

С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, В.А. Горанов, А.В. Романович

Послеоперационный гипопаратиреоз после радикальных операций на щитовидной железе – пути решения проблемы

Белорусский государственный медицинский университет

До настоящего времени до конца не изучены распространенность и факторы риска послеоперационного гипопаратиреоза после операций на щитовидной железе. Проведена оценка частоты встречаемости и тяжести послеоперационного гипопаратиреоза у 111 больных, оперированных в 1995-2004 гг. в клиниках г. Минска по поводу доброкачественных и злокачественных заболеваний щитовидной железы. Частота перманентного гипопаратиреоза составила 12,61%. Возникновение перманентного послеоперационного гипопаратиреоза в большей степени обусловлено объемом операции на щитовидной железе, нежели предшествующей операции тиреопатии. Паратиреоидная трансплантация может компенсировать эндокринную недостаточность у больных послеоперационным гипопаратиреозом. Ключевые слова: послеоперационный гипопаратиреоз, хирургия щитовидной железы, трансплантация паращитовидных желез.

Хроническая недостаточность паращитовидных желез является одной из важнейших проблем клинической эндокринологии. Снижение уровня кальция в крови у больных, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы, нередко обусловлено повреждением или удалением паращитовидных желез в ходе хирургического вмешательства, а также кровоизлиянием в них, развитием фиброзных процессов в послеоперационном периоде [4]. Частота перманентного послеоперационного гипопаратиреоза, связанного с радикальными вмешательствами на щитовидной железе, составляет 1,7 – 68% [10, 19]. Методические подходы и арсенал терапевтических средств далеко не всегда способны обеспечить поддержание стабильного гомеостаза у больных гипопаратиреозом, а также вызывают ряд побочных эффектов и осложнений (полиорганный кальциноз, катаракта, тетания, расстройства желудочно-кишечного тракта) [12, 13, 15-17]. Любые нестандартные подходы к лечению этого тяжелого вида эндокринной недостаточности представляют большой научный и практический интерес. Наиболее перспективным считается трансплантационное лечение гипопаратиреоза [1-3, 5-9, 11, 14]. Поэтому цель настоящего исследования оценить частоту и тяжесть послеоперационного гипопаратиреоза у пациентов, перенесших радикальные операции на щитовидной железе; определить эффективность заместительной медикаментозной терапии и обозначить роль альтернативных трансплантационных методов лечения в перспективе.

Материал и методы

Наш клинический ретроспективный анализ охватывал 111 больных, оперированных в клиниках г. Минска в 1954-2001 гг. по поводу различных

заболеваний щитовидной железы (аденома – 3 пациента, рак – 5, узловой, аденоматозный и смешанный зоб – 76, болезнь Грейвса – 27). Возраст обследуемых колебался от 18 до 69 лет. Мужчин было 18 (16%), женщин – 93 (84%). В структуре клинических форм анализируемой группы преобладали пациенты после тотальной и гемитиреоидэктомии (38 (34%) и 34 (31%) соответственно), 26 (23%) больных перенесли субтотальную резекцию щитовидной железы и 13 (12%)-энуклеацию узла (-ов) (табл. 1).

Таблица 1

Характер патологии и операций на щитовидной железе

Операция	Узловой зоб	Болезнь Грейвса	Рак	Аденома
Тотальная тиреоидэктомия	24	10	4	–
Гемитиреоидэктомия	25	5	1	3
Субтотальная резекция	14	12	–	–
Энуклеация узла (-ов)	13	–	–	–
Всего	76	27	5	3

Все без исключения пациенты получали заместительную медикаментозную терапию L-тироксином по поводу развившегося послеоперационного гипотиреоза. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались сахарный диабет 2 типа у 18 больных (16,2%), дисфункция яичников с нарушением менструального цикла у 4 (3,6%), ишемическая болезнь сердца с приступами стенокардии напряжения у 23 (20,7%). У 16 пациентов (14,4%) выявлена гипотиреоидная катаракта, у 9 (8,1%) – эндокринная офтальмопатия (табл. 2).

Таблица 2

Сопутствующие заболевания у оперированных пациентов

Операция	Гипопаратиреоз	Сахарный диабет, II тип	Гипотиреоидная катаракта	Эндокринная офтальмопатия	Дисфункция яичников	ИБС, стенокардия напряжения
Тотальная тиреоидэктомия	12	10	10	4	2	3
Гемитиреоидэктомия	-	2	2	1	-	9
Субтотальная резекция	2	5	3	4	2	9
Энуклеация узла (-ов)	-	1	1	-	-	2
Всего	14	18	16	9	4	23

Проявления перманентного послеоперационного гипопаратиреоза были выявлены в сроки от 1 до 3 месяцев после операции у 12 больных после тотальной тиреоидэктомии и у 2 после субтотальной резекции щитовидной железы, что составило 12,61% от всех оперированных больных. Из них мужчин было 2 (14,3%), женщин – 12 (85,7%). Средний возраст составил $61,38 \pm 4,72$ года.

