

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ

КАТЕДРА ПО СПЕЦИАЛНА ХИРУРГИЯ

Д-р Метин Мюмюн Али

**ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ
НА ИНТРАОПЕРАТИВНИЯ ПТХ ТЕСТ
ЗА РАЗВИТИЕ НА ХИПОКАЛЦИЕМИЯ
СЛЕД ТОТАЛНА ТИРЕОИДЕКТОМИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на
образователна и научна степен „доктор“

научна специалност – 03.01.44

Научни ръководители:

Доц. д-р Росен Димов, дм

Проф. д-р Георги Дееничин, дмн

Официални рецензенти:

Проф. д-р Ангел Учиков, дмн

Проф. д-р Николай Яръмов, дмн

Пловдив, 2015

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ТТ – тотална тиреоидектомия

ЩЖ – щитовидна жлеза

ПЩЖ – паращитовидни жлези

ПТХ – паратиреоиден хормон

ИОПТХ – интраоперативен паратиреоиден хормон

СХП – следоперативен хипопаратиреоидизъм

ВЛН – възвратен ларингеален нерв

ПА – паратиреоидна автотрансплантация

ГТА – горна тиреоидна артерия

ДТА – долна тиреоидна артерия

TSH – тиреостимулиращ хормон

FT₃ – свободен трийодтиронин

FT₄ – свободен тироксин

Ca⁺⁺ – калций

iCa – йонизиран калций

P – фосфор

Mg – магнезий

АФ – алкална фосфатаза

см³ – кубически сантиметър

мм – милиметър

мг – милиграм

ИД – интервал на доверителност

ВЪВЕДЕНИЕ

Заболяванията на щитовидната жлеза са сред най-честите ендокринни патологии в глобален мащаб. Те засягат над 1,5 милиарда души в света. По данни на Българското дружество по ендокринология от епидемиологично проучване проведено през 2006 и през 2012 честотата на тиреопатиите в нашата страна са около 10% или 750 000 души.

Хирургичното лечение е един от основните терапевтични подходи за редица от тях. Тоталната тиреоидектомия (ТТ) днес е широко приета, като стандартна хирургична процедура за всички пациенти с билатерални мултинодуларни струми, Базедови гуши и тиреоидни карциноми. Този метод за радикално лечение осигурява трайна ремисия на основното заболяване.

Въпреки добрите терапевтични резултати, оперативното лечение на тиреоидните заболявания имат някои добре познати хирургични усложнения. Сред тях най-значими са увреда на възвратните ларингеални нерви (ВЛН) и следоперативният хипопаратиреоидизъм (СХП) протичащ с хипокалциемия и тетанични прояви. Възникването им нерядко води до значителна заболеваемост, удължен болничен престой и не на последно място увеличени разходите за лечение.

Докато мерките за предпазване на ВЛН, чрез използване на нервен стимулатор са със забележителен успех, то рискът от развитие на СХП е трудно прогнозируем в периоперативния период. Това мотивира продължителните усилия на хирурзите за търсене на надеждни и същевременно достъпни прогностични маркери за определяне на риска от възникване на СХП с цел превенция на заболеваемостта.

Сравнително нов метод за своевременна оценка на риска от СХП след ТТ е интраоперативният мониторинг на стойностите на паратиреоидния хормон (ПТХ). Прогностичната значимост на този показател за развитие на СХП е обект на детайлни анализи в последните години. Въпреки обещаващите резултати становищата на авторите не са еднозначни. Това създава необходимост от оценка на метода и разработване на удобна за практиката система за клиничното му приложение.

ЦЕЛ

Основната цел на изследването е да се определи прогностичното значение на интраоперативния паратхормон тест за развитие на следоперативен хипопаратиреоидизъм след тотална тиреоидектомия.

ЗАДАЧИ

За постигане на основната цел се дефинираха следните задачи:

1. Да се формулират и приложат научните резултати в разработване на подход за оценка на индивидуален риск от развитие на СХП след тотална тиреоидектомия.
2. Да се анализира значимостта на ИОПТХ като средство за оценка на риска от развитие на СХП след тотална тиреоидектомия.
3. Да се анализира значимостта на ПТХ анализите в различни времеви периоди, като средство за оценка на риска от развитие на СХП след тотална тиреоидектомия.
4. Да се анализира предиктивната стойност на теста като фактор за ранна дехоспитализация в условията на едnodневна хирургия.
5. Да се оцени възможността на теста като предиктор за паратиреоидна автотрансплантация съвместно с класическите способности за оценка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Вид на проучването

Проведено е проспективно лонгитудинално проучване на прогностичното значение на интраоперативния ПТХ тест за развитие на хипокалциемия след ТТ.

2. Единици на наблюдение

2.1. Логически единици

Пациенти индицирани за хирургично лечение на заболяването, при които е проведена ТТ през периода декември 2010 г. – април 2014 г. Изследвани са общо 143 пациента с проведена ТТ. От тях 75 пациенти, отговарящи на критериите за включване, са обхванати в изследването като основна група, при които е използван метод за интраоперативно мониториране на ПТХ нивата. При всички болни бе извършено проспективно наблюдение за най-малко 3 месеца.

2.2. Технически единици

В настоящото клинично проучване е използван материал от Хи-

рургични Клиники на УМБАЛ „Свети Георги” – ЕАД към Катедра по Специална Хирургия, МУ – Пловдив.

3. Период на наблюдение

Общо за всички пациенти средният период на проследяване е $3,1 \pm 1,1$ мес.

4. Признаци на наблюдение

Признаците на наблюдение са количествени и качествени и са свързани с различни групи характеристики. Конкретно за изучаваната съвкупност разглеждаме следните:

4.1. Факториални признаци

- Предоперативни нива на ПТХ, Са, iCa, P, Mg, Албумин;
- Предоперативни размери на ЩЖ според СЗО класификация;
- Предоперативни размери на ЩЖ според общоприет ехографски метод;
- Показатели пол и възраст към времето на операцията;
- Интраоперативни нива на паратиреоиден хормон (ИОПТХ);
- Хистологичен резултат.

4.2. Резултативни признаци

Основни резултативни признаци на наблюдение са следоперативните функционални състояния на ЩЖ определени от клинично лабораторните констелации за оценка, прогноза или диагноза;

- клинични показатели – симптоми и белези на латентна или манифестна тетания;
- лабораторни показатели – следоперативни нива на ПТХ, Са, iCa, P, Mg;

5. Критерии за включване и изключване

5.1. Критерии за включване – индикации за Тотална Тиреоидектомия

- Малигнени заболявания на щитовидната жлеза;
- Бенигнени заболявания на щитовидната жлеза;
 - Билатерални мултинодуларни струми (токсични или нетоксични);
 - Базедова болест;
 - Рецидивна струма;
- Заболявания на ЩЖ протичащи със симптоми на локална компресия или болка (големи или масивни струми, тиреоидит на Хашимото и др.);
- Субстернална струма;
- Лош козметичен вид.

5.2. Критерии за изключване

- Заболявания на парашитовидните жлези;
- Предходни операции по повод заболявания на парашитовидните жлези;
- Бременност или лактация;
- Пациенти с отклонения в стойности на серумен албумин, АФ, ПТХ, Са⁺⁺ и iCa;
- Пациенти по млади от 18 години;
- Всеки пациент получил предоперативно калциево лечение;
- Високорискови пациенти оценени ≥ 3 степен по ASA (American Society of Anesthesiology) класификацията за анестезиологичен риск или тези с данни за бъбречна недостатъчност;
- Несъгласие с представения проследяващ протокол.

6. Дизайн на проучването

Дизайнът на проучването е базиран върху институционалните норми и е одобрен от Комисията по Научна етика при МУ – Пловдив с протокол №1/15.03.2012 г. (Таблица 1). Всички участници, които бяха планирани за ТТ по различни индикации дадоха писмено информирано съгласие и бяха включени в проучването.

Таблица 1. Схема на изследване и проследяване на проучваните пациенти.

Изследвания	Време	Пред-оперативно	Интра-оперативно	Следоперативно					
				6 ч.	20 ч.	48 ч.	72 ч.	1 м.	3 м.
Анамнеза		√		√	√	√	√	√	√
Клиничен преглед		√		√	√	√	√	√	√
Оглед и палпация на ЩЖ		√							
Ехография на ЩЖ		√							
ПТХ		√	√	√	√	√	√	√	√
Са ⁺⁺ , iCa, P, Mg		√		√	√	√	√	√	√
TSH, FT ₃ , FT ₄ , Албумин		√							
Проби за латентна тетания				√	√	√	√	√	√
Хистологичен анализ			гефрир	траен					

За приключване на изследването се изискваше всеки пациент да бъде стационариран за най-малко 72 часа следоперативно. Пациентите бяха категоризирани на хипо- или нормокалциемични според събрани данни от медицинския преглед и лабораторните анализи по време на проучвания пери-

од отразени в изготвения дизайн на проучването. Всички пациенти претърпели ТТ бяха целенасочено клинично оценени за симптоми и белези на хипокалциемия по време на лабораторните проби.

7. Методи на изследване

7.1. Клинични методи

- Анамнеза и обективно изследване по общоприетите правила.
- Предоперативната клинична оценка на размерите на щитовидната жлеза се определяше според общоприетата класификация на СЗО.
- Следоперативната оценка за латентна тетания се извършваше чрез данни събрани от анамнезата и някои клинични тестове:
 - анамнестични данни за симптоми на хипокалциемия
 - симптом на Хвостек
 - симптом на Трусо

7.2. Клинично-лабораторни методи

Лабораторните анализи са извършени в Център по Клинична Лаборатория при УМБАЛ „Свети Георги” ЕАД, Пловдив. Изследвани са хематологични, хемостазиологични, клиничнохимични и специализирани показатели. Специализираните и някои клинично-химични показатели са проследени според изготвена схема в дизайна на проучване. Приблизително седем кръвни проби бяха взети от всеки пациент, съответно предоперативно, интраоперативно след ТТ и следоперативно на 6-ти, 20-ти, 48-ми и 72-ри следоперативен час. Чрез интраоперативните кръвни проби се изследваха само серумните нивана ПТХ, а чрез пред- и следоперативните кръвни проби се изследваха всички показатели заложиени в проучвания дизайн – ПТХ, Ca^{++} , $i\text{Ca}$, P, Mg, албумин, TSH, FT₃ и FT₄.

7.2.1. Специализирани показатели

ПТХ и ИОПТХ – изследванията са извършени на напълно автоматизиран, компютъризиран мултипараметров имунологичен анализатор Access 2 на фирмата Beckman Coulter, USA. Референтни интервали: (12 – 88 pg/ml.)

TSH, FT₃ и FT₄ – отчитането на даните е осъществено на компютъризиран мултипараметров имунологичен анализатор AxSYM™ system на фирмата Abbott Laboratories, USA. Референтни интервали: TSH (0,49 – 4,67 mIU/l); FT₃ (2,23 – 5,35 pmol/l); FT₄ (9,14 – 23,81 pmol/l);

7.2.2. Клинично химични показатели

Всички клинично-химични анализи са извършени с апаратура: Клинично-химичен анализатор Konelab 60i, Thermo Electron Co, Finland по

оригинални програми. Проследени параметри и референтни граници:

Албумин (35 – 55 g/l), **Калций** (2,12 – 2,62 mmol/l), **Йонизиран калций** (1,06 – 1,31 mmol/l), **Фосфор** (0,77 – 1,36 mmol/l), **Магнезий** (0,70 – 0,99 mmol/l).

Качеството на резултатите е осигурено посредством системен ежедневен вътрелабораторен контрол за точност и възпроизводимост, чрез фирмени контролни материали (Immunoassay Control, Randox, Nortrol, Abtrol, Select Ion Normal, Urichem TRA и др.). Имунологичният анализатор Access 2, разполага с автоматична програма за Вътрелабораторен качествен контрол. Външна оценка на качеството на показателите се осъществява чрез ежемесечно участие в програмата „Клинична химия” на НСВОК (Национална система за външна оценка на качеството) и международна програма Labquality, Finland, за което лабораторията разполага със сертификати.

