

УДК 616.441-006.6 : 616.152

## СТАН МЕТАБОЛІЗМУ КАЛЬЦІУ І ФОСФОРУ У ХВОРИХ, ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

**В.Я. Кашперська**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ*



**Кашперська Вікторія Яківна**

*лікар-ендокринолог Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А  
Тел.: (067) 963-90-89  
E-mail: 2231973@bk.ru*

### ВСТУП

На рак щитоподібної залози (ЩЗ) припадає до 1% раку усіх локалізацій і менше 0,5% випадків смерті від цієї патології [4]. Рак ЩЗ – найпоширеніша форма цього захворювання серед усіх ендокринних органів (90%) [1]. Поширеність папілярних мікрокарцином, що випадково виявлені при плановому гістологічному дослідженні тканини ЩЗ, видаленої з приводу інших захворювань, досягає 10–20% випадків, при цьому клінічне значення таких пухлин зазвичай обмежене [5]. На сьогодні спостерігається зростання кількості хворих серед молодих дорослих осіб, що були дітьми і підлітками під час аварії на ЧАЕС. Поширеність раку ЩЗ в Україні у 2011 р. становила 74,8 на 100 тис. населення (для порівняння – 38,2 на 100 тис. населення у 2001 р.), показник захворюваності – 6,5 на 100 тис. населення (4,5 на 100 тис. населення у 2001 р.) [2]. Препарати тиреоїдних гормонів широко використовуються в лікуванні пацієнтів з різними захворюваннями ЩЗ. Прийом цих препаратів у супресивних дозах необхідний після проведення радикального оперативного лікування з приводу папілярного раку ЩЗ.

Останніми роками проведена низка досліджень з вивчення їх впливу на стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у жінок та аналізу ризику розвитку остеопоротичних переломів у постменопаузний період [3]. Опубліковані дані стосовно вивчення впливу лікування диференційованого раку ЩЗ на показники МЩКТ носять суперечливий характер, зважаючи на невелике число проведених досліджень і

недостатню кількість пацієнтів, включених в протокол обстеження. Одні автори вказують, що супресивна терапія пацієнтів чоловічої статі з диференційованим раком ЩЗ не впливає на показники МЩКТ [7, 8], інші вказують на зниження МЩКТ у ділянці передпліччя та аксіального скелета [9]. У більшості досліджень максимальна кількість чоловіків не перевищувала 55, при цьому середній вік досліджуваних був понад 40 років. Основний акцент дослідників був зроблений на вивчення впливу дози синтетичного тиреоїдного препарату, глибини супресії тиреотропного гормону (ТТГ) і тривалості терапії.

Зниження кісткової маси при остеопорозі на сучасному етапі розглядається як комбінація недостатнього формування піка кісткової маси у молодому віці та інтенсивної втрати міцності кістки упродовж життя. Процес формування піка кісткової маси здебільшого генетично детермінований, однак на цей процес можуть впливати чимало чинників, до яких належать і захворювання ЩЗ [10].

Мета роботи – встановити особливості порушень обміну кальцію і фосфору у хворих, оперованих з приводу папілярного раку ЩЗ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 50 хворих на папілярний рак ЩЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України в період з 2010 по 2013 рр. Усім хворим було проведено оперативне втручання на ЩЗ

– тиреоїдектомія – з подальшим призначенням супресивної дози препаратів тиреоїдних гормонів. Подальше клінічне обстеження пацієнтів було проведено за відсутності ознак гострих і загострення хронічних соматичних захворювань. Результати дослідження заносилися в спеціально розроблені реєстраційні карти.

Вік хворих становив в середньому 41,6 року (від 21 до 69 років). Проведення дослідження було схвалено на засіданні етичного комітету Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

В анкету були включені питання про куріння, прийом алкоголю, вживання кави, регулярне фізичне навантаження. Фізикальне обстеження включало вимірювання зросту, маси тіла і розрахунок індексу маси тіла (ІМТ). З анамнестичних даних враховувався вік проведення оперативного втручання на ЩЗ, наявність переломів у минулому і в близьких родичів.

Усім пацієнтам було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ із оцінкою розмірів і ехографічних характеристик. Безпосередньо перед операцією визначали показники іонізованого кальцію, паратгормону (ПТГ), фосфору і лужної фосфатази (ЛФ). Рівні ПТГ та іонізованого кальцію в сироватці крові також визначали після операції. Референтні показники біохімічних параметрів у сироватці крові наступні: загальний кальцій – 2,15–2,55 ммоль/л; іонізований кальцій – 1,05–1,25 ммоль/л; фосфор – 0,74–1,52 ммоль/л; ЛФ – 90–240 од/л; ПТГ – 15–65 пг/мл.

