

ПРЕДИКТОРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ И МЕТОДЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.С. Кузнецов, О.В. Симакина, И.В. Ким

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Н.С. Кузнецов — профессор, доктор мед. наук, заведующий хирургическим отделением ФГБУ Эндокринологический научный центр; О.В. Симакина — аспирант хирургического отделения ФГБУ Эндокринологический научный центр; И.В. Ким — канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ Эндокринологический научный центр.

Predictors of postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy and methods of treatment

N.S. Kuznetsov, O.V. Simakina, I.V. Kim

Federal Endocrinological Research Center, Moscow

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) среди всей патологии эндокринной системы занимают второе место после сахарного диабета, поражая в некоторых регионах более четверти населения. С ростом заболеваемости различными формами патологии ЩЖ растет число операций, в том числе и в непрофильных стационарах, что ведет к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Одним из специфических осложнений операций на ЩЖ является гипопаратиреоз [6].

Гипопаратиреоз — недостаточность функции околощитовидных желез (ОЩЖ), характеризуется снижением уровня паратгормона (ПТГ) в крови с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии. Наиболее частой причиной гипопаратиреоза является удаление или нарушение кровоснабжения ОЩЖ во время операций на ЩЖ [71, 80].

Хроническая недостаточность ОЩЖ является одной из важнейших проблем клинической эндокринологии [33]. Снижение уровня кальция в крови у больных, оперированных по поводу заболеваний ЩЖ, нередко обусловлено повреждением или удалением ОЩЖ в ходе хирургического вмешательства, а также кровоизлиянием в них или развитием фиброзных процессов в месте операции в отдаленные сроки [3, 22]. Низкий уровень кальция до операции, невозможность визуализировать ОЩЖ во время операции, а также аутоотрансплантация ОЩЖ ассоциированы с высоким риском развития гипопаратиреоза после тиреоидэктомии. Кроме того, обширное хирургическое вмешательство и технические трудно-

сти, такие как выраженная васкуляризация зоба (в том числе в случае болезни Грейвса — БГ) или необходимость билатерального лигирования нижней щитовидной артерии во время тиреоидэктомии, повышают риск возникновения послеоперационного гипопаратиреоза [51]. Методические подходы и арсенал терапевтических средств далеко не всегда способны обеспечить поддержание стабильного гомеостаза у больных с гипопаратиреозом, а также вызывают ряд побочных эффектов и осложнений (полиорганный кальциноз, катаракта, тетания, заболевания желудочно-кишечного тракта) [9, 11, 15, 16].

Транзиторный и стойкий гипопаратиреоз может приводить к возникновению различных осложнений у пациентов после тиреоидэктомии. Технически хорошо выполненная операция может предотвратить повреждение ОЩЖ [29]. Подход к лечению послеоперационного гипопаратиреоза основывается на выявлении пациентов из группы высокого риска еще на дооперационном этапе. Необходимо планирование операции в соответствии с этим риском с использованием таких технологий, как аутоотрансплантация и криоконсервация ОЩЖ для предотвращения, а в дальнейшем и лечения гипопаратиреоза. Выявление ранних предикторов гипопаратиреоза позволяет осуществить правильный подход к лечению, а также продолженное амбулаторное наблюдение больного со стойким гипопаратиреозом. Такой подход позволяет предотвратить заболевания, связанные с гипопаратиреозом, и осложнения, ассоциированные с длительной терапией [5, 51].

Для корреспонденции: Ким Илья Викторович — 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ. Тел. 8-916-122-95-87. E-mail: ilyakim@yandex.ru

Эпидемиология послеоперационного гипопаратиреоза

Если временное снижение функции ОЩЖ чаще развивается после операции по поводу БГ, то стойкий гипопаратиреоз чаще является осложнением тотальной тиреоидэктомии, проведенной по поводу рака ЩЖ. С другой стороны, отмечено, что независимо от нозологии если во время операции лигировано много сосудов, то частота и степень выраженности гипопаратиреоза увеличиваются [67]. При содержании общего кальция в сыворотке крови 2–2,2 ммоль/л гипокальциемия протекает бессимптомно, при более низких значениях этого показателя возникает клиническая картина в виде повышения нервно-мышечной возбудимости [1].

Частота возникновения послеоперационного гипопаратиреоза весьма отличается в различных центрах, а также в зависимости от проводимой операции и опыта хирурга. В медицинских центрах, специализирующихся в эндокринной хирургии, выявляют от 1 до 7,5% случаев стойкого гипопаратиреоза после тиреоидэктомии [67, 93, 101]. В то же время, по оценкам разных авторов, риск развития гипопаратиреоза после операции на ЩЖ составляет от 5 до 10% [82, 28, 98].

Очень важно отметить, что далеко не все авторы, изучавшие послеоперационный гипопаратиреоз, четко дифференцируют транзиторный и стойкий гипопаратиреоз, т. е. по сути не всегда до конца отслеживают катамнез гипопаратиреоза, развившегося в ближайшие сроки после операции. Транзиторный гипопаратиреоз встречается существенно чаще: по разным данным, в 0,9–68% случаев [39, 88]. В исследовании L.P. Bron и соавт. [26] с участием 834 пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии, данный показатель составил 14,4%, а в пятилетнем исследовании L. Rosato и соавт. [82] с участием 14 934 больных, подвергшихся тиреоидэктомии, частота возникновения гипопаратиреоза составила 14%. Дисфункция ОЩЖ вследствие оперативного вмешательства на структурах шеи, как правило, возникает в течение нескольких дней и недель и даже лет после операции. Послеоперационный гипопаратиреоз с большей вероятностью возникает у пациентов, которые перенесли несколько операций на области шеи и/или в случаях, когда производится тиреоидэктомия в сочетании с центральной лимфаденэктомией. На примере операций по поводу БГ было показано, что у таких больных повышается риск возникновения транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза [24].

В исследовании G. Sogutlu и соавт. [91] с участием 88 пациентов, которым выполнили тиреоидэктомию, соотношение транзиторного и стойкого гипопаратиреоза составило 26,1 и 3,4% соответственно.

При этом обращается внимание на то, что частота возникновения транзиторного и стойкого гипопаратиреоза была выше в случае проведения тотальной тиреоидэктомии по поводу рака ЩЖ. В исследовании R. Bergamaschi и соавт. [21] также было показано, что шейная лимфодиссекция и тотальная тиреоидэктомия являются факторами риска развития стойкого гипопаратиреоза. Другие исследования также подтверждают тот факт, что стойкий гипопаратиреоз немного чаще встречается после операций по поводу крупного зоба Хашимото и рака ЩЖ в случае выполнения тиреоидэктомии [10, 12, 25, 68, 86].

