

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ СУПРЕССИИ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ТИРЕОИДЭКТОМИИ

Жерко Л.В., Рутковская Ж.А.

*Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра биологической химии
г. Минск*

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза

Резюме: пациенты с суперсупрессией ТТГ, прооперированные по поводу папиллярного рака щитовидной железы, имели некомпенсированный или субкомпенсированный гипопаратиреоз с уровнем кальция на нижней границе нормы или ниже нормы, фосфора на верхней границе нормы и превышающим норму, уровнем щелочной фосфатазы ниже нормы, не смотря на заместительную терапию препаратами кальция и витамина D3.

Resume: Patients who underwent surgery for papillary thyroid cancer with supersuppressiey TSH had not compensated or subcompensated hypoparathyroidism. Calcium level was at the lower limit of normal limit or below normal limit. Phosphorus was on the upper limit of normal limit and higher than normal limit. The level of the alkaline phosphatase was below normal limit, in spite of the substitution therapy of calcium and vitamin D3.

Актуальность. Достигнутые успехи в лечении дифференцированной карциномы щитовидной железы (ЩЖ) обеспечивают хороший прогноз для жизни пациентов: 10-летняя выживаемость составляет 90 % [1]. Это обусловлено сочетанием благоприятного биологического протекания рака ЩЖ и эффективного лечения: тотальной тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии и радиойодтерапии. После оперативного лечения, учитывая потенциальное стимулирующее рецидивирование опухоли под действием тиреотропного гормона (ТТГ), всем пациентам назначаются достаточно высокие дозы левотироксина (LT4) с целью подавления секреции ТТГ. В различных исследованиях продемонстрирован профилактический эффект супрессии ТТГ для исключения рецидивов заболевания [1, 2].

Субклинический гипертиреоз, достигаемый терапией LT4, влияет на обмен углеводов [3], сердечно-сосудистую систему [1, 4, 5], психологическое состояние пациентов [4]. Предметом дискуссии остается, оказывает ли субклинический гипертиреоз влияние на скелет [6]. Выраженный тиреотоксикоз связан с повышенным риском развития остеопороза [1, 87].

Цель: установить влияние длительной ТТГ-супрессивной терапии на содержание кальция, фосфора и активность щелочной фосфатазы в крови пациентов после тотальной тиреоидэктомии.

Материал и методы. Исследование включало 84 пациента, которым была выполнена тотальная тиреоидэктомия. Средний возраст обследованных пациентов

составил $44,38 \pm 0,03$ года (от 30 до 70 лет); продолжительность наблюдения после операции в среднем – 8,5 лет.

По данным гистологического и морфологического исследований у всех пациентов выявлен папиллярный рак ЩЖ.

Всем обследованным пациентам проводилась супрессивная терапия LT4 с целью подавления секреции ТТГ.

Обследованные пациенты принимали кальций карбонат $1000 \pm 86,07$ мг/сутки в составе препарата Кальций-Д3 Никомед и кальцитриол в дозе $0,59 \pm 0,05$ мкг/сутки.

Уровень тиреотропного гормона определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси», Имаксиз (ИМАХУЗ).

Для характеристики минерального обмена у пациентов оценивали содержание кальция, фосфора и активность щелочной фосфатазы. Определение вышеназванных показателей проводилось с использованием наборов «Сошеу», «Витал Диагностикс СПб», Human.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10,0. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический тест Манна-Уитни для независимых выборок. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных размахов (медиана: 25 процентиль – 75 процентиль). Отличия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от значений ТТГ пациентов, прооперированных по поводу карциномы ЩЖ, следует отнести к группам с суперсупрессией ТТГ при уровне ТТГ $< 0,1$ мМЕ/л, супрессией ТТГ при уровне ТТГ $0,1–0,3$ мМЕ/л или нормальным уровнем ТТГ $0,3–4,05$ мМЕ/л [1, 8].

В группе обследованных пациентов, принимавших LT4 после операционного вмешательства, подавление секреции ТТГ было достигнуто у 76,2 %, из них – суперсупрессия ТТГ имела место у 61,9 % (1 группа), супрессия ТТГ – у 14,3 % (2 группа). Нормальный уровень ТТГ наблюдался у 19 % (3 группа).

Средняя доза LT4, принимаемого пациентами, составила соответственно: 1 группа – 150 (132,1–162,5) мкг/сутки; 2 группа 175,0 (112,5–175,0) мкг/сутки; 3 группа – 143,7 (118,8–150,0) мкг/сутки.

Можно отметить, что уровень кальция у пациентов 1 группы (с суперсупрессией ТТГ) находился на нижней границе нормы – 2,14 (2,1–2,2) ммоль/л, не смотря на заместительную терапию. У 23,1 % пациентов с суперсупрессией ТТГ уровень кальция в крови был ниже нормы – от 1,64 до 2,07 ммоль/л.