Работата по Лабораторните анализи бе осъществявана с любезното съдействие на д-р Таня Денева и д-р Деляна Давчева от Център по Клинична Лаборатория при УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, Пловдив.

7.2.3. Хистологично изследване на отделената при операция щитовидна жлеза.

Основен факториален признак на наблюдение при хистологичното изследване е патохистологичната находка и наличието на непреднамерено отстранени по капсулата на щитовидната жлеза или такива с ектопична интрапаренхимна локализация паращитовидни жлези.

7.3. Инструментални методи

- Ултразвуково изследване на щитовидна жлеза.
- Тънкоиглена аспирационна биопсия под ултразвуков контрол за предоперативно уточняване при определени случаи.
- Рентгеноскопия и рентгенография на шийна област и гръден кош.
- КАТ при субстернални или ектопични струми.
- Радиоизотопно изследване с ^{99m}Tc или ^{131}I при определени случаи.
- Интраоперативен геффрир и траен хистологичен препарат.
- Пред и следоперативна ларингоскопия за определяне статуса на гласните връзки.

7.4. Оперативни методи

Всички пациенти бяха хоспитализирани ден по-рано за предоперативни изследвания и подготовка. С оглед намаляване на субективните различия, всички операции бяха извършени от един хирургичен екип под обща инхалационна анестезия. Всички операции са извършени по стандартна

техника на капсуларна дисекция.

7.4.1. Оперативен достъп

Използвани са предимно цервикалната инцизия по Kocher, а при случаи изискващи шийна лимфна дисекция кожния разрез се удължаваше към процесус мастоидеус по Aron.

7.4.2. Обем на оперативната интервенция

Тотална тиреоидектомия без ПА и/или лимфна дисекция.

Тотална тиреоидектомия с ПА и/или лимфна дисекция.

7.4.3. Оперативна техника

Всички процедури на тотална тиреоидектомия се извършиха по стандартната техника на капсуларна дисекция описани от Bliss и Delbridge. Накратко, при всички пациенти ВЛН беше представен, проследен и дисециран по цялото му протежение в шийния отдел. Невромониторинг не беше използван. Клончетата на ДТА и ГТА бяха прекъснати в близост до тиреоидната капсула. Паращитовидните жлези бяха макроскопски идентифицирани и щателно дисецирани от капсулата на щитовидната жлеза на васкуларен педикул. Полагаха се старания за откриване на всичките ПЩЖ от всяка страна и тяхното „in situ” предпазване винаги по възможност. При неидентифициране на всичките четири ПЩЖ, не се правеха допълнителни усилия в търсенето им за определяне на ектопични позиции в шийните структури, а се обследваше внимателно отстранения препарат за наличие на такива. Когато васкуларизацията им беше компрементирана, те бяха селективно отстранявани и автотрансплантирани в ипсилатералния стерноключидомастоиден мускул по стандартна техника описана от Olson. Не се извършваха биопсии на ПЩЖ с изключение в случаите на тиреоиден карцином и ситуация налагаща паратиреоидна автотрансплантация.

7.4.4. Пълнота на резекция

Пълнотата на резекция се осигуряваше, чрез ембрионално базиран подход с тенденциозно отстраняване на пирамидалния лоб, тиреоидните остатъци по тиреотимичния лигамент и туберкула на Zuckerkandl, ако ги има.

7.4.5. Оперативна стратегия

По време на всяка ТТ винаги се опитвахме да идентифицираме и предпазим всичките четири ПЩЖ. Всяка идентифицирана ПЩЖ подлежеше на визуална инспекция с оглед оценка на цвета, размера, целостта и кръвоснабдяването (жлезна васкуларизация). Стандартния критерий за оценка на жлезната васкуларизация следваше следния протокол:

- ако ПЩЖ се явяваше с нормални размери и цвят и с интактен вас-

куларен педикул се считаше за „васкуларизирана” и се запазваше „in situ”.

- ако имаше съмнения относно промените в цвета и състоянието на ПЩЖ (потъмняване или подуване) или в интегритета на васкуларния педикул се предприемаше допълнителен ”knife” тест (диагностична инцизия на капсулата на въпросната жлеза) за оценка на кървенето.

- при ясно капилярно кървене, ПЩЖ се приемаше за „васкуларизирана”.

- при липсващо кървене или при минимално тъмно венозно кървене променяше статуса на ПЩЖ към „деваскуларизирана”.

ПЩЖ намерени върху капсулата на отстранения лоб на ЩЖ или с интрауреидна локализация бяха очевидно „деваскуларизирани”. Деваскуларизираните ПЩЖ се отстраняваха и реимплантираха в ипсилатералния стерно-клејдо-мастоиден мускул в края на ТТ. При данни за малигнен тиреоиден процес, тази процедура (ПА) се извършваше след предварителна хистологична верификация на трансплантанта от гефрира.

Интраоперативните кръвни проби за серумните нива на ПТХ се вземаха от периферен венозен източник, десет минути след края на всяка ТТ, въпреки извършената преди това оценка за жлезна васкуларизация на ПЩЖ. Получените проби се изпращат незабавно в Център по Клинична Лаборатория при УМБАЛ „Свети Георги” ЕАД, Пловдив.

7.5. Статистически методи

Обработката на данните е извършена чрез специализиран софтуерен продукт за социални изследвания IBM SPSS, версия 22.0 и MS Excel 2014. Възприетото критично ниво на значимост при проверка на нулевата хипотеза H_0 е $\alpha = 0,05$ (Z критерий = 1,96), при гаранционна вероятност 95%. За обективизиране на резултатите от проведените анализи са използвани следните параметрични и непараметрични статистико-математически методи:

- Дескриптивен анализ
- Кростабулация
- Вариационен анализ
- Графичен анализ
- Алтернативен анализ – за оценка на честотата на поява и относителен дял при качествени признаци. Метод на van der Weerden за оценка на относителния дял при малообемни извадки. Резултатите при анализиране на качествени величини са представени като относителен дял \pm стандартната грешка на оценката ($p \pm Sp$).

- Тест χ^2 и екзактен тест на Фишер – за проверка на хипотези за на-

личие на зависимост между категорийни променливи.

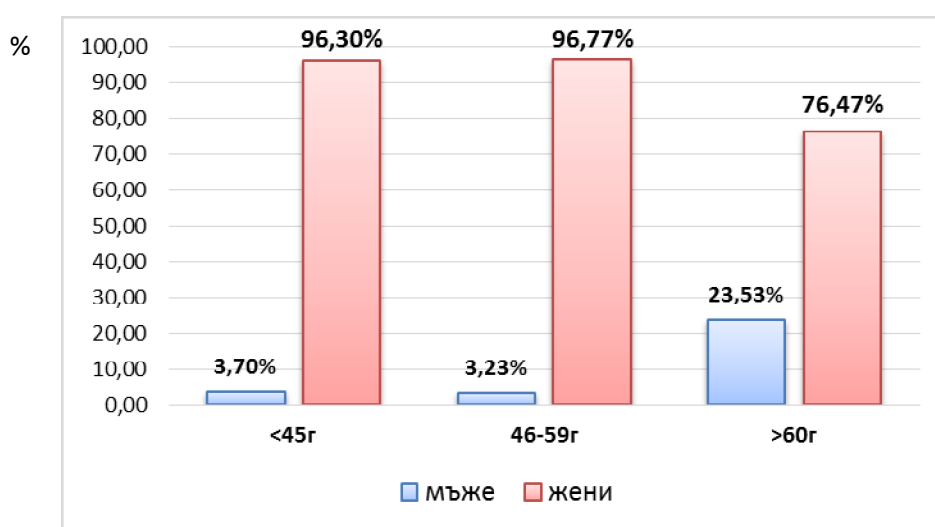
- Коефициент на контингенция на Крамер (V) – за ориентировъчна оценка на степента на проявление на установената с χ^2 -метода зависимост.
- Непараметричен тест на Колмогоров–Смирнов и Шапиро–Уилк – за проверка на вида на разпределението.
- Непараметричен тест на Кръскал–Уолис – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
- Непараметричен тест на Ман–Уитни за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
- Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA
- t-тест на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

Представянето на резултатите от проведените анализи е осъществено чрез:

- честотни таблици
- графично представяне на резултатите – секторни и стълбовидни диаграми.

8. Демографска характеристика на контингента

От изследваните 75 пациента, 6 (8%) бяха мъже и 69 (92%) бяха жени в съотношение мъже/жени 1:11,5. При разпределение на пациентите по възраст в проучваната група се установи: средна възраст на всички (n = 75) участници $49,80 \pm 13,61$ години. Разпределението на болните по пол и възрастови групи е визуализирано на Фиг. 1.



Фиг. 1. Разпределение на пациентите по пол и възрастови групи

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Оценка на индивидуалния риск за развитие на СХП след ТТ

За анализ на индивидуалния риск от развитие на СХП след ТТ проявен със симптоми на хипокалциемия разгледахме показателите пол, възраст, диагноза и предоперативни размери на щитовидната жлеза.

1.1. Пол

За анализиране на влиянието на показателя „пол“ върху пред-, интра- и следоперативното функционално състояние на ПЩЖ използвахме Fisher`s exact test. От изследваните болни 6 (8%) са мъже и 69 (92%) са жени. Средните предоперативни стойности на ПТХ за мъжете са 54,45 pg/ml, а за жените 49,45 pg/ml. Разликата между стойностите при двата пола не е статистически значима ($P > 0,05$). Според получените резултати средните ИОПТХ стойности за мъжете са 38,46 pg/ml, а за жените 24,92 pg/ml. Подобна е тенденцията и при средните следоперативни стойности на ПТХ за мъжете, които са 35,05 pg/ml. При жените следоперативни стойности на ПТХ са 20,31 pg/ml. И тези резултати не показаха статистически значими различия (Таблица 2). Последното твърдение е валидно и за пред- и следоперативните Ca^{++} нива, защото не се установиха сигнификантни разлики за двата пола ($P > 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2. Пред-, интра- и следоперативни нива на ПТХ и Ca^{++} за двата пола.

ПТХ за двата пола	пол	n	Средни нива	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	u	P
Предоперативни ПТХ нива	м	6	54,4500	28,64359	11,69369	0,541	>0,05
	ж	69	49,4507	21,09376	2,53939		
ИОПТХ нива	м	6	38,4667	19,85554	8,10599	1,476	>0,05
	ж	69	24,9272	21,67243	2,60905		
Следоперативни ПТХ нива 6 ч.	м	6	35,0500	15,61970	6,37672	1,735	>0,05
	ж	69	20,3104	20,22835	2,47129		
Ca⁺⁺ за двата пола							
Предоперативни Ca ⁺⁺ нива	м	6	2,3017	0,18476	0,07543	0,879	>0,05
	ж	69	2,3594	0,15193	0,01829		
Следоперативни Ca ⁺⁺ нива 6 ч.	м	6	2,1883	0,17034	0,06954	0,278	>0,05
	ж	65	2,1685	0,16763	0,02079		

При индивидуалния анализ, обаче, динамично проследените стойности на ПТХ и Ca^{++} при жените показаха статистически значими различия. Средните интраоперативни стойности на ПТХ (24,92 pg/ml), както и тези на 6-ти час (20,31 pg/ml) бяха сигнификантно по-ниски спрямо изход-

ните нива (49,45 pg/ml) ($P < 0,001$). Отделно при съпоставяне на средните интраоперативните нива на ПТХ (24,92 pg/ml) със следоперативните нива на ПТХ на 6-тия час (20,31 pg/ml) също показаха статистически значими различия ($P < 0,05$).

Подобна зависимост се разкри и при анализ на средните предоперативни Ca^{++} нива (2,35 mmol/l) със средните следоперативни Ca нива на 6-тия час (2,16 mmol/l), както и между тези на 6-тия час (2,16 mmol/l) и 20-тия час (2,07 mmol/l) ($P < 0,001$). При сравнение на Ca^{++} нива в следващите часове не се установи статистически значима разлика ($P > 0,05$).

Интересно е да се отбележи, че не се установиха статистически значими различия при мъжете по отношение на същите показатели за конкретните времеви периоди ($P > 0,05$).