В исследовании P. Tredici и соавт. [94] послеоперационный гипопаратиреоз развился у 50% пациентов, при этом большая часть случаев гипопаратиреоза была зафиксирована на 2-й день после операции. На данный момент известно, что гипокальциемия наиболее часто развивается в пределах 24–48 ч после операции [43]. Также было показано, что послеоперационный гипопаратиреоз в большинстве случаев протекает бессимптомно и выявляется только при скрининговом определении уровня кальция у всех пациентов в послеоперационном периоде [94].

Механизм развития послеоперационного гипопаратиреоза в течение нескольких лет после операции не вполне понятен. Вероятно, это связано с ухудшением кровоснабжения измененной ОЩЖ [24]. По данным ряда исследований, объем кровотока в ОЩЖ к моменту окончания операции на ЩЖ составляет лишь 30% от исходного [2, 59].

В исследовании О.С. Попова и соавт. [4] было показано, что группу риска развития послеоперационного гипопаратиреоза составляют пациенты с БГ и зобом большого размера, а также пациенты с крупным многоузловым зобом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. При этом, поскольку явлений послеоперационного гипопаратиреоза не отмечено у пациентов с узловым зобом, аденомами и кистами ЩЖ, авторы связывают это с меньшим объемом операции.

В патогенезе гипокальциемии играют роль множество факторов, таких как гемодилюция, синдром “голодных костей” и др. [98]. В исследовании N. Bhattacharyya и M. Frild [23] было показано, что молодой возраст статистически значимо коррелирует с вероятностью развития гипокальциемии, в то время как большинство других авторов, наоборот, считают, что пожилой возраст ассоциирован с высоким риском послеоперационного гипопаратиреоза [63]. Однако в недавнем исследовании Y. Erbil и соавт. было показано, что возраст существенно не влияет на вероятность возникновения послеоперационного гипопаратиреоза. Дефицит витамина Д и снижение костного резерва кальция могут играть роль в развитии транзиторной гипокальциемии [35, 64].

Диагностика послеоперационного гипопаратиреоза

Основными проявлениями гипопаратиреоза являются гипокальциемия и, как правило, гиперфосфатемия (однако зачастую уровень фосфора сохраняется в пределах нормальных значений) [14, 52, 70]. Уровень ПТГ снижен. Кроме того, снижается экскреция кальция с мочой [85].

Диагностика послеоперационного гипопаратиреоза состоит в оценке в сыворотке крови концентрации кальция (в идеале ионизированного), фосфора, ПТГ, а, при необходимости - альбумина, магния, 25(ОН)-D₃. Гипокальциемия в сочетании с низким или непропорционально нормальным уровнем ПТГ и повышенным уровнем фосфора позволяет предполагать у пациента наличие гипопаратиреоза, в то время как повышение уровня ПТГ может свидетельствовать о синдроме “голодных костей”, хронической болезни почек, резистентности к ПТГ и/или дефиците витамина Д или резистентности к нему. Уровень сывороточного магния определяют для исключения у пациента гипомagneмией, которая обуславливает снижение секреции ПТГ и приводит к резистентности к ПТГ [102]. Не стоит забывать о том, что необходимо производить перерасчет уровня общего сывороточного кальция у пациентов с гипоальбуминемией [49].

Диагноз стойкого гипопаратиреоза ставится при наличии признаков гипопаратиреоза ОЩЖ в течение как минимум 6 мес после операции [62]. У пациентов с транзиторным послеоперационным гипопаратиреозом восстановление функции ОЩЖ происходит в период от нескольких недель до нескольких месяцев после оперативного вмешательства. Некоторые пациенты с гипопаратиреозом в начальный период не ощущают никаких признаков заболевания, а характерные изменения показателей биохимического анализа крови обнаруживаются лишь при рутинном определении уровня кальция в послеоперационном периоде [51].

У пациентов с острой гипокальциемией может наблюдаться как незначительная неврологическая симптоматика, выражающаяся онемением конечностей, парестезиями и/или карпопедальным спазмом, так и выраженные изменения со стороны нервной системы, такие как помрачение сознания, делирий и/или эпилептический припадок. Ларингоспазм и бронхоспазм, которые могут привести к развитию дыхательной недостаточности, также могут быть результатом гипокальциемии [7, 41]. Клинически следует оценить симптомы Хвостека и Труссо. Симптом Хвостека — сокращение лицевых мышц, вызываемое перкуссией над лицевым нервом ниже скуло-

вой кости, причем во время обследования рот пациента должен быть приоткрыт. Следует отметить, что минимально выраженный симптом Хвостека встречается у 10–25% здоровых людей и отсутствует у 30% пациентов с гипокальциемией. Симптом Труссо — флексия в лучезапястном суставе, пястно-фаланговых суставах, гиперэкстензия межфаланговых суставов, флексия I пальца после наложения манжеты и поддержания в ней давления на 20 мм рт. ст. выше систолического в течение 3 мин [8].

Предикторы развития послеоперационного гипопаратиреоза

В настоящее время большое внимание уделяется выявлению предикторов послеоперационного гипопаратиреоза, что позволит значительно сократить частоту развития его осложнений [19, 56, 76, 77]. В исследовании С. Moore и соавт. [65] проводилось изучение уровня сывороточного кальция в послеоперационный период (первые 12 ч) у пациентов, которым выполнили операции на ЩЖ или ОЩЖ по поводу различных заболеваний. Уровень послеоперационного кальция представляли в виде графика зависимости этого параметра от времени после операции и определяли угол наклона получившейся кривой. Положительный угол наклона позволяет со 100% вероятностью прогнозировать нормокальциемию. У пациентов с развившейся впоследствии гипокальциемией угол наклона в среднем был в 2–3 раза более отрицательным, чем у пациентов с нормокальциемией. Таким образом, авторы делают вывод о том, что раннее определение уровня кальция можно использовать в качестве прогностического критерия развития в дальнейшем послеоперационной гипокальциемии.

