

С.М. Черенько, Г.В. Бандура

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D НА ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ПАРАТГОРМОНУ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГКИМ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

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

ВСТУП

Залежно від країни дослідження, у 25–60% хворих, успішно прооперованих з приводу первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ), протягом перших 1–18 місяців спостерігається підвищення рівня паратгормону (ПТГ) на тлі нормального або зниженого рівня кальцію у сироватці крові [1]. Механізми виникнення такого явища та його прогностичне значення залишаються дискусійними.

Питання підвищеного рівня ПТГ після видалення аденоми прищитоподібної залози почали досліджувати понад 20 років тому, але воно й досі привертає увагу лікарів. Останнього десятиліття дедалі більше уваги приділяється ролі вітаміну D перед і після операції у хворих із ПГПТ. Дефіцит вітаміну D є частою супутньою проблемою у таких пацієнтів, надто у країнах, що розвиваються.

Встановлено кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем ПТГ у поопераційний період і тяжкістю ПГПТ, ураженням кісток, віком хворих [2, 3].

Деякі автори пояснюють підвищення вмісту ПТГ у крові проявом синдрому «голодних кісток» і довгостроковою ремінералізацією скелета, що вимагає надмірного надходження в організм кальцію. Такий стан зазвичай виникає після видалення великих пухлин прищитоподібної залози та переважно за тяжкого перебігу гіперпаратиреозу. Основною клінічною ознакою є низький рівень кальцію у сироватці, а гіпокальціємія може тривати від 6 до 9 місяців залежно від тяжкості ПГПТ.

Низький рівень вітаміну D є чинником ризику розвитку синдрому «голодних кісток», і у багатьох дослідженнях було рекомендовано нормалізувати рівень вітаміну D, хоча вірогідних даних, що це сприятиме запобіганню або зменшенню вираженості згаданих явищ, отримано не було [2, 3, 4].

Передопераційна корекція дефіциту вітаміну D може знизити рівень ПТГ і ремінералізацію кісткової тканини без загострення гіперкальціємії [4, 5, 6].

Водночас чіткі рекомендації щодо терміну вживання та доз і препаратів вітаміну D для корегування рівня ПТГ наразі відсутні, хоча є інформація про позитивний вплив такої терапії [7].

В оперованих хворих із легким ПГПТ (без суттєвого ураження органів-мішеней) роль вітаміну D у підвищенні рівня паратгормону перед і після операції прицільно не вивчалася. Патогенез такого стану залишається нерозкритим, адже суттєвих змін у кістках, нирках, травному тракті зазвичай знайти не вдається.

Слід пам'ятати також, що тривале підвищення рівня ПТГ має розглядатись і як підозра на рецидив ПГПТ, що може траплятись у 5–6% таких пацієнтів.

Отже, дослідження феномену помірної підвищення ПТГ після видалення солітарної аденоми прищитоподібної залози у хворих із легким ПГПТ стало предметом проведеного та описаного нижче клінічного дослідження.

Мета дослідження – визначення впливу дефіциту вітаміну D на динаміку рівня паратгормону після успішного хірургічного лікування хворих із м'яким первинним гіперпаратиреозом за допомогою ретроспективних і проспективних клінічних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Загалом проаналізували поопераційні лабораторні дані 169 хворих із легким ПГПТ (без суттєвого ураження органів-мішеней), спричиненим солітарною аденомою, за період 2010–2012 рр. (69,8% усіх наших пацієнтів із ПГПТ за даний період). Усім хворим було проведено хірургічне лікування – видалення солітарної аденоми прищитоподібної залози. Паратиреоїдектомію виконували звичайним або мінімально інвазійним методом. В усіх випадках аденому прищитоподібної залози підтверджено експрес-гістологічним і остаточним гістологічним дослідженням.