Зависимостта между половата принадлежност и високата честота на СХП след ТТ при жените спрямо мъжете е отразена широко в литературата. Въпреки, че тази честота е валидирана нееднократно до момента, няма яснота относно точния механизъм на възникване на този феномен при женския пол. Като възможна причина някои автори предполагат, че при жените има склонност към по-вероятен калциев и витамин Д дефицит.

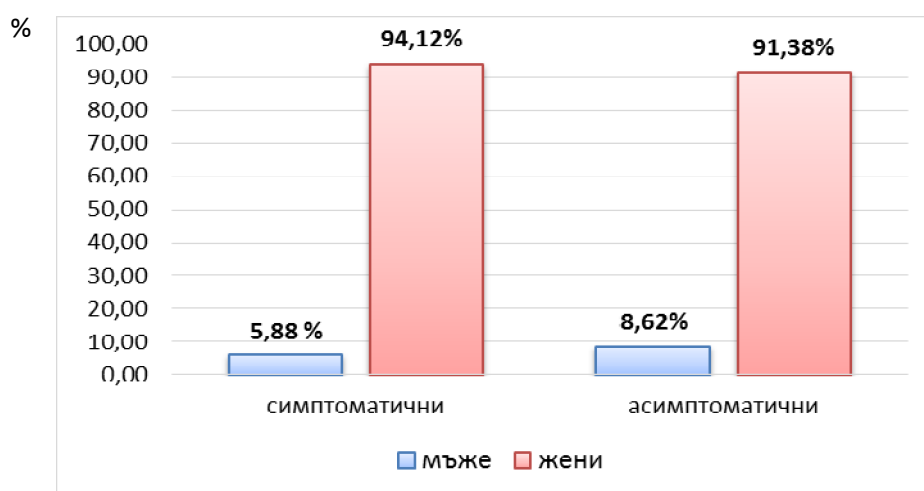
След провеждане на статистически анализ на получените данни в нашето проучване се установи, че не съществува статистически значима разлика в предоперативните нива на калций между двата пола ($u = 0,879$) ($P > 0,05$).

Аналогични с получените резултати са тези на Shiryazdi и сътр. и Karapanakos и сътр. В проучване на Sands и сътр. са отредени и други хипотези, свързани с генетичните различия и ПТХ секрецията на молекулярно ниво, влиянието на половите хормони върху клетъчно-регулаторните механизми на паратиреоидната тъкан, както и анатомичните и морфологични различия на ПЩЖ при двата пола. Като друга възможна причина, авторите споделят „по-ятрогенната натура на жените и стремежа на хирурга за миниатюрен оперативен достъп” – обстоятелства, допълнително увеличаващи вероятността за механично въздействие и непреднамерена ексцизия на ПЩЖ.

Действително при поотделния анализ на нашите резултати към половата принадлежност се установи значим спад на средните интра- и следоперативни нива на ПТХ и Ca^{++} при жените спрямо изходните, които състояния са предпоставка за изява на клиничната симптоматика. Но тази разлика бе свързана предимно с непреднамерената ексцизия или деваскулари-

зация на ПЩЖ установени при последващите анализи на симптоматичната група пациенти жени.

Следователно нашите резултати подкрепят последно изложената хипотеза от Sands, отколкото другите възможни причини. Общата честотата на СХП проявен със симптоми на хипокалциемия бе 22,66%, която възникна при 17 пациента, от които 16 (21,33%) са жени и 1 (1,33%) от мъжете. Поради малкия брой на изследваните мъже ($n = 6$), за прецизност при анализа бе използван метода на van der Weerden, който намира приложение при оценка на относителен дял на малки по обем извадки. Установената разлика в честотата на симптоматичния СХП при мъжете и жените не е статистически значима ($t = 1,924$; $P = 0,073$), но е близка до възприетото равнище на значимост на нулевата хипотеза. Получените маргинални стойности и малкия брой единици на наблюдение, не позволяват да се приеме по-ниската честота на СХП сред мъжете. Анализът не установи статистически значима зависимост между СХП със симптоми на хипокалциемия и пола на пациентите ($P > 0,05$) (Фиг. 2).



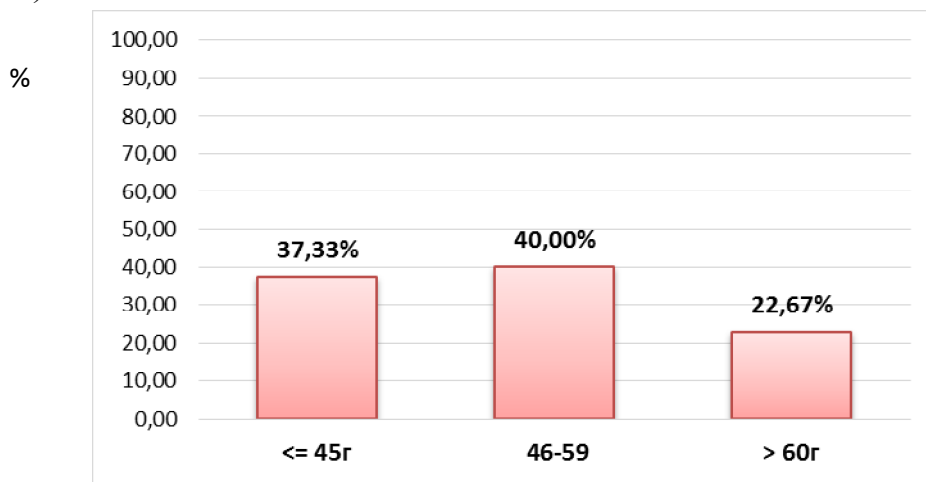
Фиг. 2. Разпределение на случаите със СХП при мъжете и жените.

1.2. Възраст

Средната възраст по отношение на времето на операцията за всички изследвани пациенти ($n = 75$) бе $49,80 \pm 13,61$ години, като най-младият от тях бе на възраст 22 г., а най-възрастният, съответно на 77 г. Всички изследвани пациентите бяха разпределени в три възрастови групи. Съобразно класификацията на СЗО трите възрастови групи бяха дефинирани както следва:

- млада възраст – до 45 години;
- зряла възраст – от 46 до 59 години;
- напреднала възраст – над 60 години.

При разпределението на така определените възрастови групи се установи значим превес на пациентите в първите две групи – от младата, до 45 години (37,3%) и зрялата възраст – от 46 до 59 години (40,0%) спрямо тези в напреднала възраст (22,7%) ($P < 0,001$; $u = 8,04$). При изследване наличието на различия между възрастовите групи – младата с напредналата ($P < 0,05$; $u = 1,98$) и зрялата с напреднала възраст ($P < 0,05$; $u = 2,32$) също бе регистрирана статистически значима разлика. Трябва да се отбележи, че не се установи статистическа значима разлика между първите две възрастови групи, съответно младата и зряла възраст ($P > 0,05$; $u = 0,34$) – (Фиг. 3.)



Фиг. 3. Разпределение на пациентите по възрастови групи.

Средната възраст на всички пациентите със СХП проявен със симптоми на хипокалциемия бе $46,06 \pm 12,77$ години, докато средната възраст на пациентите без СХП бе $50,9 \pm 13,75$ години. Получените резултати за средната възраст на пациентите със СХП, който е проявен със симптоми на хипокалциемия, както и тези без симптоми, не установи статистически значима разлика за болните от двете функционални групи ($P > 0,05$; $\chi^2 = 2,71$), въпреки значимото преобладаване пациентите от младата и зряла възрастови групи спрямо тези в напредналата възрастова група.

Липсата на прогностично значение на признака „възраст“ за развитие на СХП се потвърждава и в проучвания на редица други изследователи. Показателни в това отношение са изследвания, в които е направен опит за установяване на предиктивните рискови фактори за развитие на СХП след ТТ. В ретроспективен анализ на Karapanakos и сътр. върху 2,043 хил. пациента се посочва, че възрастта на пациентите нямат прогностично значение за СХП след интервенцията. Sousa и сътр., обаче, установяват 1,9 пъти по-висока честота на хипокалциемия при пациенти в напреднала възраст

над 50 години в сравнение с болните в по-млада и зряла възраст под 50 години. Като основен аргумент за това, авторите отбелязват евентуално по-високата честота на остеопороза при по-възрастните пациенти и от тук за по-малките резерви и количества на обменния калций в кръвта способни да отреагират на следоперативната хипокалциемия.

В противовес на тези становища Bhattacharyya и Fried, Lee и сътр. посочват по-висока честота на развитие следоперативна хипокалциемия след ТТ при пациенти в по-млада и зряла възраст в сравнение с болните в напреднала възраст. Sippel и сътр. предполагат по-висока честота на развитие на СХП при по-млади пациенти поради факта, че малигнените тиреоидни заболявания са по-чести в по-млада и средна възраст, и че те ще бъдат подложени на по-агресивна хирургия, и че вероятността от непреднамерена ексцизия на ПЩЖ ще бъде по-голям при тях. В широкомащабно проучване върху 6,605 хил. пациента, Baldassare и сътр. също установяват такава статистически значима асоциация при по-млади от 45 години пациенти и риска от развитие на следоперативна хипокалциемия, те обаче не намират корелация между тиреоидната малигненост с този риск. Такава независимост между показателя „малигненост” и риска от развитие на следоперативна хипокалциемия се установи и при нашите анализи върху различните възрастови групи въпреки, че 8 от 10 пациента с тиреоиден карцином попадаха в първите две групи (млада и зряла възраст), и че тези две групи преваляраха значимо спрямо групата от напредналата възраст.

Въпреки преобладаващите групи, резултатите от нашите анализи не установиха еднопосочна или противоположна зависимост между възрастовия показател и СХП проявен със симптоми на хипокалциемия.

Литературните данни относно взаимозависимостта между възрастовия показател и СХП проявен със симптоми на хипокалциемия показват различия в заключенията. Резултатите от нашето проучване, както и заключенията на повечето изследователи, не дават основание да причислим възрастта на пациентите към прогностичните фактори за развитие на СХП след ТТ.

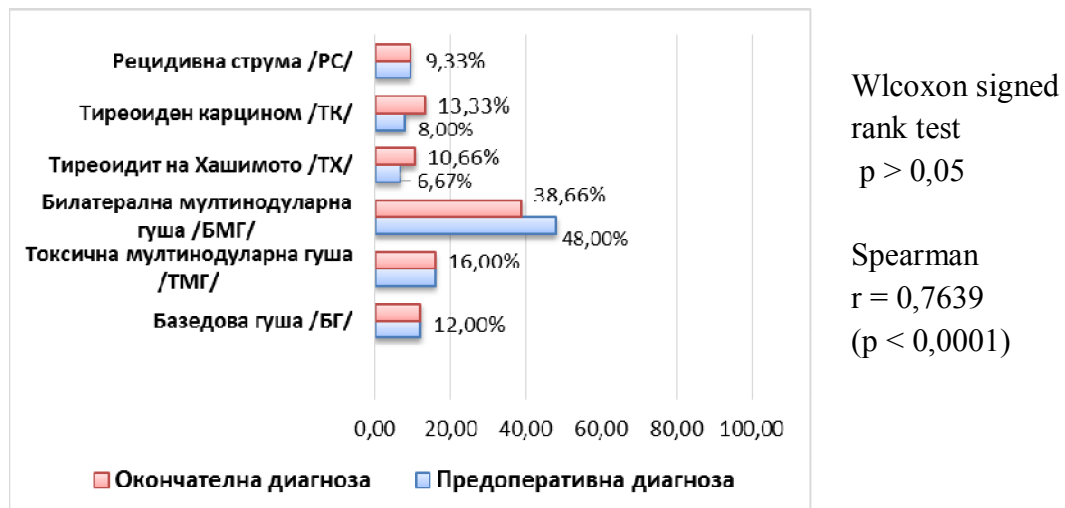
1.3. Диагноза

Основавайки се на обстоятелствата, че при извършване на ТТ се очакват явления свързани с нарушения в „калциево-фосфорната обмяна” (при токсичната струма) или анатомични изменения, затрудняващи техническото ѝ изпълнение (при рецидивната струма) или необходимостта от изключителна радикалност (при тиреоидния карцином), факти които биха

могли да застрашат ПЩЖ от увреда, тиреоидната патология е обсъждана задълбочено в литературата, като рисков фактор за развитие на СХП. Като основен акцент на дискусиата се отдава дали извършването на ТТ при определени състояния би могла да има отношение към функционалния статус или интегритета на ПЩЖ. Болните са оперирани по следните общоприети индикации:

- 1) Базедова гуша;
- 2) Токсична мултинодуларна гуша;
- 3) Билатерална мултинодуларна гуша;
- 4) Тиреоидит на Хашимото;
- 5) Тиреоиден карцином;
- 6) Рецидивна струма;

Настоящото проучване и анализи се проведедоха на основата на поставена окончателна диагноза (Фиг. 4).