Q. Luu и соавт. [61] изучали возможность прогнозирования развития послеоперационной гипокальциемии посредством предоперационной и ранней послеоперационной (через 2 и 8 ч) оценки уровня ионизированного кальция. В исследовании участвовало 79 пациентов, подвергшихся операции на ЩЖ (56 больных) и ОЩЖ (23 больных). В группе пациентов, оперированных по поводу заболевания ЩЖ, не было достоверных различий по уровню предоперационного ионизированного кальция в группе пациентов, у которых в дальнейшем развился или не развился гипопаратиреоз. В группе пациентов, оперированных по поводу заболеваний ОЩЖ, напротив, наблюдалась такая зависимость как через 2 ч, так и через 8 ч после операции. При этом ни у одного пациента с развившейся гипокальциемией в дальнейшем не наблюдалось восстановление уровня кальция.

М. Husein и соавт. [47] также показали возможность прогнозировать развитие гипокальциемии

у пациентов после тиреоидэктомии по уровню сывороточного кальция. В исследовании участвовало 68 пациентов, которым выполнили тотальную тиреоидэктомию. Уровень кальция измеряли через 6, 12 и 20 ч после операции и впоследствии дважды в день. Степень изменения уровня кальция оценивали по разнице между результатами измерений через 6 и 12 ч. Мультифакторный регрессионный анализ позволил сравнить степень изменения уровня кальция в промежуток времени от 6 до 12 ч и соотношение пациентов с нормокальциемией. Изменение уровня кальция $+0,02$ соответствовало вероятности 97% сохранения нормокальциемии. Таким образом, авторы делают вывод, что уровень кальция через 6 и 12 ч после тиреоидэктомии может служить ценным прогностическим критерием нарушений обмена кальция.

Несмотря на то, что определение уровня кальция в сыворотке крови у пациентов после тиреоидэктомии является малозатратным методом ранней диагностики послеоперационного гипопаратиреоза, в настоящее время все больше внимание уделяется такому предиктору, как уровень ПТГ [38, 42, 60, 66, 100]. T.G. Adam и соавт. [13] в исследовании с участием 69 пациентов после тотальной тиреоидэктомии сравнили роль измерения уровня кальция и ПТГ после операции как предикторов развития гипокальциемии. В зависимости от уровня послеоперационного кальция пациенты были распределены на 2 группы: у 11 (16%) пациентов развилась транзиторная гипокальциемия и у 58 (84%) сохранялась нормокальциемия. Авторы работы попытались найти взаимосвязь между ранним послеоперационным (менее 60 мин) уровнем ПТГ и кальция (через 6 и 18 ч). Анализ полученных данных показал, что гипокальциемия ассоциирована со снижением уровня ПТГ после операции менее чем до 14 пг/мл и отрицательным наклоном кривой изменения уровня кальция между 6 и 18 ч. Авторы делают заключение, что измерение уровня ПТГ является наиболее экономически выгодным скрининговым тестом для прогнозирования гипокальциемии, однако больше специфичности можно добиться путем совместного определения уровня ПТГ и кальция через 6 ч после операции.

Целесообразность использования нескольких предикторов для оценки риска развития гипопаратиреоза показана в исследовании R. Promberger и соавт. [75]. В их работе послеоперационный уровень ПТГ не коррелировал с уровнем кальция. Было показано, что даже если уровень ПТГ находится в пределах нормальных значений, данной концентрации может быть недостаточно для поддержания нормального уровня кальция.

R. Asari и соавт. [18] обследовали 170 пациентов, подвергшихся тотальной тиреоидэктомии при различных заболеваниях. Послеоперационный гипопаратиреоз определяли как зафиксированное снижение сывороточного кальция в послеоперационный период менее чем 1,9 ммоль/л независимо от наличия или отсутствия симптомов или при уровне кальция от 1 до 2,1 ммоль/л в сочетании с симптоматикой гипокальциемии в течение 2 дней после операции. Исследование показало, что уровень ПТГ 15 пг/мл и менее или уровень послеоперационного кальция 1,9 ммоль/л и ниже в течение 2 дней после операции повышает риск развития послеоперационного гипопаратиреоза. M.L. Richards и соавт. [78] сравнивали эффективность контроля уровня ПТГ во время и после операции. Анализ полученных данных показал, что интраоперационная оценка уровня ПТГ позволяет прогнозировать развитие послеоперационного гипопаратиреоза и предотвратить его клинические проявления.

S. Chindavijak [31] также изучал прогностическую роль интраоперационного определения уровня ПТГ. В исследовании участвовали 30 пациентов, у которых определяли уровень ПТГ до и через 20 мин после тиреоидэктомии, уровень кальция измеряли через 24 и 72 ч после операции. Анализ полученных данных показал статистически значимое снижение уровня ПТГ интраоперационно у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом по сравнению с таковым у пациентов со стойкой нормокальциемией. Чувствительность, специфичность и точность метода составили 85, 80 и 83,3% соответственно, при этом авторы отмечают, что достаточно однократного исследования уровня ПТГ, благодаря чему значительно снижаются расходы на раннюю диагностику гипопаратиреоза.

По данным T.S. Wang и соавт. [95], послеоперационный уровень ПТГ более точно, чем уровень кальция, позволяет прогнозировать развитие гипопаратиреоза и необходимость применения терапии витамином Д. Уровень ПТГ 15 пг/мл позволяет без особого риска рано выписывать пациентов на амбулаторное наблюдение без назначения препаратов витамина Д.

В исследовании M. Proczko-Markuszevska и соавт. [74] с участием 100 пациентов, которым провели тиреоидэктомию, определяли уровень сывороточного кальция и ПТГ за 24 ч до и через 1 и 24 ч после операции. Анализ полученных данных показал сильную корреляцию между уровнем ПТГ через 1 ч после операции и значениями сывороточного кальция через 24 ч после тиреоидэктомии. При этом авторы отмечают тот факт, что уровень кальция через 1 и 24 ч достоверно не отличался у пациентов, у которых

в дальнейшем зафиксировали гипокальциемию или нормокальциемию. Таким образом, сделан вывод о том, что ранняя послеоперационная оценка уровня ПТГ может помочь в выявлении пациентов с высоким риском развития гипокальциемии [81].

По данным М.Кага и соавт. [50], измерение уровня ПТГ периоперационно (через 10 мин после операции) позволяет прогнозировать развитие гипокальциемии в будущем у пациента после тиреоидэктомии. Уменьшение концентрации ПТГ более чем на 30% от исходного (дооперационного) уровня с чувствительностью 92,3% и специфичностью 92,6% указывает на развитие послеоперационной гипокальциемии. Сходные данные представили и другие авторы, в исследованиях которых частота развития гипокальциемии имела наибольшую корреляцию с уровнем ПТГ через 10 мин после операции [79].

