

Л. В. Жерко

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ТИРЕОИДЭКТОМИИ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Ж. А. Рутковская

Кафедра биологической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. У пациентов, пролеченных по поводу папиллярного рака щитовидной железы, с суперсупрессией тиреотропного гормона снижается содержание кальция и увеличивается содержание фосфатов в крови, не смотря на заместительную терапию препаратами кальция и витамина Д₃, что может свидетельствовать о развитии субкомпенсированного или некомпенсированного гипопаратиреоза.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, фосфорно-кальциевый обмен, гипопаратиреоз.

Resume. The group of patients was treated for papillary thyroid cancer. The substitution treatment of calcium and vitamin D3 was made. The content of calcium was reduced and content of phosphate in the blood was increased in group of patients with supersuppression of thyroid-stimulating hormone. That is why the development of subcompensated or uncompensated hypoparathyroidism can be indicated.

Keywords: thyroid cancer, calcium and phosphorus metabolism, hypothyroidism

Актуальность. После оперативного лечения карциномы щитовидной железы, учитывая потенциальное стимулирование рецидивирования 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 веществ, сердечно-сосудистую систему, психологическое состояние пациентов [1, 3, 4, 5]. Выраженный тиреотоксикоз может быть связан с повышенным риском развития остеопороза [6]. Предметом дискуссии остается, оказывает ли субклинический гипертиреоз влияние на скелет. Радикальное удаление щитовидной железы с латеральной шейной лимфодиссекцией может привести к повреждению и нарушению функции паращитовидных желез и развитию гипопаратиреоза, что подчеркивает важность регулярного контроля уровня кальция в сыворотке крови для своевременной корректирующей терапии [1].

Цель: изучить основные показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов, пролеченных по поводу папиллярного рака щитовидной железы.

Задачи:

1. Провести анализ основных показателей тиреоидного статуса у пациентов после хирургического лечения карциномы щитовидной железы.
2. Провести анализ основных показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов после хирургического лечения карциномы щитовидной железы.

Материал и методы. Исследована плазма крови 49 пациентов, пролеченных по поводу папиллярного рака щитовидной железы (ЩЖ), которым была выполнена тотальная тиреоидэктомия, латеральная шейная лимфодиссекция и радиоiodтерапия. 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 (2-20 лет). Отдаленные метастазы у всех обследованных пациентов отсутствовали (M0 по TNM-классификации). Пациентам выполнялось ультразвуковое сканирование шеи для исключения рецидива рака ЩЖ. В контрольную группу были включены практически здоровые пациенты.

Для оценки минерального обмена у пациентов изучали содержание общего кальция, фосфора и активность щелочной фосфатазы в плазме крови.

Определение кальция проводилось спектрофотометрически на основе реакции ионов кальция с Арсеназо III с образованием комплекса фиолетового цвета, который имеет максимум поглощения при 660-700 нм. Количество кальция выражали в ммоль/л.

Определение фосфатов проводилось спектрофотометрически на основе реакции фосфатов с молибдатом аммония и образованием комплекса гетерополикислот, который имеет максимум поглощения при 340-380 нм. Количество выражали в ммоль/л.

Активность щелочной фосфатазы определяли кинетически по изменению скорости преобразования р-нитрофенилфосфата в р-нитрофенол. Активность выражали в Ед/л.

Оценку уровня ТТГ, свободного Т4, тиреоглобулина выполняли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Cobas e 411 с использованием тест-системы Roche Diagnostics (Швейцария). Уровень ТТГ выражали в мМЕ/л, свободного Т4 – в пмоль/л, тиреоглобулина – в нг/мл.

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 группе обследованных пациентов, принимавших LT4 после операционного вмешательства, подавление секреции ТТГ было достигнуто у 76,2 %, из них – суперсупрессия ТТГ имела место у 62 %, супрессия ТТГ – у 15 %. Нормальный уровень ТТГ наблюдался у 20 %.

В зависимости от уровня ТТГ пациентов, прооперированных по поводу папиллярного рака ЩЖ, мы отнесли к следующим группам: 1 группа – с суперсупрессией ТТГ при уровне ТТГ $< 0,1$ мМЕ/л; 2 группа – с супрессией ТТГ при уровне ТТГ 0,1–0,3 мМЕ/л; 3 группа – с нормальным уровнем ТТГ. Возможно, пациентам 3 группы была назначена недостаточно высокая доза левотироксина, либо у них наблюдается резистентность к тиреоидным гормонам.

Средняя доза левотироксина (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 (таблица 1).

Таблица 1. Препараты заместительной терапии у обследованных пациентов

Препараты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
LT4, мкг/сутки	150,0 (132,1-162,5)	175,0 (112,5-175,0)	143,75 (118,75-150,0)
Са-Д3, мг/сутки	1000,0 (1000,0-1500,0)	1333,6 (71,4-2000,0)	1000,0 (500,0-1500,0)
Рокальтрол, мкг/сутки	0,500 (0,500-0,875)	0,500 (0,250-0,500)	0,500 (0,250-0,500)

Уровень свободного тироксина у пациентов 1 и 3 групп был ниже нормы в 5,5 раз и в 11,5 раза соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Пациенты 2 группы имели нормальный уровень Т4 (таблица 2).

У пациентов всех групп уровень тиреоглобулина был значительно ниже нормы (таблица 2), что указывает на отсутствие рецидива заболевания или метастазов.