Фиг. 4. Сравнение на предоперативна с окончателната диагноза

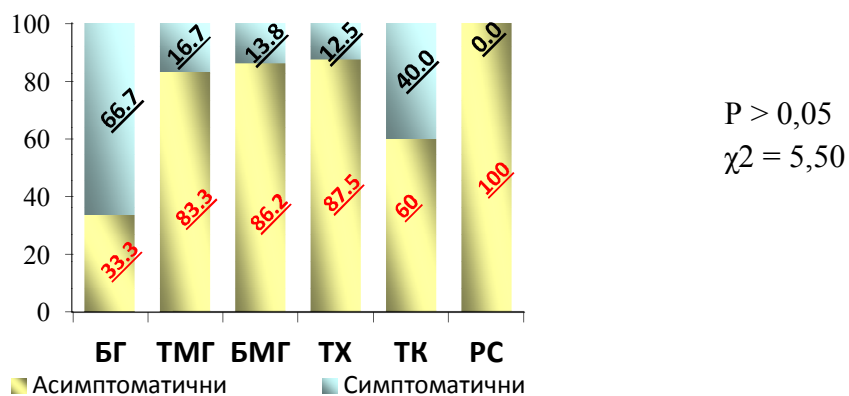
Съвпадение на предоперативната със следоперативната диагноза на наблюдаваният контингент се установи при Базедова гуша, Токсична мултинодуларна гуша и Рецидивната струма. При останалите нозологични единици се наблюдаваше различие. Различието между предоперативната и следоперативна диагноза при Тиреоидит на Хашимото и Тиреоидния карцином е минимално, докато при Билатералната мултинодуларна гуша е по-значимо. При Билатералната мултинодуларна гуша – преди операцията диагнозата е поставена при 48%, а след операцията и хистологичното изследване относителният дял на тази нозологична единица е намалял с почти 10 пункта. Тази разлика е отразена с покачващ относителен дял при другите нозологични единици, като с 4 пункта нараства диагнозата Тиреоидит

на Хашимото, а с 5 пункта – диагнозата Тиреоиден карцином. Тези регистрирани несъвпадения при тези нозологични единици са свързани предимно с неуточнени в предоперативния период диагнози.

Проведеният статистически анализ не показва съществуването на статистически значими различия между предоперативната и следоперативна диагнози ($P > 0,05$). Този извод беше потвърден и от проведеното вътрегрупово сравнение ($P > 0,05$) (Фиг. 4). Предвид най-често упоменатите в научната литература като рисков фактор заболявания (токсична струма, тиреоиден карцином и рецидивна струма) за развитие на СХП при ТТ, тези нозологични единици се разгледаха в подробен план.

При разпределяне на седемнадесетте симптоматични пациента по окончателна диагноза се установи че най-висок дял на проява на симптоми имат тези оперирани за Базедова гуша 66,7%, следвани от тези за тиреоиден карцином 40%, токсична мултинодуларна гуша 16,7% и билатерална мултинодуларна гуша 13,8%. Изненадващо нисък относителен дял до липсващ такъв заемаха пациентите, оперирани за тиреоидит на Хашимото 12,5% и за рецидивна струма 0,0% (Фиг. 5).

Трябва да се отбележи, че не се установи статистически значима разлика в честотата на СХП, проявен със симптоми на хипокалциемия в групите болни, разпределени по диагноза ($P > 0,05$; $\chi^2 = 5,50$) (Фиг. 5).



Фиг. 5. Разпределение на пациентите според окончателната диагноза.

Търсейки елементи на токсична нокса и по-голям относителен дял на болните с тиреотоксикоза, обединихме групите на болните с Базедова гуша и Токсична мултинодуларна гуша. Въпреки тази целенасоченост, резултатите отново не показаха статистически значима зависимост между тиреоидната патология и СХП проявен със симптоми на хипокалциемия ($P > 0,05$; $\chi^2 = 8,28$) (Таблица 3).

Таблица 3. Разпределение на пациентите след обединени диагнози, свързани с тиреотоксикоза.

Диагноза	Пациенти		Симптома- тични		Асимптома- тични		Общо		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Базедова гуша + Токсична мултинодуларна гуша	8	38,1%	13	61,9%	21	100%	P>0,05 $\chi^2=8.28$		
Билатерална мултинодуларна гуша	4	13,8%	25	86,2%	29	100%			
Тиреоидит на Хашимото	1	12,5%	7	87,5%	8	100%			
Тиреоиден карцином	4	40,0%	6	60,0%	10	100%			
Рецидивна струма	0	0,0%	7	100,0%	7	100%			
Общо	17	22,7%	58	77,3%	75	100%			

При проследяване на калциевите нива на 20-ти и 48-ми следоперативен час при значителна част от пациентите (76,2% \pm 9,3) в обединената група (Базедова гуша и Токсична мултинодуларна гуша) се установиха субнормални стойности на Ca^{++} под 2,12 mmol/l (P < 0,01; u = 3,98; u = 3,95). Същевременно, по-голямата част от случаите в обединената група бяха с нормални ИОПТХ стойности над 12 pg/ml (P < 0,05; u = 2,3). Такъв висок относителен дял на случаи с нормални стойности на ПТХ в тази група се установи и на 20-ти и 48-ми следоперативен час (P < 0,05).

Следоперативната хипокалциемия след ТТ особено при болни с тиреотоксикоза е очакван и добре познат клиничен проблем. Много често, възникването на това явление се обуславя като последица от хирургичната травма върху ПЩЖ (деваскуларизация, инцидентно отстраняване). Не винаги обаче тези механизми са достатъчни за обяснение на следоперативната хипокалциемия при тези болни. Така например, в проведен сравнителен анализ от Annerbo и сътр., освен, че е установена по-висока степен на хипокалциемия при болните претърпели ТТ за Базедова гуша спрямо тези оперирани за мултинодуларна гуша, при някои от тях клинична симптоматика е наблюдавана на фона на нормални нива на ПТХ. Обясненията на авторите за тези състояния са свързани предимно с нарушенията в калциевата хомеостаза на базата на персистиращ субклиничен биохимичен хипертиреоидизъм, въпреки преди това постигнатото медикаментозно еутиреоидно състояние.

Подобни промени се регистрираха и при анализ на нашите резултати. Всичките 21 пациента от обединената група бяха оперирани в еутиреоидно състояние след предварителна медикация с антитиреоидни препарати по схема, назначена от насочващия ендокринолог. При 16 от тях се регистри-

раха субнормални нива на калций на 20-ти и 48-ми час. При 7 от тези 16 болни тази хипокалциемия корелираше с ниските стойности на ПТХ, проследени за същите времеви периоди, докато при останалите болни нямаше такава съществена зависимост. Само трима от тези болни с нормални нива на ПТХ, развиха лека форма на клинична симптоматика, която бе овладяна с прием на пер орален калций. Останалите болни няхаха оплаквания и не изискваха лечение, независимо от биохимичните отклонения. Очевидно тези отклонения на калциевите нива при тези пациенти не бяха свързани с интегритета на ПЩЖ, както е описано и от други автори. Вероятно други допринасящи фактори влияеха за развитието ѝ. В проучване на Jessie и сътр. са упоменати и други възможни причини, като хемодилуция, в резултат на инфузии на разтвори в периоперативния период; увеличена уринарна калциева екскреция като следствие на оперативния стрес; абнормно калцитониново освобождаване от хирургичната манипулация върху щитовидната жлеза и не на последно място – следоперативното отключване на т. нар. „синдром на гладните кости”. Но всички тези предположения са извън обсега на настоящото проучване. Вече бе упомената корелационната зависимост при 7-те пациента с ниски стойности на ПТХ и хипокалциемия, но е важно, че 5 от тях развиха клинична симптоматика, овладяна с перорална заместителна терапия. В този смисъл бе наблюдавана силна зависимост между ниските нива на ПТХ и следоперативната хипокалциемия. От резултатите до тук можем да предположим, че при пациенти с нормални нива на ПТХ, клиничната изява на симптоматичната хипокалциемия не е изключена, особено при тези оперирани за токсична струма. Освен това, тези пациенти са със сигнификантно по-висока честота на биохимична хипокалциемия, която най-вероятно не е свързана с паратиреоидна дисфункция.

Тоталната тиреоидектомия е безспорния метод на избор за лечение на тиреоидния карцином. Важно условие за реализиране на терапевтичния успех е анблок отстраняването на патологичната със здравата тиреоидна тъкан, която понякога е свързана с поражения на околните структури особено на ПЩЖ и техните хранещи съдове. Пряко отражение на това усложнение е развитието на СХП. При това разпределение на пациентите по диагноза, в тази група с малигнени тиреоидни заболявания попадаха 10 от нашите болни. При 4-ма от тях се регистрира спад на ПТХ, като СХП със симптоми на хипокалциемия се разви и при четиримата болни. Трима от тези болни бяха с по две или три деваскуларизирани ПЩЖ и съответно и

при тримата бе регистриран внезапен сигнификантен спад на ИОПТХ още по време на оперативната процедура, като се наблюдаваше значима корелация с броя на деваскуларизираните ПЩЖ. Такава зависимост не се установи при последния пациент от тази група със субнормални нива на ПТХ, който на практика нямаше деваскуларизирани или засегнати ПЩЖ и съответно изследваните ИОПТХ нива бяха в референтни стойности. При последващите дейности обаче, бе отчетен значим спад на ПТХ, който спад се отрази на калциевите нива в следващите дни и съответно клиничната изява на симптоматична хипокалциемия бе по-късна. Основните доводи на повечето автори за разглеждане на малигнените тиреоидни заболявания като рискови фактори за развитието на СХП, са стремежът на хирурга за отстраняване на цялата тиреоидна тъкан или необходимостта от профилактична или терапевтична ШЛД. Факти, излагащи ПЩЖ и техните съдове на допълнителен риск при експлорация. В проведен сравнителен анализ от Sokouti и сътр. върху 65 пациента с тиреоиден карцином е установена статистически значима висока честота на СХП в групата с проведена ШЛД спрямо тази само с ТТ.

Всичките симптоматични пациенти от нашата група бяха с извършена ШЛД на централния компартимент. Тя се извършваше при клинично установени (визуално или палпаторно) паратрахеални лимфни възли. Профилактична ШЛД не се извърши при нито един, дори и при тези с предоперативно диагностициран тиреоиден карцином, но без интраоперативно установена лимфаденопатия.

Независимо от това, че тази асоциация на шийна лимфна дисекция и СХП е в синхрон с посочените данни в повечето литературни източници, относително малкият дял на обследваната група не позволява статистически достоверни заключения.

Реоперативната тиреоидна хирургия е свързана с висока честота на усложнения особено ако тя се наложи след билатерална субтотална резекция. В проведен сравнителен анализ от Rudolph и сътр. е установена трикратно по-висока честотата на перманентната хипокалциемия при двустранна експлорация за цялостно премахване на рецидивната струма спрямо едностранна такава. Всичките 7 пациенти с рецидивни гуши бяха с бенигни резултати от хистологичния анализ. Трима от тях бяха с извършени преди това субтотални резекции, а останалите четирима с едностранна лобектомия. СХП проявен със симптоми на хипокалциемия не се разви при нито един. При двама от пациентите, подложени на двустранна шийна экс-

плорация за извършване на ТТ, се регистрира интраоперативен и следоперативен спад на ПТХ. Единият от тях бе с една деваскуларизирана ПЩЖ, а другият с три засегнати (потъмнели), но жизнени ПЩЖ. Останалите болни бяха с нормални нива на ПТХ през цялото проследено време, като при само един от тях – също подложен на двустранна шийна експлорация – настъпи непреднамерена ексцизия на една ПЩЖ поради трудна дисекция. Някои автори отбелязват, че отстраняването на една ПЩЖ не би била от клинично значение, но подчертават, че е рисков фактор за поява на постиреоидектомична хипокалциемия. Както и в нашия случай, от тези трима пациенти с двустранна шийна експлорация, при двама от тях се регистрираха субнормални калциеви нива след 20-тия час, но те не проявиха никаква клинична симптоматика и не изискваха специални грижи или наблюдения. Не се установиха съществени динамични отклонения в нивата на ПТХ и калций при тези с извършени преди това едностранна тиреоидна лобектомия. От получените данни може да се предположи, че действително реоперативната тиреоидна хирургия е по травмираща процедура за околните тъкани.