Несмотря на то, что метод раннего выявления гипопаратиреоза путем измерения концентрации ПТГ и уровня кальция зарекомендовал себя как надежный скрининговый тест, А.Н. Сам и соавт. [83] показали, что у пациентов с дефицитом витамина Д после тиреоидэктомии уровень ПТГ не всегда соответствует истинному положению дел. Дело в том, что зачастую у пациентов, которым выполняют тиреоидэктомию, на дооперационном этапе уже имеется дефицит витамина Д, что приводит к повышению уровня ПТГ. В связи с этим после операции концентрация ПТГ у таких больных снижается медленнее, чем обычно. Авторы подчеркивают необходимость учета дооперационного уровня витамина Д, создание специальных корреляционных шкал по взаимосвязи уровня витамина Д и послеоперационного ПТГ, а также измерения не абсолютных величин ПТГ, а его разницу между до- и послеоперационным периодом.

В исследовании J.Kirkby-Bott и соавт. [54] с участием 166 пациентов, перенесших тиреоидэктомию, проводилась оценка дооперационного уровня $25(\text{ОН})-\text{D}_3$ и его корреляции со значениями кальция. Гипокальциемию определяли как уровень кальция ниже 2 ммоль/л (8 мг/дл). Анализ полученных данных показал, что в группе пациентов, у которых исходный уровень $25(\text{ОН})-\text{D}_3$ был ниже 25 нмоль/л, значительно чаще встречалась послеоперационная гипокальциемия, чем в группе пациентов с уровнем $25(\text{ОН})-\text{D}_3$ выше 50 нмоль/л (32 против 13%). При этом у пациентов с низким уровнем $25(\text{ОН})-\text{D}_3$ длительность госпитализации была больше. В более ранних работах авторы продемонстрировали, что недостаток $25(\text{ОН})-\text{D}_3$ приводит к гипертрофии ОЩЖ, что, во-первых, способствует более частому травматизму ОЩЖ и, во-вторых, компенсирует недостаток витамина Д, делая, таким образом, пациентов более подверженными развитию гипокальциемии

после тиреоидэктомии [53]. Таким образом, авторы делают вывод о том, что уровень витамина D_3 до операции влияет на длительность пребывания пациента в клинике, а также позволяет прогнозировать развитие у пациента послеоперационной гипокальциемии.

А. Jacques и соавт. [48] предположили, что дооперационный уровень витамина Д влияет на уровень кальция в послеоперационном периоде после тотальной тиреоидэктомии. В исследовании участвовало 78 пациентов, которые были распределены на 3 группы в зависимости от уровня кальция в ранний послеоперационный период. Анализ полученных данных показал, что выраженный недостаток витамина Д [$25(\text{ОН})-\text{D}_3$ менее 10 нг/мл] наблюдался у пациентов с мягкой гипокальциемией (1,8–2,1 ммоль/л). Авторы сделали вывод о том, что тяжелую гипокальциемию определяет не только развитие гипопаратиреоза, но и недостаточность витамина Д. Кроме того, скрининг и лечение дефицита витамина Д в дооперационном периоде могут помочь избежать развития гипокальциемии после тотальной тиреоидэктомии.

Y. Erbil и соавт. [36] попытались сравнить роль уровня $25(\text{ОН})-\text{D}_3$ в сыворотке в развитии послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии. В исследовании участвовало 200 пациентов с многоузловым эутиреоидным зобом. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от уровня кальция в послеоперационный период: в 1-й группе данный параметр составил 8 мг/дл и менее, во 2-й — более 8 мг/дл. В ходе эксперимента также учитывались возраст пациентов, предоперационный уровень $25(\text{ОН})-\text{D}_3$, послеоперационный уровень сывороточного кальция, наличие случайной паратиреоидэктомии и объем операции. Анализ полученных данных показал, что в 1-й группе уровень $25(\text{ОН})-\text{D}_3$ был значительно ниже, чем во 2-й группе. Частота возникновения гипопаратиреоза была выше среди пациентов, которым выполняли тотальную тиреоидэктомию. Риск возникновения послеоперационной гипокальциемии был 25 раз выше среди пациентов старше 50 лет, в 28 раз выше у пациентов с дооперационным уровнем $25(\text{ОН})-\text{D}_3$ менее 15 нг/мл и в 71 раз выше у пациентов, подвергшихся тотальной тиреоидэктомии. Наиболее высокий риск развития гипокальциемии был среди пациентов, у которых имелись все вышеперечисленные факторы риска. Авторы рекомендуют начинать заместительную терапию препаратами кальция и препаратами витамина Д у пациентов пожилого возраста с низким дооперационным уровнем $25(\text{ОН})-\text{D}_3$ сразу же после тиреоидэктомии для предотвращения развития послеоперационной гипокальциемии.

Позже те же авторы [37] попытались оценить факторы, которые участвуют в развитии послеопера-

ционной гипокальциемии, у 35 пациентов с БГ и дефицитом витамина Д (концентрация 25(ОН)-D₃ менее 20 и 30 нг/мл соответственно) после тиреоидэктомии. Все пациенты были распределены в 2 группы в зависимости от уровня кальция (с учетом значений сывороточного альбумина) в послеоперационном периоде: в 1-й группе концентрация кальция составила 8 мг/дл и меньше, во 2-й — более 8 мг/дл. Также учитывались маркеры костного метаболизма (дезоксипиридинолин, костная ЩФ) и 25(ОН)-D₃ за день до операции. Анализ результатов показал, что в 1-й группе уровни 25(ОН)-D₃ и послеоперационного ПТГ были значительно ниже, а показатели костного метаболизма — значительно выше. Регрессионный анализ показал, что послеоперационный уровень ПТГ ниже 10 пг/мл является наиболее значимым параметром, позволяющим прогнозировать развитие послеоперационной гипокальциемии. Кроме того, удалось продемонстрировать, что снижение ПТГ ниже 10 пг/мл увеличивает риск возникновения гипокальциемии в 16 раз. Таким образом, авторы сделали вывод, что у пациентов с БГ дефицит витамина Д и транзитное снижение уровня ПТГ наиболее существенно влияют на развитие гипокальциемии после тиреоидэктомии [37].