У пациентов с супрессией ТТГ содержание общего кальция в крови составляло 2,24 (2,22–2,34) ммоль/л, а при нормальном уровне ТТГ – 2,21 (2,07–2,41) ммоль/л, что соответствует норме.

Средний уровень фосфора в крови у пациентов с суперсупрессией ТТГ находился на верхней границе нормы: 1,54 (1,4–1,6) ммоль/л. 14,3 % пациентов с суперсупрессией ТТГ имели повышенные уровни фосфора в крови – 1,62–1,8

ммоль/л. Выявлена отрицательная корреляционная связь (коэф. Спирмена = -0,7) между содержанием кальция и фосфора у пациентов с суперсупрессией ТТГ.

У пациентов с супрессией ТТГ уровень фосфора в крови находился в пределах нормы и составлял 1,3 (1,0–1,4) ммоль/л, что в 1,2 раза ниже по сравнению с пациентами 1 группы ($p < 0,001$).

У пациентов с нормальным уровнем ТТГ уровень фосфора также находился в пределах нормы 1,16 (0,99–1,23) и достоверно ($p < 0,001$) отличался от пациентов с суперсупрессией ТТГ.

Таким образом, изменения уровней фосфора в крови были отмечены у только у пациентов с суперсупрессией ТТГ.

Уровень щелочной фосфатазы у пациентов с суперсупрессией ТТГ был 53,00 (43,5–59,0) Ед/л (нижняя граница нормы). Из них у 46,2 % отмечался уровень щелочной фосфатазы ниже нормы 41,25 (38,0–64,0) Ед/л. Снижение щелочной фосфатазы у этой группы пациентов можно расценивать как защитную реакцию в ответ на повышенный уровень фосфатов и пониженный уровень кальция, что может обуславливать нарушение минеральной плотности кости.

У пациентов с супрессией ТТГ уровень щелочной фосфатазы также ниже нормы – 44 (43,5–61,9) Ед/л.

У пациенты с нормальным уровнем ТТГ активность щелочной фосфатазы практически не отличалась от нормальных значений 67,5 (55,0–88,0) Ед/л.

Выводы: 1. Пациенты с суперсупрессией ТТГ, прооперированные по поводу папиллярного рака щитовидной железы, имели некомпенсированный или субкомпенсированный гипопаратиреоз с уровнем кальция на нижней границе нормы или ниже нормы, фосфора на верхней границе нормы и превышающим норму, уровнем щелочной фосфатазы ниже нормы, не смотря на заместительную терапию препаратами кальция и витамина Д₃; 2. У 23,1 % пациентов с суперсупрессией ТТГ был некомпенсированный гипопаратиреоз с уровнем кальция в крови ниже нормы – от 1,64 до 2,07 ммоль/л, несмотря на высокие дозы препаратов заместительной терапии; 3. Активность щелочной фосфатазы у пациентов с супрессией ТТГ снижается, а у пациентов с суперсупрессией ТТГ находится на нижних границах нормы.

Литература

1. Леонова, Т. А. Реабилитация пациентов с карциномой щитовидной железы на фоне особенностей фосфорно-кальциевого обмена / Т. А. Леонова. – Реабилитация пациентов с радиоиндуцированным раком щитовидной железы: научное издание // под ред. проф. В. М. Дрозд и др. – Минск: Издательство Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля». – 2010. – С. 57-73.
2. Cooper, D. S. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry / D. S. Cooper, B. Specker, M. H. et al. – *Thyroid*. – 1998. - Vol. 8. – P. 737-744.
3. Dimitriadis, G. D. Thyroid hormone excess and glucose intolerance / G. D. Dimitriadis, S. A. Raptis. – *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 2001, Vol. 109 (Suppl 2). – S225-S239.
4. Biondi, B. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients / B. Biondi, E. A. Palmieri, S. Fazio et al. // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2000, Vol. 85. – P. 4701-4705.

5. Sgarbi, J. A. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities / J. A. Sgarbi, F. G. Villaca, B. Garbeline et al. – Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003, Vol. 88. – P. 1672-1677.
6. Quan, M. L. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: A systematic overview of the literature / M. L. Quan, J. I. Pasiaka, O. Rorstad et al. – European Journal of Surgical Oncology – 2002, Vol. 79. – P. 62-69.
7. Greenspan, S. L. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity / S. L. Greenspan, F. S. Greenspan. – Annals of Internal Medicine. – 1999, Vol. 130. – P.750-758.
8. Леонова, Т. А. Современные аспекты комплексного лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы. Инструкция по применению метода. МЗ РБ от 30.01.2009. Регистрационный номер 153-1108 / Т. А. Леонова В. М. Дрозд, Т. А. Митюкова и др. – Минск, 2009. – 12 с.