1.4. Предоперативни размери на щитовидната жлеза

Увеличението на ЩЖ в повечето случаи е елемент от клиничната характеристика на тиреоидната патология. Нарастването ѝ се дължи на различни хормонални или имунологични причини, както и на възпалително-инфилтративни или пролиферативни тласъци или на други метаболитни нарушения. Повърхностната ѝ локация е лесна за оглед и палпация. Предоперативния обем е разглеждан като важен клиничен белег оказващ влияние върху следоперативните усложнения в тиреоидната хирургия. Безспорно, определянето на размерите ѝ чрез образните методики са поинформативни и прецизни, отколкото данните от физикалния статус и инспекция. Но всеки клиницист при първа среща с пациента добива представа и ориентир ръководен от стандартизираните в рутинната клинична практика класификации за тиреоидните размери, освен ако няма елементи на ретростернална или интраторакална компонента изискващи по-специфични изследвания.

В настоящото изследване бе анализирана зависимостта между предоперативните размери на ЩЖ и СХП след ТТ. Предоперативните размери на ЩЖ се определиха по общоприетата за ежедневната хирургична практика класификация на СЗО. Разпределението на болните според степента на уголемяване на ЩЖ е както следва:

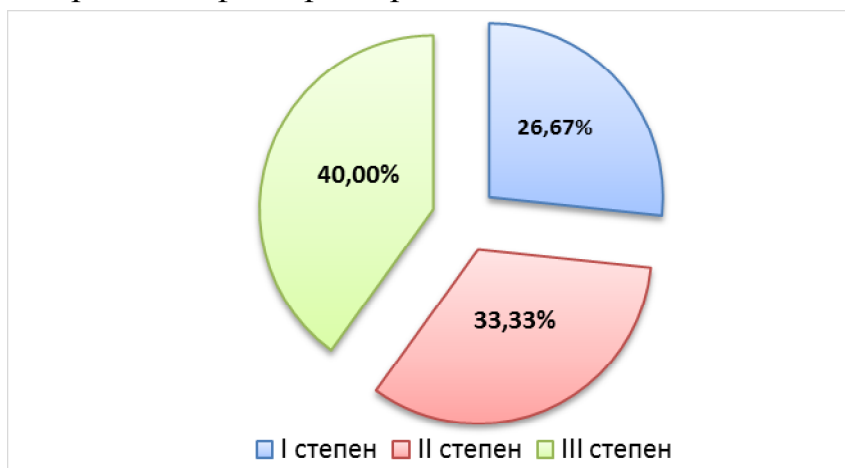
- I – степен – 20 пациента (26,66%);
- II – степен – 25 пациента (33,33%);
- III – степен – 30 пациента (40%);

В нашето проучване нямаше пациенти, показани за ТТ, отговарящи на степен 0. За отбелязване е, че петима от болните с III степен уголемени жлези имаха елементи на субстернална екстензия, определени чрез клинични и образни методики. В зависимост от това разделихме болните на три групи:

- 1 група с нискостепенни струми (I степен);
- 2 група със средностепенни струми (II степен);
- 3 група с високостепенни струми (III степен);

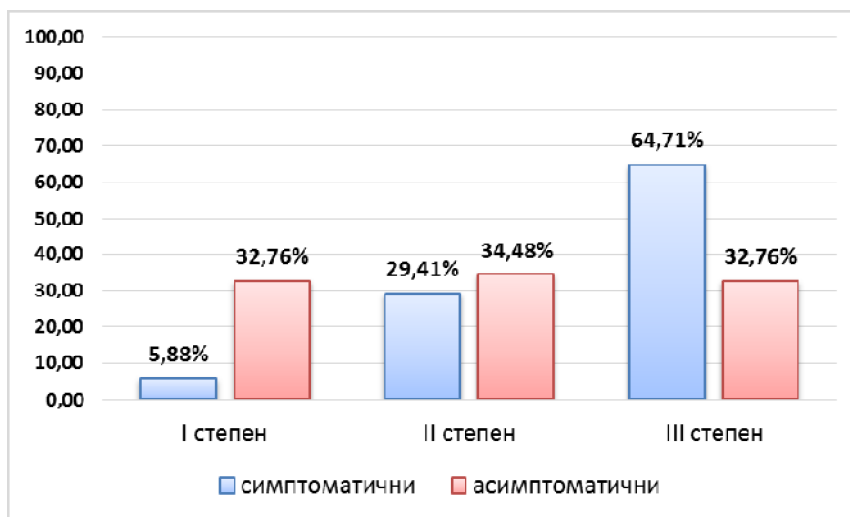
Резултатите показаха, че повечето оперирани болни са със средни и високи степени на уголемяване на ЩЖ от група 2 и 3 (Фиг. 6).

Според Vergi и Nouari видимите от дистанция гуши са обременени с повишен риск от усложнения при ТТ. Така например в проведено проспективно проучване от Zambudio и сътр. върху 301 пациента с цел анализирание на рисковите фактори, свързани с усложненията в тиреоидната хирургия установяват, че големите цервикални струми от III степен са един от двата независими рискови фактора за развитието на СХП.



Фиг. 6. Разпределение на пациентите по степен на размери на ЩЖ определени по Класификация на СЗО.

Данните от настоящия сравнителен анализ показват, че честотата на СХП, проявен със симптоми на хипокалциемия, е сигнификантно по-висока при болните с високостепенни струми от III степен (36,7%) в сравнение с болните със средно- и нискостепенни струми от II (20,0%) и I (5,0%) степени. Тази разлика е статистически значима ($P < 0,05$; $\chi^2 = 7,02$) (Фиг. 7).



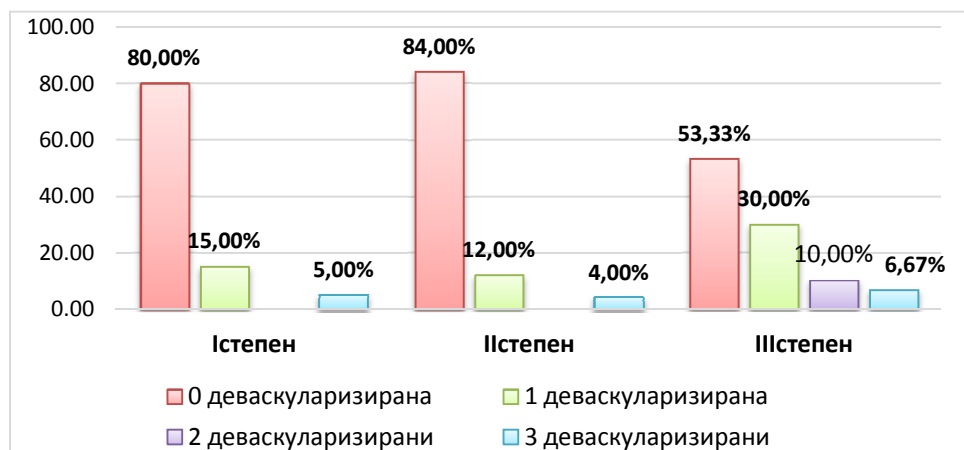
$P < 0,05$
 $\chi^2 = 7,02$

Фиг. 7. Разпределение на пациентите по степен на размери на ЩЖ определени по Класификация на СЗО и СХП проявен със симптоми.

Като се има предвид, че нормалната маса на ЩЖ е от порядъка на 25 до 35 грама, Mc Henry и Piotrowski установяват значителен СХП след ТТ при обемисти над 100 грама жлези. В редица анализи тази корелационна връзка е в права зависимост. В настоящото проучване не бе проведено сравнително изследване с обща маса на жлезите, но се наблюдаваше статистически значима зависимост при сравнението на ехографски измерения обем на ЩЖ. Средният обем на жлезата при болните с високостепенни струми бе $(42,68 \pm 3,75 \text{ cm}^3)$ спрямо $(28,56 \pm 3,35 \text{ cm}^3)$ и $(21,31 \pm 1,43 \text{ cm}^3)$ при средно и нискостепенните струми ($P < 0,05$). Големите размери на ЩЖ са посочвани като рисков фактор за развитието на СХП след ТТ, особено при съчетание със субстернална компонента. В съвременно мащабно мултицентрово проучване проведено от Testini и сътр. върху 19,662 хил. пациента е установено че тези гуши със субстернална екстензия са с по-голям риск от интра- и следоперативни усложнения в частност от преходен и траен СХП спрямо само цервикалните струми без медиастинална екстензия.

В нашето проучване някои от симптоматично болните с масивни гуши имаха такива елементи на субстернална екстензия в областта на горния медиастинум над аортната дъга, определени като първа степен по класификация предложена от Huins и сътр. Тези факти при тях бяха съчетани, както с оперативните затруднения при отстраняване на ЩЖ, така и с трудната идентификация и „in situ” съхранение на ПЩЖ. От общо 75 проведени ТТ, деваскуларизация на една, две или три ПЩЖ настъпиха при 22 болни, като 18 от тях бяха със средновисоки и високостепенни струми.

Съответно по три девакуларизирани ПЩЖ имаха 4 болни, по две 3 болни и по една имаха 15 болни (Фиг. 8).



Фиг. 8. Относителен дял на пациентите по степен на размери на ЩЖ определени по Класификация на СЗО и брой девакуларизирани ПЩЖ.

В тази група, оформена от 7 болни с по две и три девакуларизирани ПЩЖ (разгледани подробно в по-долните анализи), такъв елемент на субтернална екстензия бе налице при пет от тях – всичките с III степен уголемени ЩЖ (Таблица 4).

Таблица 4. Разпределение на пациентите по степен на размери на ЩЖ, определени по Класификация на СЗО и брой девакуларизирани ПЩЖ.

Степени \ Брой девак. жлези	I степен n	II степен n	III степен n	Общ брой пациенти
0 девакуларизирана	16	21	16	53
1 девакуларизирана	3	3	9	15
2 девакуларизирани	0	0	3	3
3 девакуларизирани	1	1	2	4
Общ брой пациенти	20	25	30	75

Следователно настъпващите девакуларизации на ПЩЖ бяха в строга зависимост с тази анатомична особенност, като при трима девакуларизирани ПЩЖ останали по местата си се констатира с последващ "knife" тест, а при останалите двама бяха открити по капсулата на отстранената ЩЖ – непреднамерено отстранени. Останалите двама болни в тази група бяха с II и I степен уголемени ЩЖ (Таблица 4). Някои от ПЩЖ при тях бяха преднамерено отстранени, поради онкологична радикалност. Всичките болни в групата с по две и три девакуларизирани ПЩЖ бяха със субнормални ПТХ нива, описани по-долу. От друга страна, се установи, че в групата от 15 болни с по една пострадала ПЩЖ повечето от тях са също с

високостепенни струми, като девет са с III степен и по трима болни с II и I степени ($P < 0,01$). Следователно, от изложените данни, можем да заключим, че като основна причина за непреднамерена ексцизия или дева-скуларизация на ПЦЖ се явяваше, както степента на абнормно уголемена-та ЩЖ, така и съчетаната ѝ субстернална екстензия. Получените резултати съответстват с посочените в повечето литературни източници причини и механизми за паратиреоидна инсуфициенция, водещи до СХП. При динамичното проследяване на нивата на ПТХ (ИОПТХ и ПТХ на 6-ти, 20-ти, 48-ми и 72-ри час) и извършеното сравнение с предоперативно определените от физикалния преглед размери на ЩЖ, се установи, че най-висок дял от случаи със субнормални нива на ПТХ заемат тези с високостепенни струми, следвани от тези със средна и ниска степен на уголемяване на ЩЖ (Таблица 5).

