

## ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ГІПОКАЛЬЦЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ДИФУЗНИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ ШЛЯХОМ УСУНЕННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D НА ДООПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ



**О.П. Нечай, О.А. Товкай,  
С.М. Черенько**

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



### ВСТУП

Післяопераційна гіпокальцемія часто спостерігається у пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання на щитоподібній залозі. Своєчасне виявлення цього ускладнення дозволяє попередити та мінімізувати його прояви, дозволяє скоротити час перебування хворого в умовах стаціонару. Гіпокальцемія буває лабораторною або клінічною. Остання супроводжується характерними симптомами, найбільш небезпечним з яких є розвиток гіпокальцемічних судом з тетанією, які навіть можуть нести загрозу для життя. Відсутність гіпокальцемії як специфічного ускладнення тиреоїдектомії скорочує час стаціонарного перебування хворого і, відповідно, знижує затратну частку.

У публікаціях доповідається про різну частоту даного ускладнення, яка залежить від обсягу хірургічного втручання та сягає 60% [3, 9]. Найбільша частота таких ускладнень припадає на операції, виконані у обсязі тотальної тиреоїдектомії при дифузному токсичному зобі (ДТЗ), доповненій центральною дисекцією шиї у пацієнтів з раком щитоподібної залози [3]. Так, в нашому попередньому дослідженні повідомлялося про частоту післяопераційної гіпокальцемії у пацієнтів з ДТЗ 47,37% [10]. У більшості випадків гіпокальцемія пов'язана з низьким рівнем паратиреоїдного гормону (ПТГ) в сироватці крові, що визначається в післяопераційному періоді. Ми спрямували наші подальші дослідження на вивчення можливих причин даної клінічної ситуації та визначення впливу різних чинників, а саме вмісту вітаміну D у

хворих, що готуються до оперативного втручання.

**Мета роботи** – вивчити вплив вітаміну D на ризик виникнення та перебіг післяопераційного гіпопаратиреозу та гіпокальцемії у пацієнтів з дифузним токсичним зобом.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи, яка розпочалася в 2017 р., і метою якої є визначення ризику виникнення післяопераційного гіпопаратиреозу та гіпокальцемії в залежності від рівня паратиреоїдного гормону крові в ранньому післяопераційному періоді у хворих, які перенесли операцію різного обсягу на щитоподібній залозі. З початку 2017 року у Центрі прооперовано 98 хворих з дифузним токсичним зобом (стандартна операція – екстрафасціальна тиреоїдектомія). У всіх пацієнтів у післяопераційному періоді (ранок наступного дня після операції) визначали рівень ПТГ та іонізованого кальцію крові ( $Ca^{++}$ ). 22 хворим (22,4%) тиреоїдектомія виконана на тлі лабораторно підтвердженого нормального рівня загального вітаміну (25(OH)D) (>30 пг/мл) – основна група. 76 (77,6%) хворих були прооперовані на тлі зареєстрованого зниженого вмісту вітаміну D – контрольна група.

Варто зауважити, що на етапі доопераційного обстеження серед 98 хворих із ДТЗ, у 82 (83,67%) рівень (25(OH)D) був знижений (<30 пг/мл). Тільки 16 хворих (16,33%) мали рівень вітаміну D у межах норми. Вони та ще 6 хворих потрапили до основної групи (22 пацієнта), де оперативне втручання з видаленням щитоподібної залози, провели

## Прояви клінічної гіпокальцемії, що виникли після тиреоїдектомії у досліджуваних хворих

Групи хворих	Ступінь проявів			
	1	2	3	4
Основна (n=22)	14 (63,63%)	4 (18,18%)	2 (9,09%)	2 (9,09%)
Контрольна (n=76)	40 (52,63%)	19 (25%)	10 (13,16%)	7 (9,21%)
Всього (n=98)	54 (55,1%)	23 (23,47%)	12 (12,24%)	9 (9,19%)

**Примітка:** 1 – відсутність клінічних проявів гіпокальцемії, 2 – легка форма гіпокальцемії, 3 – гіпокальцемія середньої тяжкості, 4 – тяжка форма гіпокальцемії.

лише після нормалізації цього показника шляхом призначення препаратів вітаміну D.

За наявністю клінічних ознак гіпокальцемії (один симптом та більше) всіх прооперованих хворих було розподілено на 4 групи: 1 – відсутність явних клінічних проявів, 54 (55,1%), 2 – легка форма, 23 (23,47%), 3 – середньої тяжкості, 12 (12,24%), 4 – тяжка форма, 9 (9,19%).

