

Особенности фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с дифференцированной карциномой щитовидной железы

Жерко Любовь Вячеславовна, студент
Белорусский государственный медицинский университет (г. Минск)

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 папиллярного рака ЩЖ и эффективного лечения: хирургического вмешательства, комбинированной терапии радиоактивным йодом-131, последующей заместительной гормональной терапии левотиroxином (L-T4), препаратами кальция и витамина D3. В связи с этим особую важность приобретают вопросы послеоперационной курации, реабилитации и качества жизни пациентов.

При папиллярном раке щитовидной железы минимальным объемом хирургического вмешательства является тотальная или субтотальная тиреоидэктомия с диссекцией центральной клетчатки шеи. В послеоперационном периоде проводится тиреоидная абляция радиоiodом (I-131) с максимальной стандартной активностью 3700 МБк (100 mCi). Радиоiodтерапия является методом выбора при лечении отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы. Успешность этого лечения зависит от накопления радиоiodа в метастазах. После проведения основных мероприятий по удалению ткани щитовидной железы, начинается важный и длительный период наблюдения за пациентами и их реабилитации.

В различных исследованиях продемонстрирован профилактический эффект супрессии тиреотропного гормона (ТТГ) для исключения рецидивов заболевания [1, 2]. Так как долгосрочная супрессия ТТГ может вызывать побочные эффекты избытка тиреоидных гормонов, Европейский консенсус по наблюдению пациентов с дифференцированным раком ЩЖ рекомендовал проведение ТТГ-супрессивной терапии в группах пациентов высокого риска рецидива рака ЩЖ, учитывая, что до конца не известно насколько подобная долгосрочная терапия безопасна для пациента [1, 2, 3]. Субклинический гипертиреоз, достигаемый терапией левотиroxином (LT4), влияет на обмен веществ, сердечно-сосудистую систему, психологическое состояние пациентов [1–6]. Предметом дискуссии остается, оказывает ли субклинический гипертиреоз влияние на скелет. Есть мнение, что выраженный тиреотоксикоз может быть связан с повышенным риском развития остеопороза.

Кроме того, радикальное удаление ЩЖ с диссекцией клетчатки шеи в большинстве случаев ведет к повреждению паращитовидных желез, нарушению их функции и развитию гипопаратиреоза, что подчеркивает важность регулярного контроля показателей фосфорно-кальцие-

евого обмена для своевременной корректирующей терапии.

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

Задачи: 1. Провести анализ основных показателей тиреоидного статуса и доз L-T4 у пациентов после хирургического лечения высокодифференцированной карциномы щитовидной железы. 2. Провести анализ основных показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов после хирургического лечения карциномы щитовидной железы.

Материалы 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. В контрольную группу были включены практически здоровые пациенты.

В рамках диспансерного наблюдения пациентам для исключения рецидива рака ЩЖ выполнялся динамический ультразвуковой контроль за состоянием послеоперационного поля, клетчатки шеи и регионарных лимфатических узлов.

Для исключения рецидива опухоли пациентам, прооперированным по поводу папиллярного рака щитовидной железы и относящимся к группам высокого риска по рецидиву опухоли, проводилась супрессивная терапия высокими дозами левотиroxина (125–200 мкг/сут). Для группы высокого риска характерны низкодифференцированный морфологический гистотип рака ЩЖ, ограниченное хирургическое вмешательство, размер и распространение и/или прораствание опухоли, отдаленные метастазы — стадия T1–4, N1, M1 (TNM 6) [2, 7].

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

Определение уровня общего 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 общего кальция выражали в ммоль/л. Определение фосфатов проводилось спектрофотометрически на основе реакции фосфатов с молибдатом аммония и образованием комплекса гетерополиоксидов, который имеет максимум поглощения при 340–380 нм. Количество выражали в ммоль/л. Активность щелочной фосфатазы определяли кинетически по изменению ско-

рости преобразования р-нитрофенилфосфата в р-нитрофенол. Активность выражали в Ед/л. Оценку уровня ТТГ выполняли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Cobas e 411 с использованием тест-системы Roche Diagnostics (Швейцария). Уровень ТТГ выражали в мМЕ/л.

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 уровня ТТГ пациентов, прооперированных по поводу папиллярного рака ЩЖ, следует отнести 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. Подавление секреции ТТГ было достигнуто у 76,2%, из них — суперсупрессия ТТГ имела место у 61,9%, супрессия ТТГ — у 14,3%. Нормальный уровень ТТГ наблюдался у 23,8%.

Средняя доза левотироксина (LT4), принимаемого пациентами, составила соответственно: 1 группа — 144,5 (112,5 162,5) мкг/сутки; 2 группа 154,2 (112,5 175,0) мкг/сутки; 3 группа — 129,2 (100,0 150,0) мкг/сутки.

Обследованные пациенты принимали кальция карбонат 1000 (500–2000) мг/сутки в составе препарата Кальций-Д3 никомед и кальцитриол в виде препарата рокалтрол в дозе 0,59 (0,25–1) мкг/сутки.

У пациентов 1 группы с суперсупрессией ТТГ содержание общего кальция в плазме крови достоверно снизилось до 2,14 (2,11–2,20) ммоль/л (в контроле 2,38 (2,26–2,48) ммоль/л, различия достоверны при $p < 0,05$), не смотря на заместительную терапию со среднесуточной дозой карбоната кальция 1055,6 мг/сутки и кальцитриола 0,64 мкг/сутки. У 23,1% пациентов этой группы уровень общего 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.

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. Schlumberger, M. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: A European perspective in clinical practice / M. Schlumberger, F. Pacini, W.M. Wiersinga et al. — European Journal of Endocrinology. — 2004, Vol. 151. — P. 539–548.

У пациентов этой группы выявлено снижение активности щелочной фосфатазы в 1,6 раза ($p < 0,05$). 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 уровня 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 2 и 3 групп содержание общего кальция в крови достоверно не изменялось и составило 2,24 (2,22–2,34) ммоль/л и 2,22 (2,08–2,41) ммоль/л соответственно. Среднесуточная доза принимаемого кальция карбоната у этой группы пациентов была 1135 мг/сутки, кальцитриола — 0,5 (0,25–1) мг.

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: 1. Пациенты, пролеченные по поводу папиллярного рака щитовидной железы, имеют в зависимости от уровня ТТГ компенсированный, субкомпенсированный или некомпенсированный гипопаратиреоз. 2. У пациентов с суперсупрессией ТТГ снижается содержание общего кальция и увеличивается содержание фосфатов в крови, что может свидетельствовать о развитии субкомпенсированного или некомпенсированного гипопаратиреоза, не смотря на заместительную терапию препаратами кальция и витамина Д3. 3. 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 гипопаратиреозе. 4. Пациенты с нормальным уровнем ТТГ имеют компенсированный гипопаратиреоз с нормальным уровнем кальция и фосфатов в крови.