Несмотря на то, что многие исследования показали, что уровень витамина Д существенно влияет на развитие послеоперационной гипокальциемии, данный факт подтверждается не всеми. Так, в исследовании S.H. Chia и соавт. [30] установлено, что предоперационный уровень 25(ОН)-D₃ не влиял на развитие гипокальциемии в послеоперационный период. Анализ полученных результатов показал, что концентрация 25(ОН)-D₃ не коррелировала с уровнем кальция, а также с наименьшими значениями кальция после операции, что позволило авторам сделать вывод о том, что уровень витамина Д не оказывает влияния на уровень кальция после тиреоидэктомии. Данные, полученные в ходе указанного исследования, совпадают с результатами D.Press и соавт. [73], которые показали, что дооперационный уровень 25(ОН)-D₃ не коррелирует ни с концентрацией кальция, ни с концентрацией ПТГ в послеоперационном периоде.

Н.Yamashita и соавт. [99] изучали условия возникновения гипокальциемии у пациентов с БГ после тиреоидэктомии. Оказалось, что дооперационный уровень ПТГ был достоверно выше среди пациентов, у которых в дальнейшем развилась гипокальциемия, чем в группе без осложнений. Авторы это связали с тем, что БГ может сопровождаться функциональным гиперпаратиреозом вследствие тиреостатической терапии. Кроме того, повышение уровня ПТГ может быть результатом дефицита витамина Д [34].

Лечение гипопаратиреоза в послеоперационном периоде

Основной целью лечения гипопаратиреоза является контроль симптомов заболевания и поддержание нормального уровня кальция, а также минимизация возможных осложнений лечения препаратами кальция и витамина Д [57, 87]. Длительная терапия препаратами кальция и витамина Д полностью не восстанавливает физиологический обмен кальция и может сопровождаться гиперкальциурией, несмотря на нормокальциемию, что может спровоцировать развитие уролитиаза. Именно поэтому требуется определение четких показаний для назначения того или иного лечения пациентам с послеоперационной гипокальциемией [17].

Пациентам с признаками гипокальциемии или уровнем кальция менее 7 мг/дл требуется внутривенное введение кальция; на данном этапе у пациента может быть плохая переносимость пероральной терапии, кроме того, она намного медленнее, чем внутривенное введение препарата, позволяет достичь нормокальциемии. Среди парентеральных препаратов для коррекции острой гипокальциемии наиболее эффективным и безопасным признан кальция глюконат. Так как эффект болюсного введения препарата исчезает через 2–3 ч, при необходимости инфузию повторяют или переходят на пероральные препараты кальция [101]. Парентеральное введение препарата требует постоянного контроля за уровнем кальция (1 раз в 1–2 ч) для того, чтобы откалибровать интенсивность инфузионной терапии и вывести значения кальция на стабильный уровень, после чего его можно проводить реже (каждые 4–6 ч) [89]. Для наиболее эффективного всасывания пероральных препаратов карбоната кальция требуется кислая среда желудка, что объясняет снижение его эффективности у пациентов, которые получают блокаторы протонной помпы и H₂-гистаминовых рецепторов [44].

В работе R. Bellantone и соавт. [20] изучалась эффективность приема препаратов кальция и витамина Д у 79 пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии. Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я — не получающие лечения, 2-я — получающие кальций перорально (3 г в день) и 3-я — получающие перорально кальций (3 г в день) и витамин Д. Лечение было начато в первый послеоперационный день. Анализ полученных данных показал, что во 2-й и 3-й группах симптомы гипокальциемии наблюдались значительно реже, чем в 1-й группе. Проявления симптомов во 2-й и 3-й группах были слабыми, в то время как двум пациентам из 1-й группы потребовалось экстренное внутривенное введение кальция. Средняя концентрация сывороточного кальция на 2-й и 3-й день по-

сле операции в 3-й группе была выше, чем в остальных. Уровень ПТГ не имел различий во всех группах, что говорит об отсутствии отрицательного влияния витамина Д на функционирование ОЩЖ. Авторы делают вывод, что рутинное назначение препаратов кальция и витамина Д пациентам после тиреоидэктомии позволяет предотвратить развитие симптомов гипокальциемии.

A. Sitges-Serra и соавт. [90] представили результаты наблюдения за пациентами, которым выполнили тиреоидэктомию, в течение 1 года после операции. 222 пациентам с уровнем кальция ниже 8 мг/дл в течение первых 24 ч после операции назначали перорально препараты кальция в сочетании с кальцитриолом или без него. Далее в течение 4–6 нед после операции проводили контроль уровня сывороточного кальция и ПТГ. У 61% пациентов функция ОЩЖ восстановилась в течение 1 мес, у 39% пациентов наблюдался затянувшийся гипопаратиреоз с низкой (менее 13 пг/мл) или неопределяемой (менее 4 пг/мл) концентрацией ПТГ. Исследование показало, что более быстрое восстановление уровня ПТГ наблюдалось среди пациентов, которые получали более агрессивную терапию по поводу гипокальциемии: препараты кальция в сочетании с кальцитриолом. Также быстрое восстановление функции ОЩЖ было ассоциировано с более высокими концентрациями кальция и низким, но определяемым уровнем ПТГ, что позволило авторам сделать вывод о том, что интенсивное лечение гипокальциемии в первый месяц после тиреоидэктомии способствует быстрому восстановлению функции ОЩЖ.

В исследовании J.L. Roh [79] участвовало 90 пациентов, перенесших тиреоидэктомию. После операции больных случайно распределили на 2 группы: 1-я группа получала кальций перорально (3 г/сут на 3 приема) и витамин Д (0,5 мкг дважды в день), 2-я группа (контрольная) лечения не получала. Терапия продолжалась в течение 14 дней. В результате было показано, что симптоматическая гипокальциемия развилась у 14 пациентов: у 11 (24%) из 45 пациентов контрольной группы и у 3 (7%) из 45 пациентов, получавших лечение. Лабораторно гипокальциемия была зафиксирована всего у 22 больных: у 16 (36%) из 45 лиц контрольной группы и у 6 (13%) из 45 лиц, получавших лечение. Согласно полученным данным, у пациентов, которым проводилась коррекция уровня кальция, частота возникновения гипокальциемии была значительно ниже, чем в группе сравнения. Симптомы гипокальциемии были минимальными в 1-й группе и более тяжелыми в контрольной группе, в том числе у 3 пациентов наблюдался карпопедальный спазм. Стойкая гипокальциемия развилась у 3 пациентов (у 1 из них в 1-й группе и у 2 в группе

сравнения). Анализ полученных данных не показал каких-либо различий уровня ПТГ в группах до и после операции. Однако восстановление концентрации ПТГ происходило быстрее в группе пациентов, получавших лечение. Таким образом, авторы делают вывод, что рутинное применение препаратов кальция и витамина Д эффективно уменьшает частоту и тяжесть гипокальциемии после тиреоидэктомии, а также позволяет сократить время пребывания пациента в стационаре.

