

С.М. Черенько, Г.В. Бандура

## ВПЛИВ БРАКУ ВІТАМІНУ D НА ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА РАНЬОГО ПООПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ

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

### ВСТУП

Секреція паратгормону (ПГ) прищитоподібними залозами (ПЩЗ) регулюється безпосередньо сироватковою концентрацією іонізованого кальцію. Дію ПГ спрямовано на збільшення концентрації кальцію у позаклітинній рідині через стимуляцію виходу кальцію та фосфатів із кісткового матриксу, прискорення реабсорбції кальцію в нирках і збільшення нирками продукції метаболіту вітаміну D<sub>3</sub> – 1,25-дигідроксихолекальциферолу (кальцитріолу), який забезпечує всмоктування кальцію в кишечнику. Тому гіперпродукція ПГ призводить до підвищення рівня кальцію в крові [1, 4, 6].

Якщо дана послідовність реакцій відбуватиметься на тлі дефіциту вітаміну D і зниження всмоктування кальцію в кишечнику, наслідком цього буде недостатній рівень кальцію в плазмі крові та компенсаторна гіперпродукція ПГ. Така картина спостерігається у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), у яких не відбувається утворення кальцитріолу внаслідок зниження синтезу активуючого ферменту α-1-гідроксилази, що є елементом патогенезу вторинного гіперпаратиреозу за ХХН [1, 7].

Клінічна оцінка ситуації у пацієнтів без ХХН або інших істотних причин для недостатнього всмоктування кальцію (целякія, операції на кишечнику, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози тощо), у яких виявляється підвищення рівня ПГ у крові, нормальний рівень сироваткового кальцію та відсутність візуалізації збільшеної прищитоподібної залози, є серйозною проблемою. Дане поєднання симптомів можливо як для нормокальціємічного варіанта первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ), так і для гіповітамінозу D, а також інших більш рідкісних станів [5].

Для диференційної діагностики між нормокальціємічним варіантом ПГПТ і вторинним гіперпаратиреозом, які виникли внаслідок гіповітамінозу D, можливо проведення проби з призна-

ченням вітаміну D або його активних метаболітів, таких як альфа-кальцидол, що у хворих із ПГПТ призводить до виникнення легкої гіперкальціємії із незмінно підвищеним рівнем ПГ, а у пацієнтів з ізольованим гіповітамінозом D – до відновлення нормального рівня ПГ із нормальним або верхньонормальним рівнем кальцію в крові [3, 7].

Дані міркування сприяли впровадженню в клінічну практику визначення рівня вітаміну D на додаток до стандартної схеми обстеження хворих із підозрою на ПГПТ. В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України визначення рівня вітаміну D (25-ОН) «total» введено у протокол передгоспітального обстеження пацієнтів із підозрою на ПГПТ з 2012 року. За даний період виконано 216 досліджень, у тому числі у 24 пацієнтів, прооперованих із приводу ПГПТ. У деяких пацієнтів дослідження рівня вітаміну D не могло бути виконано з економічних причин.

Мета роботи – визначення впливу дефіциту вітаміну D на клінічний перебіг захворювання і раннього поопераційного періоду у пацієнтів із ПГПТ.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Пацієнтам із помірним підвищенням рівня ПГ у крові (до 150 пг/мл, норма 15-65 пг/мл) і нормальним або субнормальним рівнем іонізованого кальцію на передгоспітальному етапі додатково визначали рівень вітаміну D, а також рівні сечовини та креатиніну у сироватці крові для виключення порушення функції нирок. Пацієнтам цієї групи призначали альфа-кальцидол у дозі 1-2 мкг/добу терміном на 2 місяці з подальшим контролем рівнів ПГ та іонізованого кальцію у сироватці крові. За результатами наших спостережень, у пацієнтів із вихідною недостатністю вітаміну D без порушення функції нирок після курсу терапії альфа-кальцидом рівень ПГ у крові значно знижувався, а рівень іонізованого кальцію залишався в межах нормаль-

них значень (1,05-1,3 ммоль/л). Даний стан розцінювали як вторинний гіперпаратиреоз, і стратегія ведення цих пацієнтів полягала в динамічному спостереженні з продовженням терапії препаратами вітаміну D.