Таблица 5. Нива на ИОПТХ и ПТХ на 6-ти, 20-ти, 48-ми и 72-ри час

		ПТХ < 12 pg/ml		ПТХ > 12 pg/ml		Общо		P	χ^2
		n	%	n	%	n	%		
ИОПТХ	I степен	3	15,0%	17	85,0%	20	100,0%	P<0,05	$\chi^2=7,73$
	II степен	4	16,0%	21	84,0%	25	100,0%		
	III степен	12	40,0%	18	60,0%	30	100,0%		
	Общо	19 (25,3%)		56 (74,7%)		75 (100,0%)			
ПТХ – 6 ч.	I степен	3	15%	17	85%	20	100,0%	P<0,05	$\chi^2=7,05$
	II степен	7	28,0%	18	72,0%	25	100,0%		
	III степен	16	53,3%	14	46,7%	30	100,0%		
	Общо	26 (37,0%)		49 (63,0%)		75(100,0%)			
ПТХ – 20 ч.	I степен	4	20,0%	16	80,0%	20	100,0%	P<0,05	$\chi^2=7,77$
	II степен	6	24,0%	19	76,0%	25	100,0%		
	III степен	16	53,3%	14	46,7%	30	100,0%		
	Общо	26(34,7%)		49(65,3%)		75 (100,0%)			
ПТХ – 48 ч.	I степен	3	15,0%	17	85,0%	20	100,0%	P<0,05	$\chi^2=7,38$
	II степен	5	20,0%	20	80,0%	25	100,0%		
	III степен	14	46,7%	16	53,3%	30	100,0%		
	Общо	22 (29,3%)		53 (70,7%)		75 (100,0%)			
ПТХ – 72 ч.	I степен	2	10%	18	90%	20	100,0%	P>0,05	$\chi^2=4,59$
	II степен	4	16%	21	84%	25	100,0%		
	III степен	9	30%	21	70%	30	100,0%		
	Общо	15 (20%)		60 (72,0%)		75 (100,0%)			

Резултатите недвусмислено показват силната зависимост между степента на увеличаване на ЩЖ и увеличената честота на субнормални стой-

ности на ПТХ. Интересно е да се отбележи, че тази зависимост е статистически значима за всички времеви периоди на изследване ($P < 0,05$), с изключение на резултатите от 72 час ($P > 0,05$).

Подобна зависимост се установи и при сравнение със серумните калциеви нива за всичките времеви периоди. Статистически значима разлика се регистрира след 48-ми следоперативен час ($P < 0,05$). В повечето случаи тази зависимост бе пряко отражение на пострадалата паратиреоидна тъкан. Общият брой на деваскуларизираните ПЩЖ се оказа сигнификантно по-висок при пациенти с III степен гуши спрямо останалите от II и I степен (Фиг. 8). Това от своя страна е в еднопосочна корелационна зависимост с установената по-висока честота на СХП при пациенти с високостепенни струми.

Обобщени данни за прогноза на следоперативната хипокалциемия са представени от систематичен преглед и метаанализ извършен от Edafe и сътр. Анализирани са резултати от 115 проучвания с проведена ТТ. Установената честотата на следоперативната хипокалциемия е 27% (19 – 38%) за преходната и 1% (0 – 3%) за перманентната. Като независими биохимични предиктори за *преходна хипокалциемия* са посочени, предоперативните нива на витамин Д и калций, периоперативните ПТХ нива и следоперативните магнезиеви нива. Като клинични предиктори са посочени рецидивната струма, реоперациите за следоперативно кървене, непреднамерената ексцизия на ПЩЖ, ПА, Базедовата гуша и женския пол. Като независими предиктори за *перманентна хипокалциемия* са посочени, нива на $Ca < 1,88 \text{ mmol/l}$ на 24 следоперативен час, идентификацията на по-малко от две ПЩЖ по време на операция, реоперацията за кървене, Базедовата гуша и размерите на щитовидната жлеза.

В извършения дотук анализ, някои от предиктивните показатели посочени в обширния метаанализ на Edafe корелираха с нашите лабораторни и клинични наблюдения, но поради получаващия се сравнително малък относителен дял на случаи при различното разпределение дотук, не дадоха възможност за солидни и аргументирани заключения освен при извършения анализ за размерите на щитовидната жлеза.

От получените резултати става ясно, че при оценка на индивидуалния риск от развитие на следоперативна хипокалциемия единствен фактор със статистическа достоверна значимост е големината на щитовидната жлеза ($P < 0,05$; $\chi^2 = 7,02$).

Останалите изследвани показатели, а именно пол, възраст, заболяване

(диагноза) – не показват статистически значима връзка със следоперативната калциемия ($P > 0,05$).

Липсата на съществени различия от изложените резултати позволяват да се приеме, че предоперативните размери на щитовидната жлеза оценени по клиничен или ехографски способ са показатели с прогностично значение за развитие на СХП.

2. Анализ на значимостта на ИОПТХ мониторинг като средство за оценка на риска от развитие на СХП след ТТ

СХП след ТТ е болестно състояние в резултат на директна последица от хирургичната интервенция, водеща до намалена или липсваща продукция на паратиреоиден хормон от ПЩЖ. СХП се дефинира като състояние на занижени под институционално приетите референтни граници на ПТХ. Паратиреоидния хормон е основния регулатор на калциево-фосфорната обмяна. Следоперативната хипокалциемия индуцирана от хипопаратиреоидизма, представлява редуциране на серумните концентрации на Ca^{++} нива под приетите референтни граници и в повечето случаи изисква лечение с коригираща калциева суплементация и/или витамин Д деривати. Клиничната изява на СХП е свързана с поява на невро-мускулни симптоми предизвикани от занижените серумни стойности на Ca^{++} (хипокалциемия).

Все още съществуват различия относно дефиницията за следоперативната хипокалциемия и хипопаратиреоидизъм. Трябва да се отбележи, че до момента няма консенсусно приети стандартизирани дефиниции и препоръки за СХП и хипокалциемия след ТТ. За определяне на хипокалциемия при пациенти претърпяли тиреоидни резекции, някои автори използват различни прагови стойности на серумен калций, други съчетават тези с наличие на симптоми на хипокалциемия, а трети разглеждат само симптоматичните пациенти изискващи заместително лечение. По този начин се наблюдава различна честотата на случаите на хипокалциемия след ТТ, варираща от 2% до 83% като зависи от приетите дефиниции от различните автори.

Относно предиктивната стойност на ПТХ за развитието на хипокалциемия, сравнена с тези на Ca^{++} нива, в литературните източници също се срещат различия в заключенията. Lindblom и сътр. при сравнение на предиктивната стойност на ИОПТХ нива с тези на Ca^{++} нива отчетени на следващия ден установяват по-добра чувствителност и специфичност на ниските ИОПТХ за предсказване на симптоматична хипокалциемия, отколкото Ca^{++} нива, измерени на следващия ден. Ghaheri и сътр. обаче след проведен

техен анализ формулират извода, че постоперативните нива на ПТХ корелират с хипокалциемията, но не могат да я прогнозират. Според Richards и сътр., няма по-предиктивни, клинично ползвотворни и икономически ефективни средства, от ИОПТХ анализи.

За анализ на значимостта на ПТХ като средство за оценка на риска от развитие на СХП проявен със симптоми на хипокалциемия се изследваха интраоперативно измерените нива на ПТХ, взети до десетата минута след тотално отстраняване на щитовидната жлеза. Използваха се абсолютните стойности на ПТХ. За прагова стойност на ПТХ се прие тази определена като най-ниска от референтната граница на използвания анализ и апаратура. Всички болни се разгледаха като такива със субнормални нива на ПТХ при стойности под 12 pg/ml и с нормални нива на ПТХ при стойности над 12 pg/ml.

В настоящето проучване СХП беше дефиниран, когато стойностите на паратиреоидния хормон бяха под референтните граници (ПТХ < 12 pg/ml), придружени с поява на симптоми на хипокалциемия. Отделно пациенти с наличие на симптоми също бяха класифицирани като такива независимо от нивата на ПТХ.

Всички пациенти бяха клинично оценени за симптоми или белези на следоперативна хипокалциемия, независимо от резултатите на ПТХ анализите. Смятайки, че смесването на двата параметъра (биохимична и симптоматична хипокалциемия) биха могли да водят до подвеждащи заключение в настоящия анализ като хипокалциемично болни се разгледаха само тези със симптоми.

Според наличието или липсата на симптоми болните се разделиха на две функционални групи – симптоматични и асимптоматични. Общият брой на симптоматично болните бе 17 (22,67%), а на асимптоматичните 58 (77,33%).

От общо 75 пациенти, подложени на ТТ, при 19 (25,33%) се установиха субнормални ИОПТХ нива. Дванадесет от тези 19 болни (63,15%) развиха клиника на СХП със симптоми на хипокалциемия и седем от тях (36,85%) останаха асимптоматични за целия проследен период. (Таблица 6)

При всички тези 7 асимптоматични болни с регистриран първоначален ИОПТХ спад се установи покачваща и нормализираща се тенденция на нивата на ПТХ към края на проследяването. Петдесет и шест от 75 пациента (74,7%) бяха с нормални ИОПТХ нива. При пет от тези 56 пациента (8,92%) обаче, се развиха симптоми на хипокалциемия, въпреки нормални-

те ИОПТХ нива. При по-нататъшното проследяване, двама от тези болни бяха със субнормални стойности на ПТХ и се наблюдаваше еднопосочна зависимост между ниските нива на ПТХ и наличните симптоми. При останалите трима симптоматично болни нивата на ПТХ оставаха в референтни интервали. Тези трима болни бяха оперирани за токсична струма, чиято симптоматика най-вероятно бе свързана с нарушения в калциево-фосфорната хомеостаза в резултат на „тиреотоксична остеодистрофия” или на други причини отколкото на паратиреоидна дисфункция. Подобни резултати са съобщени и от други автори, които обаче също подчертават по-леката клинична форма на хипокалциемия при тези болни, както бе и при нашите пациенти.

Таблица 6. Разпределение на пациентите в зависимост от нивата на ИОПТХ и наличието или липсата на клинични симптоми на хипокалциемия в следоперативния период.

Групи \ ПТХ	ИОПТХ < 12 pg/ml		ИОПТХ >12 pg/ml		Общо	
	n	%	n	%	n	%
Симптоматични	12	63,15%	5	8,92%	17	22,67%
Асимптоматични	7	36,85%	51	91,07%	58	77,33%
Общо	19 (25,33%)		56 (74,67)		75 (100%)	

Докладваната честота на следоперативна хипокалциемия с нормални ПТХ нива (*т.нар. фалшиво негативни случаи*) не е малка, особено при пациенти с токсична струма, но все още няма яснота относно точния механизъм на развитие. Трябва да се отбележи, че този феномен на редукция на Са⁺⁺ концентрации при нормални ПТХ нива се наблюдава, както при по-малките по обем резекции, така и при несвързани с ЩЖ операции с варираща честота от 1 до 16,3%.

Обратното състояние на „еукалциемия“ при ниски стойности на ПТХ (*т.нар. фалшиво позитивни случаи*), както бе наблюдавано при седем от нашите болни е също отбелязано в литературните източници като явление с неизяснени механизми. Въпреки, че са възможни такива случаи с фалшиво позитивни или фалшиво негативни резултати, както бе и в нашето проучване, установено е, че ИОПТХ анализи разчитат на сравнително добрата точност за прогноза.

Напоследък, дори се очертават като предпочитан тест за своевременна диагностика и лечение на СХП при ТТ.

В проведен сравнителен анализ за точността на теста варираща от 86 до 98%, не са установени съществени различия между ИОПТХ измерените

результати сравнени с тези в следоперативния период.