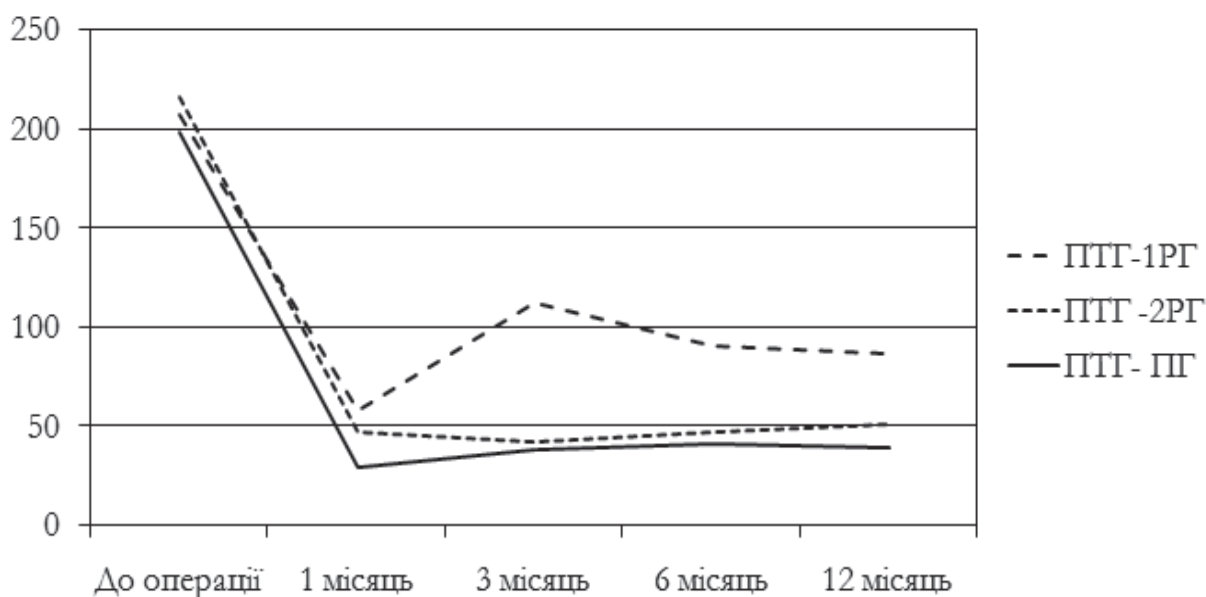


Рис. Динаміка вмісту паратгормону у хворих з легким первинним гіперпаратиреозом після хірургічного лікування залежно від рівня вітаміну D.

В усіх хворих, крім рівнів ПТГ, іонізованого та загального кальцію, кальцію добової сечі, сечовини та креатиніну, визначали рівень 25(OH) вітаміну D (total). Визначення рівня іонізованого кальцію в сироватці крові проводили іоноселективним методом на апараті Easylite Calcium (США) з використанням референтного електрода для кальцію іонізованого. Визначення рівня паратгормону проводили імуноферментним методом на аналізаторі STAT FAX 303 PLUS, Awareness technology, inc. (США) з точністю виміру $\pm 1\%$ (норма визначення інтактного 1–84 ПТГ становить 15–65 пг/мл). Визначення рівня 25(OH) вітаміну D (total) проводили спектрометричним методом на апараті Cobas e411 з використанням реагентів ELITECH diagnostics (Франція).

Недостатність вітаміну D реєстрували, якщо рівень в крові 25(OH)-D був меншим від 30 нг/мл (у групі з дефіцитом вітаміну D середній його рівень складав 13,3 нг/мл, у групі з нормальним рівнем вітаміну D – 38,9 нг/мл).

Рівень ПТГ знижувався до субнормального або нормального діапазону в усіх хворих у першу добу по операції, що підтверджувало радикальність операції та вилікування. Рівень іонізованого кальцію після операції був нормальним (1,05–1,3 ммоль/л) або субнормальним в усіх випадках.

Подальше спостереження включало моніторинг ПТГ, іонізованого кальцію та рівня вітаміну D – через 1, 3, 6 і 12 місяців після паратиреоїдектомії.

Залежно від медикаментозної корекції рівня вітаміну D хворих розподілили на дві групи:

ретроспективну (РГ) – 113 хворих, оперованих у 2010–2011 рр., яким не проводили корекцію рівня вітаміну D, та проспективну (ПГ) – 56 пацієнтів (вік $54,2 \pm 4,9$ року) з ПГПТ і дефіцитом вітаміну D, яких лікували препаратами вітаміну D за 2–3 місяці перед і протягом 6 місяців після операції (впродовж 2012 р.).

У свою чергу, ретроспективну групу залежно від рівня вітаміну D розподілили на дві підгрупи: перша підгрупа (1-РГ) складалася з 87 (76,9%) хворих із дефіцитом вітаміну D (вік $53,7 \pm 4,3$ року), друга підгрупа (2-РГ) включала 26 (23,1%) хворих без дефіциту вітаміну D (вік $51,9 \pm 5,2$ року).

