення К за А. Бахом і С. Зубковою базувався на тому, що до проби, яка містить фермент, додають певну кількість перекису водню і після певного інтервалу часу за допомогою титрування перманганатом калію встановлюють кількість незруйнованого перекису. Каталазне число крові здорової до-

рослої людини коливається в межах 9,52-12,92 мг перекису водню на 1 мл крові (мгН<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/мл). Принцип визначення СОД базується на відновленні нітротетразоля супероксидними радикалами, які утворюються при реакції між феназинметасульфатом і відновленою формою нікотинаміддинуклеотида (NAD·H). Один процент блокування утворення нітроформаза на ми приймали за 1 умовну одиницю (ум.од.). Активність СОД здорової людини коливається від 60 до 80 ум. од. [5].

Рівень утворення МА аналізували за Е.Н. Коробейниковою. Спектрофотометричне визначення ДК за виконували методом В.Б. Гаврилова, засноване на вимірюванні інтенсивності світлопоглинання в ділянці 232-234 нм, зумовленій кон'югованимидієновими структурами, що виникають при утворенні гідроперекисів поліненасичених жирних кислот. Визначення активності ЦП проводили за методом Г.О.Бабенка (1968). Сутність методу полягала в тому, що ЦП сироватки крові при температурі 37<sup>0</sup>С окислювали парафенілендіамін, змінюючи інтенсивність його забарвлення пропорційно до активності фермента [5].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням стандартного пакету програм «Statistica 10.0 for Windows» (StatSoft, США). Розподіл кожної з досліджуваних змінних був перевірений «на нормальність» методом Шапіро-Вілкса. Для опису змінних із нормальним розподілом використовували середнє арифметичне значення (M) та середнє квадратичне відхилення (σ). Опис змінних, розподіл яких відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me) та нижнього і верхнього квантилів (q1 і q3). Оцінка достовірності розбіжностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проведена з використанням критерію Ст'юдента. При порівнянні у двох незалежних групах показників, розподіл яких не відповідав закону нормальності, використано критерій Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

**Результати, їх обговорення.** У 74 (74,0 %) хворих ми відзначили достовірне зниження рівня іонізованого Са і паратгормону на 1-шу добу післяопераційного періоду (p<0,05), тобто ми виявили у них ознаки ГПТ.

Про інтенсивність процесів пероксидації білків судили за оптичною густиною аліфатичних альдегідо- і кетонпохідних динітрофенілгідразонів нейтрального і основного характеру (ОМБ<sub>356</sub>, ОМБ<sub>370</sub>, ОМБ<sub>430</sub>, ОМБ<sub>530</sub>).

**Таблиця 1**  
**Показники окиснювальної модифікації білків у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ, М±σ**

Довжина хвилі, нм	Контрольна група (n=25) од. опт. густ.	Хворі без ознак ГПТ (n=26) од. опт. густ.	Хворі з ознаками ГПТ (n=74) од. опт. густ.
ОМБ <sub>356</sub>	1,158±0,234	1,878±0,143 p<0,01	2,378±0,224 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
ОМБ <sub>370</sub>	1,221±0,118	2,025±0,203 p<0,05	2,646±0,274 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
ОМБ <sub>430</sub>	0,561±0,119	1,245±0,185 p<0,05	1,725±0,212 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
ОМБ <sub>530</sub>	0,104±0,027	0,174±0,018 p<0,05	0,451±0,025 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05

**Примітка:** 1. p - достовірність різниці показників ОМБ у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з та без ознак ГПТ у порівнянні з групою контролю;  
2. p<sub>1</sub> - достовірність різниці показників ОМБ у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з ознаками ГПТ у порівнянні з хворими без ознак ГПТ;  
3. n – кількість хворих

Встановлено, що у хворих після операції на ЩЗ відбувається вірогідне зростання інтенсивності ОМБ. Ми виявили, що початковий рівень аліфатичних альдегідо- і кетоніохідних динітрофенілгідразонів основного характеру був нижчим, ніж нейтрального. Виявлено достовірне зростання ОМБ<sub>356</sub> та ОМБ<sub>370</sub> у хворих у хворих без ознак ГПТ – в 1,62 та в 1,66 рази, ОМБ<sub>430</sub> та ОМБ<sub>530</sub> – в 2,22 та 1,67 рази в порівнянні з контролем (p<0,05). Проте, ми відзначили достовірно вищі показники ОМБ у хворих з ознаками ГПТ у порівнянні з хворими без ознак ГПТ, так ОМБ<sub>356</sub> та ОМБ<sub>370</sub> у хворих на СДС з МК – в 1,26 та в 1,31 рази, ОМБ<sub>430</sub> та ОМБ<sub>530</sub> – в 1,39 та 2,59 рази (p<0,05) (табл. 1).