Безсимптомну гіпокальціємію визначали за лабораторними показниками, тоді як симптоматична гіпокальціємія, крім лабораторних даних, супроводжувалася клінічними симптомами (парестезіями, зокрема лицьовою парестезією, проявом симптомів Хвостека або Труссо і м'язовими спазмами).

Залежно від післяопераційної концентрації кальцію пацієнти були розподілені на дві групи. У першій групі (n=16) післяопераційний рівень кальцію в сироватці крові становив 2,0 ммоль/л або менше, а в другій – перевищував 2,0 ммоль/л (n=34).

Статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою пакета прикладних програм Statistica v 6.0 for Windows. Описова статистика кількісних ознак представлена середніми і середньоквадратичними відхиленнями (у форматі  $M \pm m$  у разі нормальних розподілів) або медіанами і квантилями. Для порівняння двох незалежних

вбірок за кількісними ознаками використовувався критерій Манна-Уїтні і критерій Вілкоксона для залежних вибірок. Результати вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Група хворих на рак ЩЗ становила 50 осіб (9 чоловіків і 41 жінка), середній вік –  $(41,6 \pm 11,7)$  року. При вивченні стану пацієнтів до операції було встановлено, що їх скарги носили неспецифічний характер і були обумовлені переважно наявністю об'ємного утворення в ділянці шиї. Найчастішою скаргою хворих на рак ЩЗ була деформація шиї 42% (n=21). Приблизно з тією ж частотою реєструвалися скарги на почуття стиснення в горлі, тоді як інші скарги реєструвалися рідше.

Звертає на себе увагу те, що у більшості хворих на рак ЩЗ скарги були відсутні, що істотно ускладнює діагностику цього захворювання. Всі пацієнти перебували в еутиреоїдному стані. Також була відсутня суб'єктивна і об'єктивна симптоматика гіпопаратиреозу.

Під час об'єктивного огляду в більшості пацієнтів (84%, n=42) пальпаторно визначалося об'ємне утворення щільноеластичної консистенції. При оцінці об'єму ЩЗ за даними УЗД було встановлено, що цей показник перебував у межах від 11 до 59 см<sup>3</sup> і в середньому становив  $(29,43 \pm 8,04)$  см<sup>3</sup>.

При оцінці структури пухлинного вузла у ЩЗ відзначалася у більшості випадків (68%, n=34) гіпоехогенність. Ізоехогенна структура відзначалася достовірно рідше – у 22% (n=11) пацієнтів, тоді як гіперехогенна структура була зафіксована лише у 5 (10%) хворих. При цьому змішана структура вузла не була виявлена у жодному випадку.

Під час УЗД у 44 (88%) пацієнтів відзначалася нерівність контурів пухлинного вузла. У 48% (n=24) хворих в пухлинному вузлі візуалізувалися кальцинати. При вивченні кровотоку у вузлі у 39 (78%) пацієнтів була виявлена його гіперваскуляризація.

За даними тонкогочастої аспіраційної біопсії і подальшого гістологічного дослідження було встановлено, що в усіх випадках діагностувався диференційований рак ЩЗ (папілярна аденокарцинома). При ретельному клінічному та інструментальному обстеженні пацієнтів було також встановлено, що у 29 (58%) хворих у процес залучені паратрахеальні лімфатичні вузли.

Лабораторна оцінка стану обміну кальцію і фосфору у пацієнтів до операції дозволила виявити, що рівень як загального, так і іонізованого кальцію перебував у межах референтних значень.

Середній рівень фосфору в крові хворих на рак ЩЗ склав  $(0,87 \pm 0,02)$  ммоль/л, тобто перебував у межах референтних значень. При визначенні рівня базального ПТГ у хворих на рак ЩЗ було встановлено, що його середній рівень в групі був у межах норми і складав  $(42,81 \pm 9,34)$  пг/мл.

При оцінці клінічного стану пацієнтів після операції було встановлено, що в перші дві доби у 14 (28%) хворих виникли скарги, характерні для гіпопаратиреозу. При об'єктивному обстеженні

у таких пацієнтів були виявлені симптоми, що свідчили про підвищення збудливості рухових нервів. Найчастіше траплявся симптом Хвостека (44%).

Нами проведено аналіз основних характеристик пацієнтів з післяопераційною гіпокальціємією. Порівняння основних демографічних і лабораторних показників пацієнтів першої і другої груп представлено в таблиці.