До дослідження не включали хворих із тяжким ПГПТ (73 пацієнти), у яких прогнозувався розвиток у поопераційний період синдрому «голодних кісток». Стан кісткової системи визначали за допомогою DEXA та рентгенографії. Також не включали пацієнтів із персистуючим ПГПТ (4 випадки) та хворих із нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/год), у яких підвищення рівня ПТГ має інший патогенез.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В усіх випадках після операції спостерігали нормалізацію рівнів ПТГ і кальцію протягом перших 1–2 днів. Рівень ПТГ підвищився через 1–6 тижнів після операції та залишався підвищеним протягом 3–12 місяців після операції у 73 (83,9%) хворих ретроспективної групи з дефіцитом вітаміну D (1-РГ) і у 4 (15,3%) хворих ретроспективної

групи без дефіциту вітаміну D (2-РГ), що вірогідно різняться ($p < 0,05$).

Лікування дефіциту вітаміну D пероральними формами холекальциферолу по 2–3 краплі на добу (1000–1500 МО вітаміну D на добу) з препаратами кальцію (кальцію глюконат 1000 мг/добу) було ефективним і нормалізувало рівень ПТГ у поопераційний період у 82 (94,3%) хворих 1-РГ та 19 (73,1%) хворих 2-РГ (рис.). Лікування розпочинали через 3–5 місяців по операції, коли було вперше виявлено підвищений рівень ПТГ і зберігалися симптоми гіпокальціємії.

Симптоматична гіпокальціємія мала місце у 55 (63,2%) хворих 1-РГ і в 11 (42,3%) пацієнтів 2-РГ.

Досліджувані показники у проспективній групі (ПГ) значно відрізнялися від таких у пацієнтів ретроспективної групи. Усім хворим (56 осіб) з м'яким перебігом ПГПТ і дефіцитом вітаміну D проводили терапію препаратами вітаміну D (холекальциферол) по 2–3 краплі на добу (1000–1500 МО вітаміну D на добу), починаючи за 2–3 місяці до операції та протягом 6 місяців після неї.

Через 1 місяць по операції підвищений рівень ПТГ спостерігали лише у 8 (14,3%) хворих проспективної групи. Помірна гіперпаратиринемія утримувалася протягом перших 3–5 місяців по операції. Симптоматична гіпокальціємія мала місце лише у 13 (23,2%) хворих, що суттєво менше, ніж в обох ретроспективних групах ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що в патогенезі тривалого помірного підвищення ПТГ після радикальної операції з приводу м'якого ПГПТ провідну роль відіграє дефіцит вітаміну D.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із ПГПТ, насамперед за його м'якого перебігу, корекція дефіциту вітаміну D холекальциферолом, розпочата за 2–3 місяці перед операцією, дозволяє не лише диференціювати первинний і вторинний гіперпаратиреоз, а й прискорити реабілітацію хворих після операції, а також запобігти тривалому підвищенню ПТГ у поопераційний період у більшості пацієнтів.
2. Правильна оцінка рівнів ПТГ і кальцію у сироватці з урахуванням рівня вітаміну D дає можливість більш коректно проводити спостереження та лікування, а також раніше запідозрити рецидив захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Denizot A., Pucini M., Chagnaud C., Botti G., Henry J.F. Normocalcemia with elevated parathyroid hormone

levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism // American Journal of Surgery – 2001. – Vol. 182, № 1. – P. 15–19.

2. Brasier A.R., Nussbaum S.R. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery // American Journal of Medicine. – 1988. – 84. – P. 654–660.
3. Graal M.B., Wolffenbuttel B.H. Consequences of long-term hyperparathyroidism // Netherlands Journal of Medicine – 1998. – Vol. 53. – P. 37–42.
4. Grey A., Lucas J., Horne A., Gamble G., Davidson J.S., Reid I.R. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol. 90. – P. 2122–2126.
5. Bollerslev J., Marcocci C., Sosa M., Nordenstrom J., Bouillon R., Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism // European Journal of Endocrinology – 2011. – Vol. 165. – P. 851–864.
6. Rolighed L., Bollerslev J., Mosekilde L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism // Current Drug Safety. – 2011. – 6. – P. 100–107.
7. Beyer T.D., Solorzano C.C., Starr F., Nilubol N., Prinz R.A. Parathyroidectomy outcomes according to operative approach // American Journal of Surgery. – 2007. – Vol. 193. № 3. – P. 368–373.