В други две големи проучвания с висока доказателствена стойност е установено, че ПТХ измерено по-всяко време от десетата минута след ТТ предоставя еднакво точни предиктивни резултати. Richards и сътр. в проспективен анализ върху 30 пациента подложени на ТТ намират ИОПТХ < 10 pg/ml, като акуратен предиктор за развитие на симптоматична хипокалциемия с достигаща чувствителност до 80% и 100% специфичност. Аналогични заключения са отбелязани и в по-съвременен анализ проведен от Lang и сътр., които също намират ИОПТХ тест като надежден предиктор за развитие на клинично значима хипокалциемия с установена чувствителност от 82,4% и специфичност 95%. Освен това те отбелязват и неговата прогностична роля за определяне на случаи с еукалциемия, правещи теста подходящ за употреба в условията на еднократна хирургия. Обобщени данни за предиктивната значимост на ПТХ са представени в метаанализ на 12 проучвания извършен от Noordzij и сътр. Анализирани са резултатите на 457 пациенти с проведена ТТ, 21,1% от които са развили хипокалциемия след операцията. Средното ИОПТХ ниво, измерено между 0 и 20 мин. след отстраняване на жлезата е статистически значимо пониско при хипокалциемичните спрямо нормокалциемичните след операцията пациенти. Авторите не установяват сигнификанти различия в предоперативните стойности на ПТХ при двете групи болни.

В нашия анализ също се наблюдаваше значима корелация на средните стойности на ИОПТХ при симптоматично болните спрямо асимптоматичните. Общо 17 (22,7%) болни развиха симптоми на хипокалциемия, а останалите 58 (77,3%) бяха асимптоматични. Средните ИОПТХ нива при симптоматично болните бяха 9,04 pg/ml, а при асимптоматичните – 30,9 pg/ml. Установи се, че разликата между двете средни стойности е статистически значима ($P < 0,001$).

За определяне на предиктивната роля на теста, субнормалните стойности на ИОПТХ < 12 pg/ml се разгледаха като показатели за прогноза относно очаквано развитие на СХП със симптоми на хипокалциемия.

За целта се използваха параметрите чувствителност, специфичност, позитивната предиктивна стойност, негативната предиктивна стойност и точност на теста.

Според получените резултати *чувствителността* (способността на теста да предсказва развитието на симптоми на хипокалциемия при субнормални ИОПТХ нива) е 70,59%, а неговата *специфичност* (способност-

та на теста да предсказва асимптоматично протичане при нормални ИОПТХ нива) е 87,93%.

Позитивната предиктивна стойност (т.е. вероятността за развитие на симптоми на хипокалциемия при болни предсказани да развият такива) е 63,16%, а **негативната предиктивна стойност** (т.е. вероятността да не развият симптоми за пациенти предсказани да бъдат асимптоматични) е с много висока стойност от 91,07%.

Изчислената **точност на теста** е 84,0%. Трябва да се отбележи, че при 91,07% от всички пациенти с нормални ИОПТХ нива функционалният резултат е предсказан коректно.

Прогностичната стойност на ИОПТХ концентрации е подчертана в редица анализи. В едно сравнително ново проучване за оценка на предиктивната роля на ИОПТХ тест за развитие на хипокалциемия, проведено от Islam и сътр. върху 65 извършени ТТ бе установена чувствителност и специфичност от 84,0% и 85,0%. Позитивно предиктивната стойност е била 77,8%, а негативно предиктивната стойност 89,5%. Предвид сигнификантната корелация на ниските ИОПТХ нива със следоперативната хипокалциемия и изразената точност на теста от 84,6%, авторите считат единичния анализ за приемлив за прогноза на следоперативна хипокалциемия. Подобен сравнителен анализ за най-точна оценка за предиктивната роля на ИОПТХ тест е проведен в мащабно проучване от Warczyński и сътр. върху 200 извършени ТТ. В този анализ авторите сравняват стойностите на ПТХ в различни времеви периоди (предоперативно, интраоперативно и на 4-ти следоперативен час) и сравняват, както релативния спад на стойностите на ПТХ в различни процентни съотношения, така и понижението му в абсолютните стойности с различни прагови нива спрямо изходните. Установената чувствителност, специфичност, позитивната и негативната предиктивна стойност, както и точността на теста в проучването на Warczyński е както следва: при спад на ПТХ $< 15 \text{ pg/ml}$ – чувствителността е 80%, а неговата специфичност е 91% и съответно позитивната предиктивна стойност е 50%, а негативната предиктивна стойност е 98%, като точността на теста е била 90%.

За разлика от гореизложените резултати на посочените автори, нашите резултати не показаха така висока чувствителност и позитивно предиктивна стойност.

Но специфичността, точността на теста, както и неговата негативно предиктивната стойност са аналогични и високи. От получените резултати

става ясно, че предиктивната стойност на ИОПТХ е много по-висока за прогнозиране на асимптоматично болните, отколкото на симптоматичните.

Следователно основавайки се на тези данни, може да се направи заключение, че при установени нормални стойности на ИОПТХ могат да се подпомогнат решенията в подбора на пациенти за ранна и безопасна дехоспитализация. Докато тези със субнормални ИОПТХ < 12 pg/ml заслужават по грижливо мониториране и евентуално ранно заместително лечение, поради факта, че при повече от половината от тях (63,1%) се очаква развитие на СХП със симптоми на хипокалциемия.

3. Анализ на значимостта на ПТХ анализите в различни времеви периоди, като средство за оценка на риска от развитие на СХП след ТТ.

Коментираните по-горе резултати и установената зависимост между динамиката в нивата на ИОПТХ и следоперативния статус при повечето пациенти, мотивира провеждане на по-обширен анализ.

Изследвани са нивата на ПТХ, измерени във всичките времеви периоди, заложи в дизайна на проучването.

Основна цел на този сериен анализ бе да се провери предиктивната стойност на теста в различните периоди на изследване с оглед избора на най-подходящо време. Използвани са абсолютните стойности на ПТХ. За прагови нива на ПТХ се приеха най-ниските стойности от референтните граници на използвания анализ и апаратура – 12 pg/ml. Всички пациенти бяха клинично оценени за симптоми или белези на следоперативна хипокалциемия. В зависимост от това се разделиха на две функционални групи – симптоматични и асимптоматични. Средните предоперативни нива на ПТХ при симптоматично болните бяха $44,9$ pg/ml, а при асимптоматичните $51,2$ pg/ml. Тази разлика не беше статистически значима ($P > 0,05$). При сравнение на резултатите от следващите анализи се установи статистически значима разлика за двете групи ($P < 0,01$). Средните стойности на ИОПТХ, както и средните следоперативни стойности на ПТХ, навсякъде за всичките времеви периоди бяха със статистически значим спад спрямо изходните нива и за двете (симптоматична и асимптоматична) функционални групи (Таблица 7).

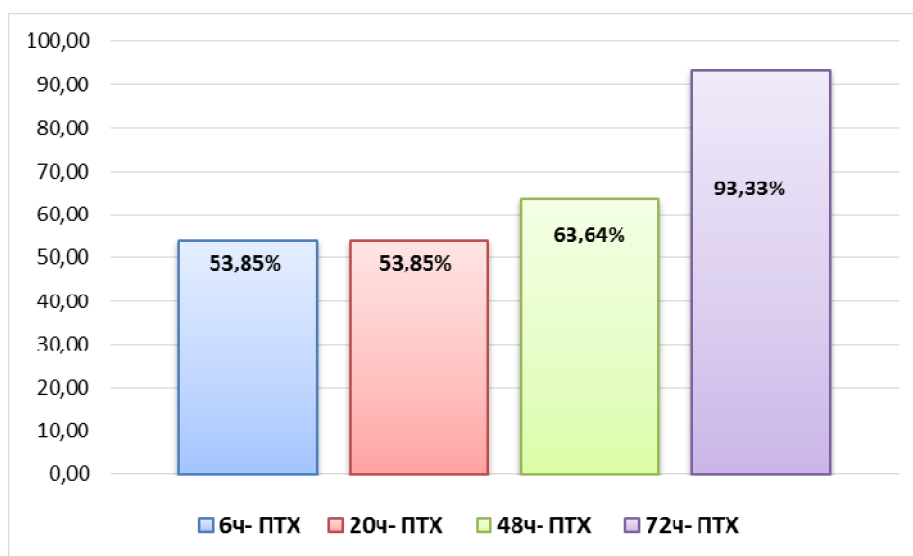
Тази динамика в средните нива на ПТХ за всичките времеви периоди на изследване оставаше в субнормални граници за симптоматичната група и в референтни такива за асимптоматичната група (Таблица 7).

Таблица 7. Стойности на средните нива на ПТХ сравнени при симптоматичната и асимптоматичната групи.

ПТХ	Пациенти	n	Средни нива	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	t	P
ПТХ предоп.	симптоматични	17	44,9765	19,00742	4,60998	1,059	0,293
	асимптоматични	58	51,2793	22,24025	2,92029		
ИОПТХ	симптоматични	17	9,0471	8,29767	2,01248	6,238	<0,001
	асимптоматични	58	30,9824	21,96291	2,88387		
ПТХ 6ч.	симптоматични	17	8,1765	11,00406	2,66888	4,527	<0,001
	асимптоматични	58	25,5732	20,68740	2,76447		
ПТХ 20ч.	симптоматични	17	9,4235	14,12120	3,42489	3,562	<0,001
	асимптоматични	58	28,5171	20,68297	2,71581		
ПТХ 48ч.	симптоматични	17	9,7606	14,39186	3,59796	5,152	<0,001
	асимптоматични	58	35,2414	25,84675	3,39384		
ПТХ 72ч.	симптоматични	17	8,2513	10,74366	2,68592	7,259	<0,001
	асимптоматични	58	39,5735	19,69037	3,37687		

Проведе се сравнителен анализ в различни времеви периоди с цел определяне на предиктивната стойност на теста. Установи се, че предиктивната стойност на теста за двете времеви периоди, а именно за 6-ти и 20-ти час бе еднаква. За следващите времеви периоди – 48-мия и 72-рия час предиктивната стойност на теста (т.е. вероятността за развитие на симптоми на хипокалциемия при болни предсказани да развият такива) се подобряваше значимо, като на 72 час тя достигна до 93,33%.

Обобщени резултати относно предиктивната стойност на теста са представени на Фиг. 9, където е видно че за 6-ти и 20-ти час при болни със субнормални нива на ПТХ, вероятността за развитие на симптоми бе 53,83%, за 48-мия час 63,64%, а за 72-рия час бе 93,33% (Фиг. 9).



Фиг. 9. Вероятност за развитие на симптоми през различните времеви периоди.

С цел изграждане на алгоритми за действие и добиване на акуратни резултати се изследваха и съпоставиха показателите чувствителност и специфичност. Най-ниски резултати се отчетоха за ИОПТХ стойности, но се установи, че освен, че се подобряваха във времето, техният предел за всичките анализи бе над 70%, т.е. очакваната прогноза за функционалния изход е сравнително висока (Таблица 8).

Подобни резултати с нарастващ прогностичен тренд във времето са изложени и от други автори. Така например в оригинално проучване на Lombardi и сътр. след многократното проследяване на ПТХ 0, 2, 4, 6, 24 и 48 часа след оперативната интервенция, установяват, че стойности на хормона под долна референтна граница ($< 10 \text{ pg/ml}$) на 4-ти и 6-ти час най-коректно предсказват хипокалциемия с чувствителност 94% и 100% специфичност. В друг подобен анализ проведен от Graciano и сътр. след многократно серийно проследяване на нивата на ПТХ установяват, че стойности на хормона под долна референтна граница ($< 11 \text{ pg/ml}$) на 12-ти следоперативен час са с по-добра чувствителност 90,3% и специфичност 87,3% спрямо тези измерени периоперативно или на 4-ти час. Освен това авторите не намират статистически значими различия при съпоставяне на резултатите от серийното (няколкократното) измерване на ПТХ при даден пациент спрямо еднократния такъв ПТХ анализ.