Позже та же группа авторов [80] занялась изучением эффективности рутинного применения кальция и витамина Д у пациентов после тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией шеи по поводу дифференцированной папиллярной карциномы ЩЖ, так как известно, что центральная лимфодиссекция шеи ассоциирована с большим риском послеоперационного гипопаратиреоза [80]. В исследовании участвовало 197 больных, из них 49 пациентам выполнили одну только тиреоидэктомию, а 148 — подверглись тиреоидэктомии в сочетании с центральной лимфодиссекцией шеи. Все участники эксперимента, которым выполнили удаление центральной клетчатки, случайно были распределены на 3 группы: больные 1-й группы получали кальций перорально (3 г/день) и витамин Д (1 мкг в день), 2-й группы — только кальций (3 г/день) и, наконец, в 3-й (контрольной) группе вовсе не назначали лечения. Пациенты, которые подверглись только тиреоидэктомии, также не получали лечение и составили отдельную группу. Исследование показало, что в 3-й (контрольной) группе частота возникновения гипокальциемии была выше, чем в группе больных, которым выполняли центральную лимфодиссекцию шеи. Симптомы гипокальциемии были наименее выраженными в 1-й группе. Уровень сывороточного кальция снизился в послеоперационном периоде во всех группах, однако раньше всех он восстановился в 1-й группе. В послеоперационном периоде степень снижения ПТГ была наибольшей в группах больных, которым выполняли центральную лимфодиссекцию шеи, чем в группе пациентов, подвергшихся только тиреоидэктомии, однако во всех группах данный параметр восстановился в период от 1 до 3 мес (в 1-й группе восстановление произошло в течение первых 3 дней после операции). При этом авторы отмечают, что в результате приема лекарственных препаратов в 1-й и 2-й группах не наблюдалось развитие гиперкальциемии и подавление выработки ПТГ [81]. Данный факт позволяет отвергнуть мнение о том, что прием витамина Д подавляет секрецию ПТГ у пациентов после тиреоидэктомии, что препятствует восстановлению полноценного функционирования ОЩЖ [40, 92, 97].

При назначении препаратов кальция и витамина Д в качестве рутинного метода лечения послеоперационного гипопаратиреоза не стоит забывать о необходимости тщательного контроля уровня кальция в крови. Кроме того, некоторые авторы считают необходимым контролировать уровень кальция и креатинина в моче для раннего выявления токсического воздействия гиперкальциурии на почки [44].

У пациентов с заболеваниями кишечника снижается способность абсорбировать витамин Д и кальций, так как они всасываются в двенадцатиперстной и тощей кишке [72]. Степень мальабсорбции витамина Д и кальция варьирует и зависит от тяжести заболевания. Кроме того, зачастую такие пациенты придерживаются определенной диеты из-за сопутствующей лактозной недостаточности, что также приводит к ограничению поступления кальция в организм [55]. Именно поэтому многие авторы считают необходимым применение более высоких доз витамина Д и препаратов кальция у пациентов с сопутствующей мальабсорбцией [45, 46, 69, 72].

Метаанализ, проведенный A.Sanabria и соавт. [84], позволил оценить различные методы лечения послеоперационного гипопаратиреоза после операций на ЩЖ. Проанализированы 4 исследования, в которых принимали участие 706 пациентов, из них 346 назначали кальцитриол, 288 — кальций перорально и 72 пациента, не получавших лечения, составили контрольную группу. Было установлено, что симптомы гипокальциемии развивались в 4; 19 и 31% случаев соответственно. Метаанализ показал снижение частоты гипокальциемии на 70% при лечении пациентов препаратами кальция в сочетании с витамином Д по сравнению с нелечеными больными. Таким образом, авторами сделан вывод о том, что профилактический прием препаратов кальция и витамина Д позволяет существенно уменьшить частоту возникновения и симптомы гипокальциемии.

В общем и целом, к настоящему моменту пока не найдена оптимальная схема лечения пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом [96].

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2008. 767–773.
2. Зенкова А.В. Состояние функции околощитовидных желез до и после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы. Вестн. ОГУ 2010; 6: 74–77.
3. Зографски С. Эндокринная хирургия. София: Медицина и физкультура, 1977.
4. Попов О.С., Лян Н.И., Ларионов М.М. и др. Послеоперационный гипопаратиреоз и новый способ его профилактики. Вестн. ЮУрГУ 2010; 24: 88–90.
5. Попов О.С., Логвинов С.В., Лян Н.И. и др. Аутоотрансплантация околощитовидных желез в профилактике послеоперационного гипопаратиреоза. Бюллетень сиб. мед. 2011; 3: 125–128.
6. Романчишен А.Ф., Багатурия Г.О., Зенкова А.В. Профилактика гипопаратиреоза после операций на щитовидной железе. Вестн. хир. им. И.И. Грекова 2010; 2: 39–41.
7. Савенок Э.В. Послеоперационный гипопаратиреоз у больных раком щитовидной железы и его консервативное лечение. Системный анализ и управление в биомедицинских системах 2011; 4: 900–903.
8. Смирнов А.В., Эмануэль В.Л., Волков М.М., Каюков И.Г. Гомеостаз кальция и фосфора: норма и патология. Клинико-лаб. консилиум. 2010; 5: 32–43.
9. Третьяк С.И., Хрыщанович В.Я., Горанов В.А., Романович А.В. Послеоперационный гипопаратиреоз после радикальных операций на щитовидной железе — пути решения проблемы. Мед. журн. 2007; 1: 87–89.
10. Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И., Мохорт Т.В., Багомазова Е.В. Ретроспективный анализ результатов хирургических вмешательств на щитовидной железе. Онкол. журн. 2010; 4: 64–70.
11. Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И. Проблемы заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза. Вестн. ВГМУ 2011; 1: 89–98.
12. Чернышев В.А., Хамидуллин Р.Г., Зинченко С.В., Рудык А.Н. Центральная лимфодиссекция при первичном раке щитовидной железы. Сиб. онкол. журн. 2008; 6: 25–29.
13. Adam T.G., Miller F.R., Roehm C.E., Prihoda T.J. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: Parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. Ear, Nose & Throat J. 2010; 1. (<http://readperiodicals.com/201009/2150894761.html#b>)
14. Alia P., Moreno P., Rigo R. et al. Postresection Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone Decline Accurately Predict Hypocalcemia After Thyroidectomy. Am. J. Clin. Pathol. 2007; 127: 592–597.
15. Aly H. Postthyroidectomy hypocalcaemia. Egypt. J. Surg. 2008; 27: 41–47.
16. An C.M., Tang P.Z., Xu Z.G. et al. Role of parathyroid hormone measurement in prediction for symptomatic hypocalcaemia after total thyroidectomy. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2010; 45: 217–221.
17. Arlt W., Fremerey C., Callies F. et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. Eur. J. Endocrinol. 2002; 146: 215–222.
18. Asari R., Koperek O., Kaczirek K. et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective study. Arch. Surg. 2008; 143: 132–137.
19. Barczynski M., Cichon S., Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? Langenbecks Arch. Surg. 2007; 392: 693–698.
20. Bellantone R., Lombardi C.P., Raffaelli M. et al. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? Surgery. 2002; 132: 1109–1113.
21. Bergamaschi R., Becouarn G., Ronceray J., Arnaud J.P. Morbidity of thyroid surgery. Am. J. Surg. 1998; 176: 71–75.