У пацієнтів із вихідним ПГПТ курс терапії альфа-кальцидолом привів до підвищення рівня іонізованого кальцію у крові, а рівень ПГ залишався близьким до вихідного, і лікувальна тактика полягала в детальнішому лабораторному обстеженні пацієнта із проведенням візуалізаційних тестів і подальшим хірургічним лікуванням. Останнє передбачало ревізію всіх ПЩЗ із видаленням патологічно зміненої залози (залоз) [2]. Саме цю групу пацієнтів обстежували більш детально.

Пацієнтів розподілили на 2 групи: 1-у групу склали 24 особи, прооперовані з приводу ПГПТ, віком від 18 до 49 років, без порушення функції нирок і з вихідною недостатністю вітаміну D (середня концентрація  $11 \pm 5$  нг/мл; розмах 3-27 нг/мл; норма 30-100 нг/мл). Усього обстежено 27 пацієнтів, з яких лише у трьох (11,1%) рівень вітаміну D був біля нижньої межі норми (32-37 нг/мл). У 17 пацієнтів (70,8%) першої групи проводили курс терапії альфа-кальцидолом за 1 місяць перед оперативним лікуванням, у решти – за 1-4 дні перед операцією.

Другу групу склали 57 пацієнтів, прооперованих із приводу ПГПТ, віком від 19 до 54 років, без порушення функції нирок і невідомим рівнем вітаміну D перед операцією. Курсу терапії альфа-кальцидолом перед хірургічним лікуванням у цих пацієнтів не проводилося. У поопераційний період усім пацієнтам призначали препарати кальцію в дозі 1000-2000 мг/добу в комбінації з альфа-кальцидолом 1 мкг/добу, а також внутрішньовенне введення 30-40 мл розчину хлористого кальцію 10% або 80-100 мл 10% розчину кальцію глюконату за умов зниження рівня кальцію нижче від норми та недостатньої клінічної ефективності таблетованих форм кальцію.

Статистичну обробку результатів проводили на даному етапі лише для окремих показників із використанням критерію Фішера-Стьюдента у зв'язку з недостатністю вибірки 1-ї групи, хоча певні тенденції було простежено.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Основними показниками радикальності оперативного лікування пацієнтів із ПГПТ є падіння рівня ПГ та іонізованого кальцію у перші години або добу по операції порівняно з передопераційними значеннями. У переважній більшості пацієнтів рівень

ПГ опускався нижче від 10-15 пг/мл, що розцінювалося як позитивний результат. І в першій, і в другій групі прооперованих пацієнтів ця динаміка ПГ була присутня (95,8% і 96,4% відповідно).

Щодо іонізованого кальцію зареєстровано суттєві відмінності в динаміці зменшення його рівня у поопераційний період у пацієнтів досліджуваних груп. Слід зазначити, що зниження рівня іонізованого кальцію з розвитком клінічної картини гіпокальціємії аж до судомного синдрому було очікуваним і раніше розцінювалося нами як позитивний результат радикального оперативного лікування. Пороте ці симптоми істотно погіршували якість життя пацієнтів у ранній поопераційний період і затримували реабілітацію хворих.

Серед пацієнтів другої групи, яким не визначали рівень вітаміну D і не призначали курс превентивної терапії альфа-кальцидолом, після операції у 87,7% випадків відбулося значне зниження рівня іонізованого кальцію з розвитком клінічної картини гіпокальціємії на тлі терапії таблетованими препаратами кальцію. У пацієнтів цієї групи тривалість курсу внутрішньовенних інфузій розчинів кальцію становила 3-12 днів по операції (у середньому 5,7 доби).

У пацієнтів, у яких було зафіксовано вихідну недостатність вітаміну D і яким проводили лікування альфа-кальцидолом перед операцією, відзначено більш «гладкий» перебіг поопераційного періоду. Рівень іонізованого кальцію зрідка знижувався нижче від 1,05 ммоль/л, а клінічну картину гіпокальціємії (парестезії) відзначено лише у 15,8% випадків ( $p < 0,05$ ). Судомний синдромом не розвинувся у жодного пацієнта. Гіпокальціємію за відносно короткий період (2-6 доби) було купіровано збільшенням дозування таблетованих форм кальцію. Зокрема, збільшували дозу альфа-кальцидолу до 2-3 мкг/добу, причому внутрішньовенні інфузії препаратів кальцію застосовували лише у 12,3% випадків.