Хворі з відсутніми клінічними проявами гіпокальцемії (1 група) не мали клінічних ознак захворювання та не потребували призначення препаратів кальцію. Хворі з легкою формою (2 група) періодично відмічали парестезії шкіри, у частини з них відзначалися слабкопозитивні симптоми Хвостека, Труссо, вони потребували призначення комплексних препаратів кальцію (щонайменше 1 г на добу) з вітаміном D. Хворі з гіпокальцемією середньої тяжкості (3 група) пред'являли постійні скарги на парестезії шкіри, у них відзначалися

виразні позитивні симптоми Хвостека та Труссо, але на відміну від хворих із тяжкою формою (4 група), у них не спостерігалися судоми, лікування обмежувалося призначенням великих доз (від 2 г на добу) комплексних препаратів кальцію з вітаміном D у комбінації з активною формою вітаміну D3 – кальцитріолом, альфакальциолом (1-3 мкг/добу), але без парентерального введення препаратів кальцію. В групі тяжкої гіпокальцемії (4 група) відмічалися найбільш виразні клінічні прояви з судомами різної виразності та різних локалізацій, що вимагали парентерального введення препаратів кальцію.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз клінічних проявів гіпокальцемії у досліджуваних групах хворих після виконання операції з приводу ДТЗ. Результати дослідження наведено у таблиці 1.

## Кількість хворих з лабораторними показниками гіпопаратиреозу та гіпокальцемії після тиреоїдектомії

Групи хворих	Лабораторні показники	
	Гіпопаратиреоз (ПТГ <15 пг/мл)	Гіпокальцемія (Ca <sup>++</sup> <1,03 ммоль/л)
Основна (n=22)	6 (27,27%)	8 (36,36%)
Контрольна (n=76)	30 (39,47%)	38 (50%)
Всього (n=98)	36 (36,73%)	46(46,93%)

Як видно з таблиці 1, у пацієнтів із нормальним рівнем вітаміну D в доопераційному періоді клінічні прояви гіпокальцемії спостерігалися рідше, а саме, в основній групі гіпокальцемія спостерігалася у 36,37% проти 47,37% у контрольній. Ступені важкості легкий та середній також спостерігалися рідше у основній групі порівняно з контрольною (27,27% та 38,16% відповідно). Тяжкий ступінь клінічних проявів гіпокальцемії був майже однаковим в обох досліджуваних групах.

Щодо лабораторних проявів гіпокальцемії та гіпопаратиреозу у досліджуваних хворих були отримані результати, наведені у таблиці 2.

Звертає увагу відсоткове переважання лабораторного гіпопаратиреозу та лабораторної гіпокальцемії у пацієнтів контрольної групи, де рівень вітаміну D в доопераційному періоді був нижче норми. Тобто, у пацієнтів з нормальним рівнем показника (25(OH)D) (>30 пг/мл) лабораторні гіпопаратиреоз та гіпокальцемія зустрічалися на 12,2% та 13,64% відповідно рідше. Цікавим є також зареєстрований факт можливості виникнення легкої клінічної гіпокальцемії навіть за нормального рівня паратгормону – 2 пацієнти в основній групі та 4 пацієнти в контрольній групі. Водночас цей стан (за рівня паратгормону вище 15 пг/мл) не становить загрози та не потребує інтенсивної терапії. Нажаль, відносно невелика кількість спостережень не дозволяє підтвердити різницю в наведених вище кількісних показниках статистично (стандартним тестом Фішера-Стьюдента). Тому залишається констатувати лише тенденцію щодо збільшення частоти виявлення та важкості проявів клінічної гіпокальцемії у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D після операцій з приводу дифузного токсичного зоба.

Дефіцит вітаміну D є загальновідомою розповсюдженою проблемою здоров'я всього людства. Про зниження рівня вітаміну D повідомлялося у 36% здорових молодих людей та у 57% всіх госпіталізованих пацієнтів у США, та навіть вищі показники в європейських дослідженнях [1]. Лише 4,6% жителів України мають рівень 25(OH)D у межах норми, у 13,6% відзначено недостатність, а у 81,8% – дефіцит вітаміну D [2]. Тому можна стверджувати, що в нашому дослідженні частота дефіциту вітаміну D, який мали майже 84% хворих на доопераційному етапі, є високою, вона відповідає світовій статистиці, та діє додатковим тягарем на кальцієвий гомеостаз у пацієнтів з ДТЗ.