Таблиця

#### Порівняння показників обстежених хворих з гіпо- і нормокальціємією в післяопераційному періоді

Параметри	Перша група (n=16)	Друга група (n=34)	p
Вік, років	51,3±3,9	38,9±2,7	<0,01
Жінки/чоловіки	11/5	30/4	>0,05
Об'єм ЩЗ до операції, см <sup>3</sup>	26,8±7,8	31,2±8,1	>0,05
Загальний кальцій крові після операції, ммоль/л	1,91±0,06	2,12±0,07	<0,05
Іонізований кальцій крові після операції, ммоль/л	0,94±0,04	1,08±0,05	<0,01
ПТГ після операції, пг/мл	11,4±1,9	27,8±2,4	<0,001
ЛФ крові до операції, Од/л	214,2 ± 27,8	196,2 ± 26,7	>0,05
Фосфор крові до операції, ммоль/л	0,85±0,02	0,88±0,03	>0,05

**Примітка:** достовірність відмінностей між групами при  $p < 0,05$ .

Початковий об'єм ЩЗ не впливав на частоту розвитку післяопераційного гіпопаратиреозу. Нами було встановлено, що вміст ПТГ після операції в межах нормальних значень спостерігався у 39 пацієнтів (78%), 11 (22%) мали низькі показники ПТГ. Нормальний післяопераційний показник ПТГ виключає подальший розвиток симптоматичної гіпокальціємії.

Отже, в післяопераційному періоді у 28% хворих (n=14) були зафіксовані клінічні прояви післяопераційного гіпопаратиреозу, причому найбільша кількість спостерігалася в перші дві доби після операції. Нами встановлено, що рівень як загального, так і іонізованого кальцію достовірно знижувався вже на другу добу після

тиреоїдектомії. Частота гіпокальціємії досягала 32% (n=16), при цьому у більшості пацієнтів вона була безсимптомною. Достовірних змін з боку вмісту неорганічного фосфору в післяопераційному періоді нами не виявлено.

Вивчення чинників, що впливають на розвиток післяопераційної гіпокальціємії після операції у хворих на рак ЩЗ, дозволило встановити, що основну роль відіграють вік, зниження рівня кальцію і ПТГ після операції.

Отримані у проведеному нами дослідженні результати свідчать про те, що найчастіше порушення обміну кальцію в післяопераційному періоді траплялися у хворих старшого віку незалежно від об'єму ЩЗ.

## ЛІТЕРАТУРА

Слід зазначити, що об'єм ЩЗ і розвиток ускладнень основного захворювання розглядалися як чинники ризику розвитку гіпаратиреозу іншими авторами [7, 9]. Однак вік як чинник ризику післяопераційної гіпокальціємії залишається предметом дискусій. В одному з досліджень було показано, що молодий вік статистично значимо корелює з достовірністю розвитку гіпокальціємії [8]. В іншому дослідженні [10] було показано, що вік істотно не впливає на ймовірність виникнення післяопераційного гіпаратиреозу.

За результатами нашого дослідження високий ризик післяопераційного гіпаратиреозу асоційований із старшим віком. Однак абсолютно очевидно, що це питання потребує проведення подальших досліджень з метою уточнення впливу віку пацієнтів на розвиток післяопераційного гіпаратиреозу.

Регулювання секреції ПТГ при щитоподібними залозами є складним механізмом, який залежить не лише від рівнів кальцію і фосфору. Становить інтерес точка зору деяких авторів, які вважають, що з віком виникає і посилюється дефіцит вітаміну D [3]. У результаті знижується кишкова абсорбція кальцію і, відповідно, погіршується захист від гіпокальціємії. У свою чергу недостатня абсорбція кальцію внаслідок низької концентрації вітаміну D зумовлює підвищення секреції ПТГ, який стимулює синтез кальцитріолу, тим самим підвищуючи ефективність абсорбції кальцію.

Проведене нами дослідження робить свій внесок у розробку і визначення надійних ранніх предикторів розвитку післяопераційної гіпокальціємії.

## ВИСНОВКИ

1. При оцінці клінічного стану пацієнтів після операції з приводу папілярного раку щитоподібної залози встановлено, що в перші дві доби у 28% хворих виникли скарги, характерні для гіпаратиреозу.

2. Вміст паратгормону після тиреоїдектомії перебував у межах нормальних значень у 78% пацієнтів, у 22% обстежених відзначався знижений вміст цього гормону. Нормальний післяопераційний показник паратгормону виключає подальший розвиток симптоматичної гіпокальціємії.

3. Транзиторна гіпокальціємія в ранньому післяопераційному періоді після тиреоїдектомії розвивається у 32% хворих з папілярним раком щитоподібної залози.