Таблица 2. Основные показатели тиреоидного статуса у обследованных пациентов

Показатели	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ТТГ, мМЕ/л	1,82 (1,28-2,49)	0,03 (0,02-0,08) *	0,21 (0,14 - 0,24) *	1,64 (0,71-3,07)
Т4, пмоль/л	16,62 (14,75-18,75)	2,96 (1,94-18,74) *	19,80 (2,00- 21,80)	1,45 (0,99-1,53) *
ТГ, нг/мл	27,51 (17,01-35,12)	0,04 (0,04 - 0,08) *	0,68 (0,59-0,78) *	1,250 (0,06-1,70) *

Примечание: * - здесь и далее данные достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$

Тотальная тиреоидэктомия может приводить к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, вследствие недостаточности кальцитонина и паратирина. Недостаток паратирина приводит к снижению содержания кальция и повышению фосфатов в крови, что повышает нервно-мышечную возбудимость, результатом которой являются судороги.

Для предупреждения гипокальциемии обследованные пациенты принимали кальция карбонат $1000 \pm 86,07$ мг/сутки в составе препарата Кальций-Д3 никомед и кальцитриол в дозе $0,59 \pm 0,05$ мкг/сутки (таблица 1). Поскольку усвоение кальция возможно только в присутствии активной формы витамина Д, пациенты принимали дополнительно препарат Рокальтрол (таблица 1).

У пациентов 1 группы с суперсупрессией ТТГ содержание кальция в плазме крови находилось на нижней границе нормы – 2,14 (2,11–2,20) ммоль/л, не смотря на заместительную терапию со среднесуточной дозой карбоната кальция 1055,6 мг/сутки и кальцитриола 0,64 мкг/сутки (таблица 3). У 23,1 % пациентов этой группы уровень кальция в крови был ниже нормы – от 1,64 до 2,07 ммоль/л. Средний уровень фосфора в крови у пациентов с суперсупрессией ТТГ увеличился на 24 % по сравнению с контролем и 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 (таблица 3). Выявлена отрицательная корреляционная связь (коэф. Спирмена = -0,7) между содержанием кальция и фосфора у пациентов с суперсупрессией ТТГ.

Таблица 3. Содержание кальция и фосфора и активность щелочной фосфатазы у обследованных пациентов

Показатели	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Кальций, ммоль/л	2,38 (2,26-2,48)	2,14 (2,11-2,20) *	2,24 (2,22-2,34)	2,22 (2,08-2,41)
Фосфор, ммоль/л	1,24 (1,1-1,31)	1,54 (1,40-1,60) *	1,30 (1,00-1,40)	1,17 (0,99-1,23)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	84,0 (72,5-91,0)	53,0 (43,5-59,0) *	44,0 (43,5-51,9) *	67,5 (55,0-88,0)

У пациентов с суперсупрессией ТТГ выявлено снижение активности щелочной фосфатазы в 1,6 раза ($p < 0,001$) (таблица 3). Уровень щелочной фосфатазы у пациентов с суперсупрессией ТТГ был 53,00 (43,5–59,0) Ед/л (нижняя граница нормы; норма 53–119 Ед/л) (таблица 3). Из них у 46,2 % отмечался уровень щелочной фосфатазы ниже нормы 41,25 (38,0–64,0) Ед/л. В костях щелочная фосфатаза образуется в специальных клетках – остеобластах, которые играют важную роль в формировании и обновлении костной ткани. Этот фермент участвует в реакциях отщепления остатка фосфорной кислоты от органических соединений. Высокие концентрации фосфата связывают ионы кальция с образованием фосфата кальция, который является ядром кристаллов костной ткани. 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 снижение минеральной плотности кости.

У пациентов 2 и 3 групп уровень общего кальция в крови достоверно не изменялся и составил 2,24 (2,22–2,34) ммоль/л и 2,15 (2,07–2,41) ммоль/л соответственно; среднесуточная доза приема кальция карбоната у этой группы пациентов - 1135 мг/сутки.

Содержание фосфатов в крови пациентов 2 и 3 группы также достоверно не изменялось по отношению к контролю. Выявлено значительное, в 1,9 раза, снижение активности щелочной фосфатазы у пациентов 2 группы. У пациентов 3 группы активность этого фермента не изменялась.

Выводы. Пациенты, пролеченные по поводу папиллярного рака щитовидной железы, имеют в зависимости от уровня ТТГ компенсированный, субкомпенсированный или некомпенсированный гипопаратиреоз:

1. У пациентов с суперсупрессией ТТГ снижается содержание кальция, актив-

ность щелочной фосфатазы и увеличивается содержание фосфатов в крови, не смотря на заместительную терапию препаратами кальция и витамина Д₃, что может свидетельствовать о развитии субкомпенсированного или некомпенсированного гипопаратиреоза.

2. У пациентов с супрессией ТТГ уровень кальция в крови не изменяется, однако, увеличивается содержание фосфатов в крови, несмотря на значительное снижение активности щелочной фосфатазы, что также свидетельствует о субкомпенсированном или некомпенсированном гипотиреозе.

3. Пациенты с нормальным уровнем ТТГ имеют компенсированный гипопаратиреоз с нормальным уровнем кальция и фосфатов в крови.

L.V. Zherko

FEATURES OF CALCIUM-PHOSPHORUS METABOLISM IN THE DEPENDING ON THE LEVEL THYROID-STIMULATING HORMONE IN PATIENTS TREATED FOR PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Tutor Ph.D., Associate professor Zh. A. Rutkovskaya

Department of Biological Chemistry,

Belarusian State Medical University, Minsk

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. Ho 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. 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.