Все пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом и гипотиреозом получали заместительную медикаментозную терапию: L-тироксин ($109,62 \pm 7,77$ мкг/сутки), паратиреоидин (1-4 мл/сутки), препараты кальция (острам, кальциум плюс и др. по 1-1,5 г/сутки), витамин D3 (0,125-1 мг/сутки), Ca-D3 Никомед (1 табл./сутки). Одной пациентке с тяжелым течением гипопаратиреоза была произведена пересадка «бульонной косточки».

В 2006 году по разработанной нами методике [9] выполнена внутрисосудистая ксенотрансплантация культуры клеток щитовидной железы 2 женщинам, страдающим послеоперационным гипотиреозом и гипопаратиреозом с длительностью заболевания 23 года. Возраст больных составил 55 и 69 лет. Период посттрансплантационного наблюдения – 3 и 8 месяцев. У обеих пациенток щитовидно-паращитовидная недостаточность развилась после перенесенной операции – тотальной тиреоидэктомии по поводу многоузлового зоба и болезни Грейвса. Несмотря на постоянное наблюдение эндокринолога, периодическое стационарное лечение в эндокринологических клиниках, течение гипотиреоза и гипопаратиреоза было резистентным к медикаментозной заместительной терапии.

Результаты и обсуждение

При оценке клинической картины гипопаратиреоза на фоне заместительной терапии наличие судорог отмечено у 8 (57,1%) пациентов, выраженные боли в костях и мышцах – у 3 (21,4%), осиплость голоса в связи с парезом п. recurrens – у 1 (7,1%), положительные симптомы Хвостека и Труссо – у 5 (35,7%). В анализируемой группе симптомы гипотиреоза (отеки, сухость кожи, запоры, сонливость) манифестировали у 6 (42,9%) больных. Нарушения минерального обмена проявлялись в виде гипокальциемии – уровень общего кальция сыворотки крови составил $2,03 \pm 0,06$ ммоль/л (при норме – 2,1-2,6 ммоль/л).

У больной после подсадки «бульонной косточки» положительный клинический эффект был непродолжительным, и через 2 месяца наблюдалась полная резорбция костного аллотрансплантата, что проявилось возобновлением приступов паратиреоприивной тетании.

Отчетливый положительный клиничко-лабораторный эффект был отмечен у реципиентов после внутрисосудистой ксенотрансплантации клеток щитовидной железы на протяжении всего периода наблюдения. Самочувствие пациентов оставалось удовлетворительным, клинические признаки гипопаратиреоза и гипотиреоза (судороги, отеки, повышенная утомляемость и сонливость) исчезли. На фоне снижения гормонопотребности в L-тироксине на 55% и 75%, показатели тиреоидных гормонов оставались на уровне физиологических значений: FT4 – 17,49 пмоль/л, FT3 – 4,73 пмоль/л (исходные показатели – 38,4 и 2,5 пмоль/л соответственно при норме: FT4 9,5-23 пмоль/л, FT3 2,5-5,8 пмоль/л). Была отмечена нормализация уровня общего кальция сыворотки крови с 1,124 ммоль/л до 2,2 ммоль/л.

Как показали наши исследования, объем операции – тотальное или субтотальное удаление щитовидной железы – оказывает значительное влияние на возникновение послеоперационного перманентного гипопаратиреоза в 12,61% случаев, что подтверждается данными зарубежных исследователей [10, 12, 19]. Заместительная медикаментозная терапия гипопаратиреоза и гипотиреоза более чем у половины обследованных нами больных не принесла положительного клиничко-лабораторного эффекта, а по данным ряда авторов, длительный прием препаратов кальция и аналогов витамина D может приводить к возникновению гиперкальциурии (при нормальном сывороточном уровне кальция) с развитием нефролитиаза, нефрокальциноза и почечной недостаточности [13, 17, 18]. Пероральный прием паратгормона также имеет ряд недостатков в связи со сравнительно коротким периодом его полужизни в плазме крови, быстрым разрушением в желудочно-кишечном тракте и низкой биодоступностью вследствие большой молекулярной массы и высокой гидрофильности [18].

Попытки создания депо кальция в организме пациента путем пересадки костного аллотрансплантата с целью пролонгированной коррекции нормокальциемии не увенчались успехом вследствие достаточно быстрой резорбции костной ткани и возникновением клинических симптомов гипопаратиреоза [2].

В настоящее время наиболее перспективным и обоснованным считается трансплантационный метод лечения гипопаратиреоза и других видов эндокринной недостаточности, что подтверждается многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов [1, 3, 5-9, 11, 14]. По нашим данным, у больных, перенесших операции на щитовидной железе, зачастую имеет место полиэндокринная недостаточность (гипопаратиреоз, гипотиреоз, сахарный диабет, гипофункция яичников), что открывает широкие возможности для применения трансплантационных методов лечения в клинике. В то же время паратиреоидная, а также комбинированная пересадка разнородных эндокринных тканей у больных с полиэндокринной недостаточностью не получила своего развития в Республике Беларусь и мировой практике. Наш небольшой опыт указывает на положительное влияние ксенотрансплантации клеток щитовидной железы на течение послеоперационного гипотиреоза и гипопаратиреоза у больных и позволяет надеяться на перспективность разработанного метода лечения. Купирование симптомов гипопаратиреоза и нормализацию показателей кальциевого обмена у реципиентов объясняется, вероятно, наличием в трансплантате помимо клеток щитовидной железы также и паратироцитов. Это связано с анатомическими особенностями интратиреоидного расположения паращитовидных желез у фетальных ксеногенных доноров (кролики).