22. Bergenfelz A., Jansson S., Kristofferson A. et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3660 patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008; 393: 667–673.
23. Bhattacharyya N., Fried M. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 128: 389–392.
24. Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T. Jr et al. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target-Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. *J. Bone and Mineral Research.* 2011; 26: 2317–2337.
25. Biskobing D.M. Significance of elevated parathyroid hormone after parathyroidectomy. *Endocr. Pract.* 2010; 16: 112–117.
26. Bron L.P., O'Brien C.J. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br. J. Surg.* 2004; 91: 569–574.
27. Cavicchi O., Piccin O., Caliceti U. et al. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007; 137: 654–658.
28. Chapman D.B., French C.C., Leng X. et al. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am. J. Otolaryngol.* 2012; 33: 216–220.
29. Cheah W.K., Arici C., Ituarte P.H. et al. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World. J. Surg.* 2002; 26: 1013–1016.
30. Chia S.H., Weisman R.A., Tieu D. et al. Prospective Study of Perioperative Factors Predicting Hypocalcemia After Thyroid and Parathyroid Surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 132: 41–45.
31. Chindavijak S. Prediction of Hypocalcemia in Postoperative Total Thyroidectomy using Single Measurement of Intra-operative Parathyroid Hormone Level. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007; 90: 1167–1171.
32. Chow T.L., Chu W., Lim B.H., Kwok S.P.Y. Outcomes and complications of thyroid surgery: retrospective study. *HKMJ.* 2001; 7: 261–265.
33. Del Rio P., Sommaruga L., Bezer L. et al. Preoperative PTH as a marker of risk for post-thyroidectomy hypocalcemia. *Minerva Endocrinol.* 2010; 35: 47–52.
34. Doi Y., Yamashita H., Noguchi S. High prevalence of secondary hyperparathyroidism due to vitamin D insufficiency in Graves' disease. *Clin. Calcium.* 2005; 15: 68–70.
35. Erbil Y., Bozboru A., Ozbey N. et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcaemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch. Surg.* 2007; 142: 1182–1187.
36. Erbil Y., Barbaros U., Temel B. et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am. J. Surg.* 2009; 197: 439–446.
37. Erbil Y., Ozbey N.C., Sari S. et al. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy. *Am. J. Surg.* 2011; 201: 685–691.
38. Fahad Al-Dhahri S., Al-Ghonaim Y.A., Sulieman Terkawi A. Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 39: 342–348.
39. Falk S.A., Birken E.A., Baran D.T. Temporary postthyroidectomy hypocalcemia. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998; 114: 168–174.
40. Fliser D., Stefanski A., Franek E. et al. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 629–633.
41. Fong J., Khan A. Hypocalcemia. Updates in diagnosis and management for primary care. *Can. Fam. Physician.* 2012; 58: 158–162.
42. Graff A.T., Miller F.R., Roehm C.E., Prihoda T.J. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *Ear. Nose Throat. J.* 2010; 89: 462–465.
43. Grodski S., Serpell J. Evidence for the Role of Perioperative PTH Measurement after Total Thyroidectomy as a Predictor of Hypocalcemia. *Wld J. Surg.* 2008; 32: 1367–1373.
44. Harris V.W., De Beur S.J. Postoperative Hypoparathyroidism: Medical and Surgical Therapeutic Options. *Thyroid.* 2009; 19: 967–973.
45. Holick M.F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 353–373.
46. Holick M.F. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
47. Husein M., Hier M.P., Al-Abdulhadi K., Black M. Predicting Calcium Status Post Thyroidectomy with Early Calcium Levels. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 127: 289–293.
48. Jacques A., Page C., Justinien E. et al. Vitamin D deficiency contributes to post-thyroidectomy hypocalcemia. *Endocr. Abstracts.* 2010; 22: 772.
49. Kapromberger R., Ott J., Kober F. et al. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid.* 2011; 21: 145–150.
50. Kara M., Tellioglu G., Krand O. et al. Predictors of hypocalcemia occurring after a total/near total thyroidectomy. *Surg. Today.* 2009; 39: 752–757.
51. Khan M.I., Waguespack S.G., Hu M.I. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr. Pract.* 2011; 17: 18–25.
52. Kim J.H., Chung M.K., Son Y.-I. Reliable Early Prediction for Different Types of Post-Thyroidectomy Hypocalcemia. *Clin. Exper. Otorhinolar.* 2011; 4: 95–100.
53. Kirkby-Bott J., El-Khatib Z., Soudan B. et al. 25-hydroxy vitamin D deficiency causes parathyroid incidentalomas. *Arch. Surg.* 2010; 395: 474.
54. Kirkby-Bott J., Markogiannakis H., Skandarajah A. et al. Preoperative Vitamin D Deficiency Predicts Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *Wld. J. Surg.* 2011; 35: 324–330.
55. Koutkia P., Lu Z., Chen T.C., Holick M.F. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology* 2001; 121: 1485–1488.
56. Kovacevic B., Ignjatovic M., Cuk V. et al. Early prediction of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Chir. Belg.* 2011; 111: 303–307.
57. Kurukahvecioglu O., Karamercan A., Akin M. et al. Potential benefit of oral calcium/vitamin D administration for prevention of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Endocr. Regul.* 2007; 41: 35–39.