Відомо, що в тиреоїдній хірургії післяопераційна

гіпокальцемія є специфічним ускладненням та спостерігається частіше при виконанні тиреоїдектомії з приводу ДТЗ та раку щитоподібної залози [3].

Для дослідження можливого впливу гіповітамінозу D на розвиток післяопераційної гіпокальцемії ми обрали групу хворих, оперованих з приводу ДТЗ, оскільки обсяг операції при цій патології є стандартним – екстрафасціальна тиреоїдектомія, яка рутинно виконується в Центрі під ендотрахеальним наркозом.

Вітамін D відіграє важливу роль у підтриманні постійного рівня кальцію у сироватці крові, оскільки бере участь у прямій регуляції його абсорбції в кишечнику та непрямим шляхом – за рахунок регуляції секреції паратгормону.

Таким чином, логічно припустити, що доопераційний рівень вітаміну D може вплинути на післяопераційний рівень кальцію у сироватці крові та на метаболізм паратиреоїдного гормону. При порушенні функції прищитоподібних залоз достатній рівень вітаміну D може покращити інтестинальну абсорбцію кальцію для підтримання його гомеостазу. Але цей механізм ушкоджується у випадку дефіциту вітаміну D [4, 5]. Резонно припустити, що дефіцит вітаміну D у доопераційному періоді повинен збільшити вірогідність виникнення післяопераційної гіпокальцемії у пацієнтів, яким проведено тотальну тиреоїдектомію з пошкодженням прищитоподібних залоз за рахунок ішемії, пошкодження або видалення.

В повідомленнях різних авторів доповідаються неоднозначні результати щодо дослідження цієї гіпотези. Так, Kirkby-Bott та співавт. опублікували результати дослідження 166 хворих, які перенесли операцію тотальної тиреоїдектомії, у яких було виявлено зв'язок післяопераційної гіпокальцемії та більш тривалого перебування у стаціонарі з дефіцитом вітаміну D в доопераційному періоді [4]. Tripathi та співавт. також доповідають про позитивну кореляцію між рівнем вітаміну D та рівнем кальцію у ранньому післяопераційному періоді на прикладі 35 хворих, оперованих в обсязі тиреоїдектомії [5].

Також існують повідомлення з протилежними даними. У дослідженнях Griffin [6] та Cherian [7] повідомляється про відсутність значного ефекту дефіциту вітаміну D на ризик післяопераційної гіпокальцемії у пацієнтів, яким було виконано тотальну тиреоїдектомію.

Звертає увагу, що у всіх дослідженнях повідомляється про об'єм операції, але не йдеться

про виділення груп пацієнтів по нозологіях.

Wang та співавт. звертають увагу на гетерогенність груп пацієнтів у всіх дослідженнях і наводить власні спостереження 186 пацієнтів з раком щитоподібної залози, яким було виконано операцію тиреоїдектомії з центральною дисекцією шиї: при аналізі отриманих даних було доведено, що дефіцит вітаміну D не був значущим фактором ризику розвитку гіпокальцемії після тотальної тиреоїдектомії з центральною дисекцією шиї та не впливав на точність ПТГ в післяопераційному періоді, як предиктора післяопераційної гіпокальцемії [8].

Наші результати ілюструють наявність впливу доопераційного гіповітамінозу D на підвищення частоти виникнення післяопераційної гіпокальцемії у пацієнтів, яким виконували тотальну тиреоїдектомію з приводу ДТЗ. Цілком ймовірно, що при виконанні центральної дисекції шиї ризик інтраопераційного пошкодження прищитоподібних залоз буде найбільшим. Тому, за таких умов роль гіповітамінозу D може нівелюватися вкрай низьким рівнем ПТГ.

Якщо звернути увагу на частоту важких проявів післяопераційної клінічної гіпокальцемії у основній та контрольній групах, вона майже не різниться та складає близько 9%. Тобто, вплив доопераційного рівня вітаміну D на виникнення важкої післяопераційної гіпокальцемії стає несуттєвим. Ми вважаємо, що інші фактори, такі як інтраопераційні обставини (великий розмір зубу, анатомічні особливості розташування прищитоподібних залоз, довга тривалість операції та ін.) та початковий функціональний стан прищитоподібних залоз, в тому числі внаслідок тривалості та тяжкості тиреотоксикозу, можуть порушувати функцію прищитоподібних залоз та бути причиною гіпокальцемії важкого ступеня.