**Таблиця 2**  
**Показники перекисного окислення ліпідів у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ, Me (q1; q3)**

Показник	Контрольна група (n=25) од. опт. густ.	Хворі без ознак ГПТ (n=26) од. опт. густ.	Хворі з ознаками ГПТ (n=74) од. опт. густ.
МА, нмоль/мл	3,46 (3,32; 3,58)	4,17 (3,21; 5,11) p<0,01	6,17 (5,21; 7,11) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
ДК, ум.од.	1,42 (1,31; 1,53)	1,92 (1,41; 2,43) p<0,05	2,91 (2,11; 3,73) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05

**Примітка:** 1. p - достовірність різниці показників ПОЛ у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з та без ознак ГПТ у порівнянні з групою контролю;

2. p<sub>1</sub> - достовірність різниці показників ПОЛ у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з ознаками ГПТ у порівнянні з хворими без ознак ГПТ;  
3. n – кількість хворих

Встановлено, що у хворих після операції на ЩЗ відбувається також вірогідне зростання інтенсивності ПОЛ. Виявлено достовірне зростання МА і ДК у хворих як без, так і з ознаками ГПТ (p<0,05). Проте, ми відзначили достовірно вищі показники МА і ДК у хворих з ознаками ГПТ у порівнянні з хворими без ознак ГПТ (p<sub>1</sub><0,05) (табл. 2).

Отже, у пацієнтів оперованих з приводу захворювань ЩЗ відмічено підвищення продуктів АФК (ОМБ і ПОЛ), що є захисною реакцією та призводить до руйнування і виведення з організму патологічно змінених білків і ліпідів. Проте, при подальшій активності активності ОМБ і ПОЛ відбувається їх денатурація білків та ліпідів, руйнування ферментних систем та лізис клітини, що у свою чергу може сприяти пошкодженню клітин ПЩЗ [4, 6].

**Таблиця 3**  
**Показники активності ферментів АОС у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ, Me (q1; q3)**

Показник	Контрольна група (n=25) од. опт. густ.	Хворі без ознак ГПТ (n=26) од. опт. густ.	Хворі з ознаками ГПТ (n=74) од. опт. густ.
СОД, ум.од.	67,00 (65,45; 68,56)	41,64 (36,42; 49,47) p<0,01	33,56 (26,48; 39,64) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
Кат., мгН <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мл	11,82 (10,42; 12,45)	8,07 (7,58; 8,87) p<0,01	5,23 (4,54; 5,93) p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

**Примітка:** 1. p - достовірність різниці ферментів АОС у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з та без ознак ГПТ у порівнянні з групою контролю;  
2. p<sub>1</sub> - достовірність різниці ферментів АОС у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ з ознаками ГПТ у порівнянні з хворими без ознак ГПТ;  
3. n – кількість хворих

Ми встановили достовірне зниження ферментів АОС у хворих оперованих на ЩЗ, як з, так і без наявності ознак ГПТ. Так, рівень К у хворих без ознак ГПТ був нижчий у 1,46 разів, а СОД – у 1,60 рази в порівнянні з контролем (p<0,01; p<0,001). Ми відзначили достовірно нижчі показники ферментів АОС у групі хворих з наявністю ознак ГПТ, так, рівень К був нижчий у 1,54 рази, а СОД – у 1,24 разів в порівнянні з групою хворих без ознак ГПТ (p<sub>1</sub><0,01; p<sub>1</sub><0,001).

Таким чином встановлено, що дисбаланс систем ОМБ-АОЗ і ПОЛ-АОЗ поглиблюється у хворих з наявністю ознак ГПТ.

**Висновки.** 1. Перспективним напрямком комплексної терапії хворих з ознаками

післяопераційного ГПТ є застосування препаратів з антиоксидантною дією.

2. В післяопераційному періоді у хворих, оперованих з приводу захворювань ЩЗ простежується підвищення продуктів ОМБ і ПОЛ на фоні зниження ферментів АОЗ, проте дисбаланс систем ОМБ-АОЗ і ПОЛ-АОЗ поглиблюється у хворих з наявністю ознак ГПТ.

#### Література:

1. Беленічев І.Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективстворення / І.Ф. Беленічева, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2005. – № 1–2. – С.43–47.
2. Буряк О.Г. Діагностична значимість показників окисної модифікації білків в діагностиці дихальної недостатності у новонароджених при критичних станах / О.Г. Буряк, Ю.Б. Ященко / Современная педиатрия. – 2011. – №6. – С.100–102.
3. Зенкова А.В. Состояние функции околощитовидных желез до и после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы / А.В. Зенкова // Вестн. ОГУ. – 2010. – №6. – С. 74–77.
4. Зинь А. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і мембранний транспорт у живих організмах / А. Зинь // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2012. – Вип.60. – С. 21–36.
5. Камышнев В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышнев.–Москва, 2004.–С. 476.
6. Полянська О.С. Окисна модифікація білків крові у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі фізичної реабілітації / О.С. Полянська, І.Ф. Мещишен, Т.В. Куртян // Буковинський медичний вісник. – 2008. – №4. – С. 50–54.
7. Савенок Э.В. Послеоперационный гипопаратиреоз у больных раком щитовидной железы и его консервативное лечение / Э.В. Савенок // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – №4. – с. 900-903.
8. Bergenfelz A. Complications to thyroid surgery: results as reported in a data base from a multicentre audit comprising 3660 patients / A. Bergenfelz, S. Jansson, A. Kristofferson et al. // Langenbecks Arch. Surg. – 2008. – №393. – P. 667-673.
9. Complications of thyroid surgery / D. B. De Royvan Zuidewijn [etal.] // Ann. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 2. – P. 56–60.
10. Guide lines for complications after thyroid surgery: pitfalls in diagnosis and advices for continuous quality improvement / C. Bures, T. Klatte, G. Friedrich et al. // EurSurg. – 2014. – № 46. – P. 38–47.