РЕЗЮМЕ

Вплив дефіциту вітаміну D на підвищення рівня паратгормону після хірургічного лікування первинного гіперпаратиреозу у пацієнтів з легким перебігом захворювання

С.М. Черенько, Г.В. Бандура

Мета роботи – визначити вплив дефіциту вітаміну D на динаміку рівня паратгормону (ПТГ) після успішного хірургічного лікування хворих із м'яким первинним гіперпаратиреозом (ПГПТ).

Матеріали та методи. Проаналізовано поопераційні лабораторні дані 169 хворих із легким ПГПТ за період 2010–2012 рр. Вивчали рівні ПТГ, іонізованого кальцію та вітаміну D через 1, 3, 6 і 12 місяців після паратиреоїдектомії. Залежно від медикаментозної корекції рівня вітаміну D, яка проводилася препаратами вітаміну D (холекальциферол), хворих розподілили на дві групи: першу – ретроспективну (113 хворих, оперованих у 2010–2011 рр., яким не проводили корекцію рівня вітаміну D), серед них із дефіцитом вітаміну D 87 (76,9%) і без дефіциту 26 (23,1%); другу – проспективну (56 хворих із супутнім дефіцитом вітаміну D, оперованих протягом 2012 р.), яких лікували препаратами вітаміну D за 2–3 місяці перед і протягом 6 місяців після неї.

Результати та обговорення. В усіх випадках після операції спостерігали нормалізацію ПТГ і кальцію протягом перших 1–2 днів. Рівень ПТГ підвищився через 1–6 тижнів після операції та залишався підвищеним протягом 3–12 місяців після неї у 73 (83,9%) хворих ретроспективної групи з дефіцитом вітаміну D та у 4 (15,3%) хворих ретроспективної групи без дефіциту вітаміну D. Лікування дефіциту вітаміну D пероральними формами холекальциферолу з препаратами кальцію було ефективним і нормалізувало рівень ПТГ у поопераційний період у 82 (94,3%) і 19 (73,1%) хворих відповідно. Симптоматичну гіпокальціємію спостерігали у 55 (63,2%) хворих ретроспективної групи з дефіцитом вітаміну D та в 11 (42,3%) пацієнтів без дефіциту вітаміну D. Усім хворим проспективної групи (56 осіб) з м'яким перебігом ПГПТ і дефіцитом вітаміну D проводили терапію препаратами вітаміну D (холекальциферол за 2–3 місяці перед операцією та протягом 6 місяців після операції). Через 1 місяць по операції підвищеним рівень ПТГ був лише у 8 (14,3%) хворих. Помірна гіперпаратиринемія утримувалася протягом перших 3–5 місяців по операції. Симптоматична гіпокальціємія мала місце лише у 13 (23,2%) хворих, що суттєво менше, ніж в обох ретроспективних групах ($p < 0,05$).

Висновки. У пацієнтів із ПГПТ завчасна корекція дефіциту вітаміну D дозволяє не лише диференціювати первинний і вторинний гіперпаратиреоз, а й запобігти тривалому підвищенню рівня ПТГ у поопераційний період у більшості пацієнтів.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз, хірургічне лікування, поопераційне підвищення рівня паратгормону, вітамін D.

РЕЗЮМЕ

Влияние дефицита витамина D на повышение уровня паратгормона после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза у пациентов с легким течением заболевания

С.М. Черенько, Г.В. Бандура

Цель работы – определить влияние дефицита витамина D на динамику уровня паратгормона (ПТГ) после успешного хирургического лечения больных с мягким первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ).

Материалы и методы. Проанализированы послеоперационные лабораторные данные 169 больных с легким ПГПТ за период 2010–2012 гг. Изучали уровни ПТГ, ионизированного кальция и витамина D через 1, 3, 6 и 12 месяцев после парати-