### ВИСНОВКИ

1. Гіповітаміноз D спостерігається у 84% хворих з ДТЗ в доопераційному періоді.

2. Дефіцит вітаміну D у крові хворих з ДТЗ демонструє тенденцію до збільшення ризику розвитку післяопераційного гіпаратиреозу та лабораторної гіпокальцемії.

3. Призначення препаратів вітаміну D з метою корекції гіповітамінозу D на доопераційному етапі зменшує вірогідність виникнення післяопераційної клінічної гіпокальцемії у хворих з ДТЗ окрім важкої форми та зменшує тривалість стаціонарного перебування хворих.

*Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.*

### ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:353-373.
2. Povoroznyuk VV, Balatska VYa, Muts VYa, Vdovina OA. [Deficiency and low vitamin D status in Ukrainian population]. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik.* 2011; (4):5-13. [Ukrainian].
3. Park J, Frank E, Simental A Jr, Yang S, Vuong C, Lee S, Filho PA. Management of Completion and Total Thyroidectomy Patients Based on 1-Hour Postoperative Parathyroid Hormone. *Am Surg.* 2016 Oct; 82(10):881-884.
4. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2011 Feb; 35(2):324-30.
5. Tripathi M, Karwasra RK, Parshad S. Effect of preoperative vitamin D deficiency on postoperative hypocalcemia after thyroid surgery. *Thyroid Res.* 2014; 7:8.
6. Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140:346-51.
7. Cherian AJ, Ponraj S, Gowri S M, Ramakant P, Paul TV, Abraham DT, Paul MJ. The role of vitamin D in post-thyroidectomy hypocalcemia: still an enigma. *Surgery.* 2016; 159:532-38.
8. Wang X, Zhu J, Liu F, Gong Y, Li Z. Preoperative Vitamin D Deficiency and Postoperative Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy plus Central Compartment Neck Dissection. *Oncotarget.* 2017 May 8; 8(44):78113-78119.
9. Mehrvarz S, Mohebbi HA, Kalantar Motamedi MH, Khatami SM, Rezaie R, Rasouli HR. Parathyroid hormone measurement in prediction of hypocalcaemia following thyroidectomy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014 Feb; 24(2):82-7.
10. Nechai O, Tovkay O, Cherenko S. [Measurement of serum parathyroid hormone during the early postoperative period as a predictor of clinical hypocalcaemia]. *Clinical endocrinology and endocrine surgery.* 2017; (4):30-36. [Ukrainian].

### РЕЗЮМЕ



### Зниження частоти післяопераційної гіпокальцемії у пацієнтів з дифузним токсичним зобом шляхом усунення дефіциту вітаміну D на доопераційному етапі

*О.П. Нечай, О.А. Товкай, С.М. Черенько*

**Мета роботи** – вивчити вплив вітаміну D на ризик виникнення та перебіг післяопераційного гіпаратиреозу та гіпокальцемії у пацієнтів з дифузним токсичним зобом.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати рівнів паратиреоїдного гормону (ПТГ) та  $\text{Ca}^{++}$  в сироватці крові в післяопераційному періоді (ранок наступного дня після операції) та наявність клінічних симптомів гіпокальцемії у 98 хворих, прооперованих з приводу дифузного токсичного зобу. 22 хворим (22,4%) тиреоїдектомія виконана на тлі лабораторно підтвердженого нормального рівня загального вітаміну (25(OH)D) (>30 пг/мл) – основна група. 76 (77,6%) хворих були прооперовані на тлі зниженого вмісту вітаміну D – контрольна група.

За наявністю клінічних ознак гіпокальцемії (один симптом та більше) всіх прооперованих хворих було розподілено на 4 групи: 1 – відсутність явних клінічних проявів, 54 (55,1%), 2 – легка форма, 23 (23,47%), 3 – середньої тяжкості, 12 (12,24%), 4 – тяжка форма, 9 (9,19%).

**Результати та обговорення.** Доведено збільшення ступеню клінічних проявів гіпокальцемії зі зменшенням рівнів ПТГ та  $\text{Ca}^{++}$  крові в групі пацієнтів, прооперованих з приводу ДТЗ (екстрафасціальна тиреоїдектомія) на тлі зниженого вмісту вітаміну D в сироватці крові.