1. *Ларін, О.С.* Діагностика та лікування високодиференційованого раку щитоподібної залози / О.С. Ларін, С.М. Черенько, В.Г. Кініченко. – К., 2011.
2. *Паньків, В.І.* Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. – Донецьк: Заславський О.Ю., 2011. – 224 с.
3. *Поворознюк, В.В.* Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): у 3 т. / В.В. Поворознюк. – К., 2009. – 664 с.
4. *Рыбаков, С.И.* Рак щитовидной железы: клинические лекции / С.И. Рыбаков. – Полтава: АСМИ, 2012. – 571 с.
5. *Черенько, С.М.* Особенности мониторинга пациентов, оперированных на щитовидной железе / С.М. Черенько, А.С. Ларин. – К.: Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 2012.
6. *Khaffif, A.* Parathyroid hormone: a sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy / A. Khaffif, A. Pivoarov, J.E. Medina et al. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2006. – Vol. 134 (6). – P. 907–910.
7. *Lombardi, C.P.* Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement / C.P. Lombardi, M. Raffaelli, P. Princi et al. // *Surgery.* – 2004. – Vol. 136. – P. 1236–1241.
8. *Sijanovic, S.* Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyroid hormone / S. Sijanovic, I. Karner // *Womens Health.* – 2001. – Vol. 6 (5). – P. 3–9.
9. *Thomusch, O.* Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany / O. Thomusch, A. Machens, C. Sekulla et al. // *World J Surg.* – 2000. – Vol. 24 (11). – P. 1335–1341.
10. *Toniato, A.* Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. / A. Toniato, I.M. Boschin, A. Piotto et al. // *Am J Surg.* – 2008. – Vol. 196 (2). – P. 285–288.

## РЕЗЮМЕ

**Стан метаболізму кальцію і фосфору у хворих, оперованих з приводу папілярного раку щитоподібної залози**

**В.Я. Кашперська**

**Мета роботи** – встановити особливості порушень обміну кальцію і фосфору у хворих, оперованих з приводу папілярного раку щитоподібної залози (ЩЗ).

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 50 хворих на папілярний рак ЩЗ. Усім хворим було проведено тиреоїдектомію з подальшим призначенням супресивної дози препаратів тиреоїдних гормонів.

**Результати та обговорення.** У перші дві доби у 14 (28%) хворих виникли скарги, характерні для гіпопаратиреозу. Початковий об'єм ЩЗ не впливав на частоту розвитку післяопераційного гіпопаратиреозу. Вміст паратгормону (ПТГ) після операції у межах нормальних значень спостерігався у 39 пацієнтів (78%), 11 (22%) мали низькі показники ПТГ. Нормальний післяопераційний показник ПТГ виключає подальший розвиток симптоматичної гіпокальціємії.

**Висновки.** Транзиторна гіпокальціємія в ранньому післяопераційному періоді після тиреоїдектомії розвивається у 32% хворих з папілярним раком ЩЗ.

**Ключові слова:** папілярний рак щитовидної залози, тиреоїдектомія, обмін кальцію і фосфору.

#### РЕЗЮМЕ

**Состояние метаболизма кальция и фосфора у больных после операции по поводу папиллярного рака щитовидной железы**  
*В.Я. Кашперская*

**Цель работы** – установить особенности нарушений обмена кальция и фосфора у больных после операции по поводу папиллярного рака щитовидной железы (ЩЖ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 50 больных папиллярным раком ЩЖ. Всем больным была проведена тиреоидэктомия с дальнейшим назначением супрессивной дозы препаратов тиреоидных гормонов.

**Результаты и обсуждение.** В первые двое суток у 14 (28%) больных возникли жалобы, характерные для гипопаратиреоза. Начальный объем ЩЖ не влиял на частоту развития послеоперационного гипопаратиреоза. Содержание паратгормона (ПТГ) после операции в пределах нормальных

значений наблюдалось у 39 пациентов (78%), 11 (22%) имели низкие показатели ПТГ. Нормальный послеоперационный показатель ПТГ исключает дальнейшее развитие симптоматической гипокальциемии.

**Выводы.** Транзиторная гипокальциемия в раннем послеоперационном периоде после тиреоидэктомии развивается у 32% больных папиллярным раком щитовидной железы.

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы, тиреоидэктомия, обмен кальция и фосфора.

#### SUMMARY

**State of calcium and phosphorus metabolism in patients with papillary thyroid cancer after thyroidectomy**

*V.Ya. Kashperska*

**The aim of the study** – to analyze the changes in calcium and phosphorus metabolism in patients who underwent thyroidectomy due to papillary thyroid cancer.

**Materials and methods.** 50 patients with papillary thyroid cancer were included in the study. All patients underwent thyroidectomy and post-op received suppressive doses of thyroxine.

**Results and discussion.** Post-op during the first 2 days 14 (28%) patients had complaints characteristic for hypoparathyroidism. The initial thyroid volume did not influence the frequency of development of postoperative hypoparathyroidism. The level of parathyroid hormone (PTH) after thyroidectomy was within the normal range in 39 patients (78%), 11 patients (22%) had low level of PTH. The normal postoperative level of PTH eliminates further development of symptomatic hypocalcemia.

**Conclusions.** Transient hypocalcemia in early postoperative period after thyroidectomy develops in 32% patients with papillary thyroid cancer.

**Key words:** papillary thyroid cancer, thyroidectomy, calcium and phosphorus metabolism.

Дата надходження до редакції 21.06. 2016 р.