Деякі пацієнти, які перенесли судомний синдром і відрізнялися підвищеною емоційною лабільністю, наполягали на продовженні лікування у стаціонарі у зв'язку з боязню розвитку чергового нападу судом, чого не відбувалося у пацієнтів, яким було проведено курс терапії альфа-кальцидолом перед операцією, тобто у тих пацієнтів, у яких рівень вітаміну D було нормалізовано шляхом націленої замісної терапії. Результатом стала швидша реабілітація хворих, чіткіший контроль динаміки іонізованого кальцію у поопераційний період і зменшення часу перебування пацієнтів у стаціонарі.

## ВИСНОВКИ

1. Введення у стандартну схему обстеження пацієнтів із підозрою на ПГПТ визначення рівня вітаміну D на передгоспітальному етапі дає можливість уникнути даремних операцій у хворих із легким вторинним гіперпаратиреозом на тлі недостатності вітаміну D.
2. Інформація про наявність браку вітаміну D дає можливість чіткіше контролювати та патогенетично виправдано впливати на динаміку рівня іонізованого кальцію у крові у поопераційний період.
3. У пацієнтів зі встановленим діагнозом ПГПТ, яким проводилася передопераційна терапія альфа-кальцидолом, поопераційний період перебігає без вираженої клінічної картини гіпокальціємії та судомного синдрому, що значно прискорює реабілітацію хворих і має чимале значення для хворих із лабільною психікою. Це приводить також до скорочення перебування хворого у стаціонарі через відсутність побоювань розвитку вираженої гіпокальціємії за межами лікувального закладу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения: монография. – Киев, 2011. – 148 с.
2. Хирургическая эндокринология: Руководство / Под ред. Калинина А.П. СПб.: Питер, 2004. – 960 с.
3. Дедов И.И., Рожинская Л.Я. и соавт. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 1. – С. 13-18.
4. Heaney R.P. Vitamin D Endocrine Physiology // J. Bone and Mineral Res. – 2007. Vol. 22 (Suppl. 2). – P. 23-28.
5. Bikle D.D. Vitamin D Insufficiency / Deficiency in Gastrointestinal Disorders // J. Bone and Mineral Res. – 2007. – Vol. 22 (Suppl. 2). – P. 34-37.
6. Souberbielle J.C., Bienaimé F., Cavalier E., Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT) // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2012. – Vol. 73, № 3. – P. 165-169.
7. Silverberg S.J. Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism // J. Bone and Mineral Res. – 2007. – Vol. 22 (Suppl. 2). – P. 100-104.

## РЕЗЮМЕ

**Влияние дефицита витамина D на течение заболевания и раннего послеоперационного периода у больных первичным гиперпаратиреозом**

**С.М. Черенько, Г.В. Бандура**

Рассмотрена целесообразность и клиническое значение определения витамина D на догоспитальном этапе у пациентов с подозрением на первичный гиперпаратиреоз. Определение витамина D позволило избежать ненужных операций у пациентов с легким вторичным гиперпаратиреозом на фоне недостаточности витамина D. Информация о наличии недостаточности/дефицита витамина D позволила в послеоперационный период четче контролировать и патогенетически оправданно влиять на динамику уровня ионизированного кальция. Зарегистрированы существенные различия в динамике снижения уровня кальция в послеоперационный период у пациентов с известным уровнем витамина D, что положительно повлияло на реабилитацию этих больных и сократило время пребывания больных в стационаре.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, хирургическое лечение, витамин D, реабилитация.

## SUMMARY

**Effect of vitamin D deficiency on the clinical course of the disease and the early postoperative period in patients with primary hyperparathyroidism**

**S. Cherenko, G. Bandura**

By examining two groups of patients considered the feasibility and practical value of determining the level of serum vitamin D in patients with suspected primary hyperparathyroidism. Determination of vitamin D allows the avoidance of needless surgery in patients with mild secondary hyperparathyroidism in patients with vitamin D deficiency. Information about the existing deficiency of vitamin D allows more precise control and relevant affect the dynamics of ionized calcium in the postoperative period. Have been reported significant differences in the dynamics of serum calcium reduction in the postoperative period in patients with known levels of vitamin D, which has a positive impact on the rehabilitation of these patients in the postoperative period and reduced the length of hospital stay.

**Key words:** primary hyperparathyroidism, surgery, vitamin D deficiency, rehabilitation.

Дата надходження до редакції 10.08.2014 р.