Так, у пацієнтів основної групи (нормальний рівень вітаміну D в доопераційному періоді) клінічна гіпокальцемія спостерігалася у 36,37% проти 47,37% у контрольній групі. Ступінь важкості легкий та середній також спостерігалися рідше у основній групі порівняно з контрольною (27,27% та 38,16% відповідно). У пацієнтів з нормальним рівнем (25(OH)D) (>30 пг/мл) лабораторні гіпаратиреоз та гіпокальцемія зустрічалися на 12,2% та 13,64% відповідно рідше, ніж у пацієнтів зі зниженим рівнем вітаміну D, хоча ця відмінність не набула статистичної достовірності. Наші результати ілюструють наявність впливу доопераційного гіповітамінозу D на підвищення частоти виникнення післяопераційної гіпокальцемії у пацієнтів, яким виконували тотальну тиреоїдектомію з приводу ДТЗ. А це означає, що термін перебування таких пацієнтів у стаціонарі буде довшим, а самі вони

будуть потребувати відповідної корекції лікування.

**Висновки.** Гіповітаміноз D спостерігається у 84% хворих з ДТЗ в доопераційному періоді. Дефіцит вітаміну D у крові хворих з ДТЗ збільшує ризик розвитку післяопераційного гіпаратиреозу та лабораторної гіпокальцемії на 12,2% та 13,64% відповідно. Призначення препаратів вітаміну D з метою корекції гіповітамінозу D на доопераційному етапі зменшує вірогідність виникнення післяопераційної клінічної гіпокальцемії у хворих з ДТЗ окрім важкої форми та зменшує тривалість стаціонарного перебування хворих.

**Ключові слова:** гіповітаміноз D, тиреоїдектомія, гіпокальцемія.

### SUMMARY

**Decreasing the rate of postoperative hypocalcemia in patients with Graves' disease by correction of vitamin D deficiency before surgery**  
*Nechai O, Tovkay O, Cherenko S*

**Aim of the study.** To investigate the influence of vitamin D deficiency on the risk of appearance and course of postoperative hypoparathyroidism and hypocalcemia in patients with diffuse toxic goiter.

**Materials and methods.** The results of the level of PTH and  $\text{Ca}^{++}$  in serum in the postoperative period (the next day morning after the operation) and the presence of clinical symptoms of hypocalcemia in 98 patients operated for Graves' disease (diffuse toxic goiter, DTG) have been analyzed. In 22 patients (22.4%) thyroidectomy was performed at a laboratory confirmed normal level of total vitamin 25(OH)D (>30 pg/ml) – the main group. 76 (77.6%) patients underwent surgery on the background of reduced vitamin D content – the control group. According to the degree of clinical manifestations of hypocalcemia, patients had been divided into 4 groups: 1 – absence of obvious clinical manifestations, 54 (55.1%), 2 – mild form 23 (23.47%), 3 – moderate severity 12 (12.24%), 4 – severe form 9 (9.19%).

**Results and Discussion.** The increase of clinical manifestations of hypocalcemia with decreasing of the PTH and  $\text{Ca}^{++}$  level in the group of patients with reduced vitamin D level had been demonstrated. Thus, in patients of the main group (normal level of the preoperative vitamin D), clinical hypocalcemia was observed in 36.37% versus 47.37% in the control group. The frequency of mild and middle severity clinical hypocalcemia was less in the main group compared to the control group (27.27% and 38.16%,

respectively). In patients with normal level of vitamin 25(OH)D (>30 pg/ml), laboratory hypoparathyroidism and hypocalcemia were observed in 12.2% and 13.64% cases, respectively. Our results illustrate presence of the effect of preoperative hypovitaminosis D on the development of post-operative hypocalcemia in patients who underwent total thyroidectomy for DTG.

**Conclusions.** Hypovitaminosis D occurs in 84% of patients with DTG in the preoperative period. Vitamin D deficiency in patients with DTG tends to increase the risk of postoperative hypoparathyroidism and laboratory

hypocalcemia (by 12.2% and 13.64%, respectively). Prescription of vitamin D to correct hypovitaminosis D at the preoperative stage reduces the likelihood of occurrence of postoperative clinical hypocalcemia in patients with DTG apart from severe form and reduces the duration of hospital stay of the patients.

**Key words:** vitamin D deficiency, thyroidectomy, postoperative hypocalcemia.

*Дата надходження до редакції 10.02.2018 р.*