58. Leahu A., Carroni V., Biliotti G. Calcium level, a predictive factor of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Jurnalul de Chirurgie, Iasi*. 2009; 5: 148–152.
59. Lindblom P., Westerdaal J., Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery. *Surgery*. 2002; 131: 515–520.
60. Lombardi C.P., Raffaelli M., Princi P., Santini S. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004; 136: 1236–1241.
61. Luu Q., Andersen P.E., Adams J. et al. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck*. 2002; 24: 63–67.
62. Marx S.J. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1863–1875.
63. Miccoli P., Vitti P., Rago T. et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 1996; 120: 1020–1025.
64. Mishra A., Agarwal G., Agarwal A., Mishra S.K. Safety and efficacy of total thyroidectomy in hands of endocrine surgery trainees. *Am. J. Surg.* 1999; 178: 377–380.
65. Moore C., Lampe H., Agrawal S. Predictability of hypocalcemia using early postoperative serum calcium levels. *J. Otolaryngol.* 2001; 30: 266–270.
66. Nahas Z.S., Farrag T.Y., Lin F.R. et al. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2006; 116: 906–910.
67. Page C., Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goiter: Report of 351 surgical cases. *J. Laryngol. Otol.* 2007; 121: 237–241.
68. Pattou F., Combemale F., Fabre S. et al. Hypocalcaemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *Wld. J. Surg.* 1998; 22: 718–724.
69. Payne R.J., Hier M.P., Tamila M. Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. *Head Neck*. 2005; 27: 1–7.
70. Payne R.J., Marc A.T. et al. Benefits Resulting from 1- and 6-hour Parathyroid Hormone and Calcium Levels After Thyroidectomy. *Otolaryngology–Head and Neck Surg.* 2005; 133: 386–390.
71. Pereira J.A., Jimeno J., Miquel J. et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005; 138: 1095–1100.
72. Pietras S.M., Holick M.F. Refractory hypocalcemia following near-total thyroidectomy in a patient with a prior Roux-en-Y gastric bypass. *Obes. Surg.* 2009; 19: 524–526.
73. Press D., Politz D., Lopez J., Norman J. The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2011; 150: 1061–1068.
74. Proczko-Markuszczyńska M., Kobiela J., Stefaniak T. et al. Postoperative PTH measurement as a predictor of hypocalcaemia after thyroidectomy. *Acta. Chir. Belg.* 2010; 110: 40–44.
75. Promberger R., Ott J., Kober F. et al. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid*. 2011; 21: 145–150.
76. Qari F.A. Estimation of Ionized Calcium Levels after Thyroidectomy at King Abdul Aziz University Hospital (Jeddah). *Kuwait Med. J.* 2005; 37: 169–172.
77. Quiros R.M., Pesce C.E., Wilhelm S.M. et al. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *Am. J. Surg.* 2005; 189: 306–309.
78. Richards M.L., Thompson G.B., Farley D.R., Grant C.S. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Am. J. Surg.* 2008; 196: 937–943.
79. Roh J.L., Park C.I. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck*. 2006; 28: 990–997.
80. Roh J.L., Park J.Y., Park C.I. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann. Surg.* 2007; 245: 604–610.
81. Roh J.L., Park J.Y., Park C.I. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer* 2009; 115: 251–258.
82. Rosato L., Avenia N., Bernante P. et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *Wld. J. Surg.* 2004; 28: 271–276.
83. Sam A.H., Dhillon W.S., Donaldson M. et al. Serum Parathyroid Hormone Is Not an Accurate Predictor of Postthyroidectomy Hypocalcemia in Vitamin D – Deficient Patients: A Pilot Study. *Clinical Chemistry*. 2011; 57: 1206–1207.
84. Sanabria A., Dominguez L.C., Vega V. et al. Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2011; 9: 46–51.
85. Sands N., Young J., MacNamara E. et al. Preoperative parathyroid hormone levels as a predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011; 144: 518–521.
86. Sasson A.R., Pingpank J.F. Jr, Wetherington R.W. et al. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcaemia. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 127: 304–308.
87. Scurry W.C. Jr, Beus Ki.S., Hollenbeak C.S., Stack B.C. Jr. Perioperative Parathyroid Hormone Assay for Diagnosis and Management of Postthyroidectomy Hypocalcemia. *Laryngoscope* 2005; 115: 1362–1366.
88. See A.C.H., Soo K.C. Hypocalcemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br. J. Surg.* 1997; 84: 95–97.
89. Shoback D. Clinical practice: Hypoparathyroidism. *New. Engl. J. Med.* 2008; 359: 391–403.
90. Sitges-Serra A., Ruiz S., Girvent M. et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br. J. Surg.* 2010; 97: 1687–1695.
91. Sogutlu G., Cicim S.A., Olmez A. et al. Postoperative Hypoparathyroidism in Total Thyroidectomy: Incidence and Predictive Factors. *Turk. Jem.* 2007; 11: 16–19.
92. Tartaglia F., Giuliani A., Sgueglia M. et al. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am. J. Surg.* 2005; 190: 424–429.
93. Thomusch O., Machens A., Sekulla C. et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thy-

- roid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003; 133: 180–195.
94. Tredici P., Grosso E., GiBelli B. et al. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryng. Ital.* 2010; 31: 144–148.
95. Wang T.S., Cayo A.K., Wilson S.D., Yen T.W. The value of postoperative parathyroid hormone levels in predicting the need for long-term vitamin D supplementation after total thyroidectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 777–781.
96. Wang T.S., Roman S.A., Sosa J.A. et al. Postoperative calcium supplementation in patients undergoing thyroidectomy. *Curr. Opin. Oncol.* 2012; 24: 22–28.
97. Warren F.M., Andersen P.E., Wax M.K., Cohen J.I. Perioperative levels in thyroid surgery: preliminary report. *Laryngoscope* 2004; 114: 689–693.
98. Wilson R.B., Erskine C., Crowe P.J. Hypomagnesemia and hypocalcaemia after thyroidectomy: prospective study. *Wld. J. Surg.* 2000; 24: 722–726.
99. Yamashita H., Murakami T., Noguchi S. et al. Postoperative Tetany in Graves Disease Important Role of Vitamin D Metabolites. *Ann. Surg.* 1999; 229: 237–245.
100. Youngwirth L., Benavidez J., Sippel R., Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J. Surg. Res.* 2010; 163: 69–71.
101. Zarnegar R., Brunaud L., Clark O.H. Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Endocrin. Metab. Clin. N. Am.* 2003; 32: 483–502.
102. Zuberi K.A., Urquhart A.C. Serum PTH and ionized calcium levels as predictors of symptomatic hypocalcemia after parathyroidectomy. *Laryngoscope* 2010; 120: S1.