реоидэктомии. В зависимости от медикаментозной коррекции уровня витамина D, которую проводили препаратами витамина D (холекальциферол), больных разделили на две группы: первая – ретроспективная (113 больных, оперированных в 2010–2011 гг., которым не проводилась коррекция уровня витамина D), среди них с дефицитом витамина D 87 (76,9%) и без дефицита 26 (23,1%) и вторая – проспективная (56 больных с сопутствующим дефицитом витамина D, оперированных в течение 2012 г.), которых лечили препаратами витамина D за 2–3 месяца до и в течение 6 месяцев после операции.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях после операции наблюдали нормализацию ПТГ и кальция в течение первых 1–2 дней. Уровень ПТГ повысился через 1–6 недель после операции и оставался повышенным в течение 3–12 месяцев после операции у 73 (83,9%) больных ретроспективной группы с дефицитом витамина D и у 4 (15,3%) больных ретроспективной группы без дефицита витамина D. Лечение дефицита витамина D пероральными формами холекальциферола с препаратами кальция было эффективным и нормализовало уровень ПТГ в послеоперационный период у 82 (94,3%) и 19 (73%) больных соответственно. Симптоматическую гипокальциемию наблюдали у 55 (63,2%) больных ретроспективной группы с дефицитом витамина D и у 11 (42,3%) пациентов без дефицита витамина D. Всем больным проспективной группы (56 человек) с мягким течением ПГПТ и дефицитом витамина D проводили терапию препаратами витамина D (холекальциферол) за 2–3 месяца до операции и в течение 6 месяцев после нее. Через 1 месяц после операции повышенный уровень ПТГ наблюдался только у 8 (14,3%) больных. Умеренная гиперпаратиринемия удерживалась в течение первых 3–5 месяцев после операции. Симптоматическая гипокальциемия наблюдалась только у 13 (23,2%) больных, что существенно меньше, чем в обеих ретроспективных группах ($p < 0,05$).

Выводы. У пациентов с ПГПТ заблаговременная коррекция дефицита витамина D позволяет не только дифференцировать первичный и вторичный гиперпаратиреоз, но и предотвратить длительное повышение уровня ПТГ в послеоперационный период у большинства пациентов.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, хирургическое лечение, послеоперационное повышение уровня паратгормона, витамин D.

SUMMARY

Influence of vitamin D deficiency on the elevated level of parathyroid hormone after surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with mild disease**S. Cherenko, G. Bandura**

Purpose – to determine the effect of vitamin D deficiency on the dynamics of parathyroid hormone (PTH) concentration after successful surgical treatment of patients with mild primary hyperparathyroidism (PHPT).

Materials and methods. Postoperative laboratory data were analyzed in 169 patients with mild PHPT (without substantial damage to target organs), operated within 2010–2012. Serum levels of PTH, ionized calcium and vitamin D were analyzed in 1, 3, 6, 12 months after parathyroidectomy. Depending on the correction of vitamin D deficiency, which was held by cholecalciferol, patients were divided into 2 groups: 1st – retrospective (113 patients, operated in 2010–2011 without correction of vitamin D), including subgroup with vitamin D deficiency (87 persons; 77%) and those without vitamin D deficiency (26 persons; 33%); 2nd group – prospective (56 patients with PHPT and deficiency of vitamin D, operated during 2012), which were treated with vitamin D, starting 2–3 months before and 6 months after surgery.

Results and discussion. In all cases, after the surgery, we observed normalization of PTH and calcium within the first 1–2 days. The level of PTH

increased after 1–6 weeks after surgery and remained elevated for 3–12 months after surgery 73 (83.9%) patients with a retrospective of vitamin D deficiency and 4 (15.3%) patients without retrospective of deficiency of vitamin D. Treatment of vitamin D deficiency in 1st group with cholecalciferol and calcium was effective for PTH normalization in the postoperative period in 82 (94.3%) patients and 19 (73%) respectively. Symptomatic hypocalcemia was observed in 55 (63.2%) patients with vitamin D deficiency and in 11 (42.3%) patients without deficiency of vitamin D. All patients of prospective group (56 people) with mild PHPT and vitamin D deficiency cholecalciferol starting 2–3 months before surgery and till 6 months after surgery. After 1 month after surgery elevated levels of PTH was observed only in 8 (14.3%) patients. Symptomatic hypocalcemia was observed only in 13 (23.2%) patients, that is significantly less than among both retrospective groups ($p < 0.05$).

Conclusions. In patients with PHPT correction of vitamin D deficiency with cholecalciferol, starting 2–3 months before surgery can not only differentiate primary and secondary hyperparathyroidism, but also contribute to more rapid rehabilitation of patients after surgery and avoid prolonged increase of PTH in the postoperative period in most patients.

Key words: primary hyperparathyroidism, surgery, postoperative increase of parathyroid hormone, vitamin D.

Дата надходження до редакції 09.01.2015 р.