Выводы

1. Послеоперационный гипопаратиреоз является широко распространенным и трудно поддающимся медикаментозной коррекции заболеванием.
2. Возникновение послеоперационного гипопаратиреоза чаще всего обусловлено нарушением кровоснабжения паращитовидных желез в ходе хирургического вмешательства, а также кровоизлиянием в них и развитием фиброзных процессов в послеоперационном периоде.
3. Положительный клиничко-лабораторный эффект, полученный при ксенотрансплантации клеток щитовидной железы на течение не только послеоперационного гипотиреоза, но и гипопаратиреоза требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Бредихин, Т.Ф., Бредихин, В.Т. Клиническая эффективность аллотрансплантации щитовидно-околощитовидного комплекса // Казанский мед. журнал. – 1981.-№5. – С. 26-29.
2. Генык, С.Н., Шевчук, В.С. Трансплантация околощитовидных желез в эксперименте и клинике (Обзор литературы) // Хирургия. – 1986. – №7. – С. 147-151.
3. Заверный, Г.Л., Рыбаков, С.И., Комиссаренко, И.В. Лечение послеоперационного гипопаратиреоза методом ксенотрансплантации культуры клеток паращитовидных желез свиньи // Трансплантация органов: Тез. докл. XI Всесоюз. науч. конф. – Львов, 1990. – С. 57-59.
4. Зографски, С. Эндокринная хирургия. – София: Медицина и физкультура, 1977. – 525 с.

5. Поташов, Л.В. Перспективы трансплантации клеточных культур для коррекции некоторых эндокринных заболеваний // Новые Санкт-Петербург. врачеб. ведомости. – 1999.-№1. – С. 22-24.
6. Трансплантология (руководство для врачей) / Под общ. ред. В.И.Шумакова. – М.: Медицина, 1995. – 575 с.
7. Третьяк, С.И., Хрыщанович, В.Я. Трансплантация культур клеток щитовидной железы и других эндокринных органов – новое направление в хирургической эндокринологии // Мед. новости. – 2004.-№12. – С. 9-14.
8. Третьяк, С.И., Романович, А.В., Хрыщанович, В.Я. Трансплантация паращитовидных желез: настоящее и будущее // Вести НАН Беларуси (серия медицинских наук). – 2005. – №4. – С. 110-112.
9. Хрыщанович, В.Я., Третьяк СИ. Компенсация недостающей функции щитовидной железы методом ее пересадки // Сб. науч. ст. «Медико-социальная экспертиза и реабилитация» / Под ред. проф. В.Б.Смычка.-Мн., 2004.-Вып.6.-С.290-293.
10. Al-Suliman, NN, Rytto NF, Qvist, N, et al. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. Eur J Surg 1997;163:13 – 20.
11. Cell Culture Preparation of Human Parathyroid Cells for Allotransplantation Without Immunosuppression / B.Wozniewicz, M.Migaj, B.Giera e.a. // Transp. Proc. – 1996. – Vol.28, №2. – P. 3542-3544.
12. Dembinski, TC, Yatscoff, RW, Blandford, DE. Thyrotoxicosis and hungry bone syndrome: a cause of posttreatment hypocalcemia. Clin Biochem 1994;27:69-74.
13. Ireland, AW, Hornbrook, JW, Neale, FC, Posen, S. The crystalline lens in chronic surgical hypoparathyroidism. Arch Intern Med 1968;122:408-11.
14. Parathyroid-Thyroid Transplantation Without Flushing or Perfusion. C.Yuxin, L. Fangqi, W.Xiaoping, M.Yulin // Transpl. Proc. – 1998.-№30. – P. 2931-2932.
15. Posen, S, Clifton-Bligh, P, Cromer, T. Computerized tomography of the brain in surgical hypoparathyroidism // Ann. Intern. Med. – 1979. – V. 91. – P. 415-7.
16. Scanlon, EF, Kellogg, JE, Winchester, DP, Larson RH. The morbidity of total thyroidectomy // Arch. Surg. – 1981. – V. 116. – P. 568-71.
17. Schafer, M, Ferbert, A. Calcinosis of the basal ganglia and hypoparathyroidism // Nervenarzt. – 1998. – V. 69. – P. 873-8.
18. Anthony, T., Fong, P., Goyal, A. Development of a parathyroid hormone-controlled release system as a potential surgical treatment for hypoparathyroidism // Journal of Pediatric Surgery. – 2005. – V. 40. – P. 81-85.
19. Wilson, RB, Erskine, C, Crowe, PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: a prospective study // World J. Surg. – 2000. – V. 24. – P. 722 – 726.