УДК 616-07+616.381-002+616.34-007.272

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПОПАРАТИРЕОЗА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ФОРМИРОВАНИИ ДАНОГО ОСЛОЖНЕНИЯ

Пасько А.Я., Скрипко В.Д.

*ВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск, Украина,  
e-mail: a.y.pasko@ukr.net*

**Резюме.** В основу исследования положены результаты комплексного обследования и лечения 100 человек с различной патологией щитовидной железы, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении Ивано-Франковской центральной городской клинической больницы и в Прикарпатском клиническом онкологическом центре с 2014 по 2017 годы. В послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы наблюдается повышение продуктов активных форм кислорода на фоне снижения ферментов антиоксидантной системы. Установлено, что дисбаланс систем перекисного окисления белков и липидов и антиоксидантной системы защиты углубляется у больных с наличием признаков гипопаратиреоза. Перспективным направлением комплексной терапии больных с признаками послеоперационного гипопаратиреоза является применение препаратов с антиоксидантным действием.

**Ключевые слова:** окислительная модификация белков, перекисное окисление липидов, каталаза, супероксиддисмутаза операции на щитовидной железе, гипопаратиреоз.

UDC 616-07+616.381-002+616.34-007.272

## HYPOPARATHYROIDISM MECHANISMS AFTER THYROID GLAND SURGERY AND THE IMPORTANCE OF ACTIVE FORMS OF OXYGEN IN THE



## DEVELOPMENT OF THIS COMPLICATION

A.Ja. Pasko, V.D. Skrypko

*SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
e-mail: a.y.pasko@ukr.net*

**Abstract.** The article deals with the prevention improvement and treatment of postoperative hypoparathyreosis in patients operated on the thyroid gland. Diseases of the thyroid gland take the second place in the structure of diseases of the endocrine system after diabetes mellitus. Over the past ten years, a number of studies have shown a great increase in the incidence of various forms of goiter and cancer of the thyroid gland. The surgery on the thyroid gland refers to technically complex surgical interventions due to the anatomical placement of the thyroid gland and the vital organs of the neck. The most frequent specific complication after operations on the thyroid gland is postoperative hypoparathyroidism, which is caused by trauma of the prethyroid gland due to the mechanical, thermal influence on them during the surgery, devascularization of the prethyroid glands, or unintentional removal. So, according to the references, transient hypoparathyroidism occurs in average of 30-60% of operated patients, and is constant at 6-12%. This article reveals the results of the examination and treatment of 100 patients with different pathology of the thyroid gland (surgical department of the Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital and the surgical department of the Precarpathian Clinical Cancer Center). The clinical and laboratory parameters of patients with transient and permanent postoperative hypoparathyreosis were studied and compared with those without hypoparathyroidism.

Changes in the system of active forms of oxygen, lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in operated patients have been investigated and greater damage in patients with transient and permanent hypoparathyroidism is shown in comparison with the control group. This allowed to expand the data on the relationship of oxidative stress with the course of the postoperative period and the impact on the early and long-term consequences of the transferred pathological process. It is established that in patients after thyroid surgery there is a probable increase in the intensity of OMP and LPO. Reliable growth of OMS and LPO products in patients without signs of HPT was detected in comparison with control group. However, a significantly higher OMP in patients with signs of HPT has been noted compared with patients without signs of HPT. However, vivid difference between its transient and continuous forms has not been revealed. We have established a significant decrease in the AOS enzymes in patients with thyroid carcinoma, both with and without the presence of signs of hypertension. We have noted significantly lower rates of AOS enzymes in the group of patients with the presence of signs of HPT in comparison with the group of patients without signs of HPT. However, we did not find a reliable difference between its transient and permanent form. The above data will allow us to continue research in these areas for the development of tactics for a surgical and conservative prophylactic treatment algorithm to improve the outcomes of postoperative hypoparathyroidism.

**Key words:** thyroid surgery, hypoparathyroidism, oxidative modification of proteins, lipidperoxidation, catalase, superoxidedismutase.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2017 р.