Чувствителността, специфичността, позитивно и негативно предиктивната стойност за способността на ПТХ за предсказване на СХП проявен със симптоми на хипокалциемия бяха изчислени за пет времеви периода както следва: интраоперативно (от 0 до 10-тата минута след ТТ), следоперативно на 6-ти, 20-ти, 48-ми и 72-ри час (Таблица 8). Чувствителността, специфичността и позитивно предиктивната стойност се подобряваха във времето в по следващите анализи, като най-добър резултат се установи на 72-ри час. От Таблица 8 става ясно, че позитивно предиктивната стойност на теста до 72-ри час бе сравнително слаба, но негативно предиктивната стойност за всички времеви периоди на ПТХ анализите е над 90%.

Подобни резултати са регистрирани и в други проучвания. Така например в проведено проспективно проучване от Graciano и сътр. е установено, че по-късно изследваните ПТХ анализи са с по-голяма предиктивна точност. Те установяват, че докато по-ранните проби са с чувствителност от 93,6% и специфичност от 78,5%, то по-късно проверения тест е с 90,3% чувствителност и 87,3% специфичност. Съответно отчетените резултати за позитивната предиктивна стойност на теста са били по-добри в по-късните

анализи от 73,7% спрямо по-ранните 63%, докато резултатите за негативната предиктивна стойност са еднакво високи, както за по късните 95,8%, така и за по ранните анализи 96,9%.

Таблица 8. Чувствителност и Специфичност на ПТХ за предсказване на СХП, проявен със симптоми на хипокалциемия в различни времеви периоди.

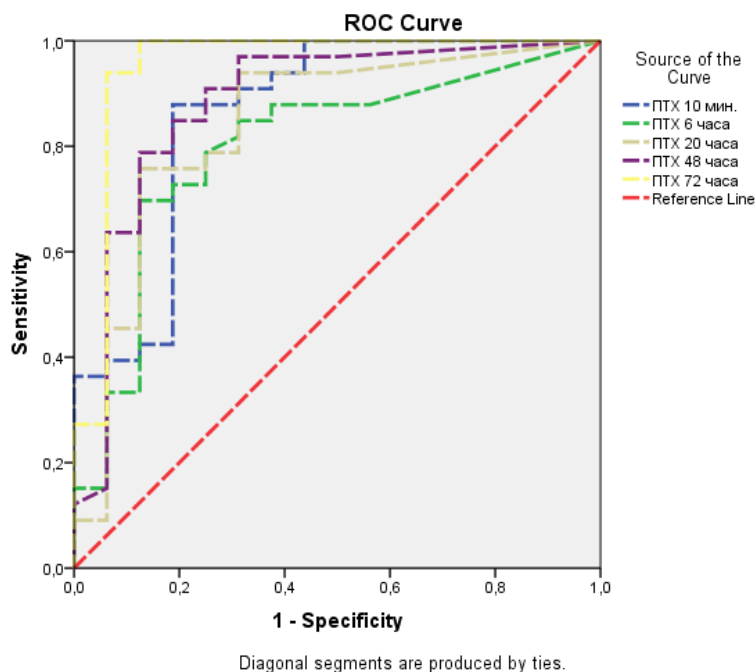
	Чувствителност	Специфичност	ППС	НПС	Точност
ИОПТХ	70,59%	87,93%	63,16%	91,07%	84%
95%ИД	44,05-89,58%	76,69-94,99%	38,38-83,65%	80,37-97,00%	
ПТХ 6ч.	82,35%	79,31%	53,85%	93,88%	80%
95%ИД	56,55-95,99%	66,64-88,82%	33,39-73,39%	83,11-98,65%	
ПТХ 20ч.	82,35%	79,31%	53,85%	93,88%	80%
95%ИД	56,55-95,99%	66,64-88,82%	33,39-73,39%	83,11-98,65%	
ПТХ 48ч.	82,35%	86,21%	63,64%	94,34%	85,33%
95%ИД	56,55-95,99%	74,61-93,83%	40,67-82,76%	84,32-98,75%	
ПТХ 72ч.	82,35	98,28	93,33	95,00	94,66%
95%ИД	56,55-95,99	90,73-99,71	67,98-98,89	86,06-98,90	

В съвременно проспективно проучване проведено от Lee и сътр. върху 817 пациента с ТТ с проследяващ ПТХ мониториг е също установено, че негативната предиктивна стойност на теста е много по-добра спрямо неговата позитивната предиктивна стойност.

В цитирания по-горе сравнителен анализ от Barczyński и сътр. е установено, че ПТХ анализите измерени в следоперативния период (в техния случай на 4-ти следоперативен час), най-акуратно предсказват следоперативна хипокалциемия с варираща чувствителност от 70 до 95% и специфичност от 90 до 99%. Отбелязаните позитивна предиктивна стойност на теста са от 44 до 90% и негативна предиктивна стойност от 96 до 99%. Нашите резултати съответстваха с тези отчетени по-горе анализи.

Високи над 90% резултати за негативната предиктивна стойност за всички времеви периоди можеха да определят пациентите с нисък риск за развитие на хипокалциемия. Сравнително висока над 75% оставаше и специфичността на теста, който резултат също може да се тълкува като приемлив за прогноза. Получените резултати ни дават основание да направим заключение, че независимо от времето на измерване при установени нормални нива на ПТХ, вероятността от развитие на СХП, проявен със симптоми на хипокалциемия е твърде ниска. Обратното заключение, обаче, остава несигурно поне до 72-ри час.

За справка за точността на теста по отношение на различните времеви периоди е приложен ROC статистически анализ (Фиг. 10).



Фиг. 10. ROC статистически анализ демонстриращ точността на теста за различни времеви периоди на измерване на ПТХ.

Резултатите от изследването показаха, че ПТХ нивата изследвани на 72-ри час след ТТ са с най-големи площи под ROC кривите от 0,950 (95% CI, от 0,862 до 1,000). Те попадаха в графата за „отлична” точност за прогноза на развитие на СХП.

Площите на ROC кривите, проверени за 48-ми, 20-ти и 6-ти час, бяха подобни, а именно 0,882 (95% CI, от 0,772 до 0,992) за 48-ми час, 0,842 (95% CI, от 0,715 до 0,969) за 20-ти час и 0,839 (95% CI, от 0,731 до 0,948) за 6-ти час.

Най-малки площи под ROC кривите се установиха при интраоперативните измервания – 0,816 (95% CI, от 0,689 до 0,942) в сравнение с останалите, но заедно със следващите измервания до 48-мия час попадаха в скалата за „добра” по степен точност. Площите под ROC кривите за 72-ри и 48-ми час и тези за 6-ти и 20-ти час бяха съществено по-големи от тези за интраоперативните криви ($p = 0,023$ и $p = 0,002$ респективно). Разликата между ROC кривите за 72-ри и 48-ми час и тези за 6-ти и 20-ти час не бяха статистически значими ($p = 0,451$).

Изложените резултати показаха сравнително по-ниска степен на чувствителност и специфичност на интраоперативните измервания. Но се установи, че площите под ROC кривите за интраоперативно измерените ПТХ нива са все пак големи над 0,80 – отнасящи точността на интраоперативния ПТХ тест към „добър” диапазон.

Ето защо ПТХ анализите се очертават като полезен инструмент за стратифициране на пациентите към групи с висок или нисък риск от развитие на следоперативна хипокалциемия. ПТХ анализите предоставят приемлива информация в кратък срок и по всяко време данни за клиничния и биохимичен статус на пациента. Тези наши резултати са сходни с данните изложени в научната литература. Някои изследователи приемат релативният спад на ПТХ спрямо изходните нива преди операцията за по-значим прогностичен фактор. Други автори разчитат на по-точни резултати при анализ на абсолютния спад. Grodskii и Serpel установяват, че както абсолютните нива така и процентния спад могат да бъдат използвани с еднаква точност и прецизност.

Поради факта, че и двата резултата биха могли да се използват с еднаква точност и прецизност, и че релативният спад ще е възможен след няколко изследвания (*натоварващи допълнително себестойността на теста*), и че ще е свързан със сложни математически изчисления (*ориентира за функционалния статус на ПЩЖ би бил по-труден по време на операция*), и нашите възгледи за основната цел (*извеждане на алгоритъм за поведение на база само еднократен тест*) мотивираха употребата на абсолютните стойности в този анализ. Освен това, те биха могли да се използват по всяко следоперативно време, без необходимост от сравнение с предходни резултати, което ще е свързано с по-малко кръвни проби. Тези хипотези очертават този избор за по-практичен и рационален. Коментираните резултати ни дават основание за дефиниране на следните по-важни заключения:

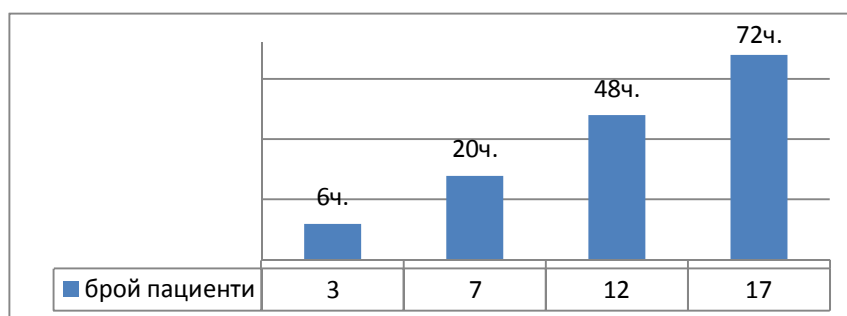
ПТХ анализите предоставят приемливо точна информация за прогноза, независимо от времето на изследване. Вероятността за развитие на СХП, проявен със симптоми на хипокалциемия при пациенти с нормални нива на ПТХ, е особено ниска, независимо от времето на анализа. Също така тази предиктивна стойност е с приемлива вероятност за развитие на СХП със симптоми на хипокалциемия при ниски стойности на ПТХ. Еднократния ПТХ анализ взет по всяко време след операция е меродавен (надежден) тест, както за прогноза на еукалциемия така и за прогноза на следоперативна хипокалциемия.

4. Анализ на предиктивната стойност на теста, като фактор за ранна дехоспитализация в условията на едnodневна хирургия.

Напоследък все по-нарастващите изисквания за съкратен болничен престой от страна на институциите, все повече мотивират усилията на хи-

рурзите в търсене на надеждни и сигурни показатели за ранна и безопасна дехоспитализация. СХП е най честото усложнение след ТТ. Докато другите възможни усложнения (свързани с увреда на ВЛН или недобрата хемостаза) биха се проявили в рамките на първите 24 часа, калциевият надир понякога може да настъпи по-късно дори в следващите няколко следоперативни дни. Рискът от развитие на СХП проявен със симптоми на хипокалциемия е от водещите причини за пролонгирана хоспитализация след ТТ. Тази вероятност за късната му изява, в повечето случаи оправдава задържането на пациентите за по-дълго време. Проследяване за симптоми или белези на хипокалциемия със серийно мониториране на серумните калциеви нива е предпочитан подход в някои центрове. Но те изискват, както по-дълго време за анализ и оценка, така и по-дълъг следоперативен болничен престой. Според някои изследователи развитието на хипокалциемия е трудно прогнозируема на база само данни от калциевите нива. Освен това този феномен е невинаги отговорно специфичен в тиреоидната хирургия.

С оглед съкращаване на болничния престой, все повече нараства научния интерес за ползата от употреба на ПТХ анализите в клиничната практика. ИОПТХ измерване се очертава като предпочитан тест за своевременна диагностика и лечение на СХП при ТТ. ИОПТХ измервания са с потенциал да навлязат в рутинната клинична практика, като предиктивен маркер за еукалциемия. Тясната корелация на нормалните следоперативни ПТХ нива с еукалциемия след ТТ е доказана в редица проучвания. Макар и нееднозначно, е установено, че ниските ПТХ нива също предсказват прецизно развитието на следоперативна хипокалциемия. Началото на появата на симптомите на хипокалциемия в настоящия анализ варираха от 6-тия до 72-рия следоперативни часове, отразени на Фиг.11.



Фиг. 11. Брой пациенти от началото на появата на симптомите.

Тяхното възникване корелираше строго със задълбочаващите се нива на серумния калций. Определеният праг на серумния калций за началото на симптоми на хипокалциемия бе $\text{Ca}^{++} \leq 1,91 \text{ mmol/l}$. При трима от бол-

ните признаци на хипокалциемия се наблюдаваха след 6-тия следоперативен час. Общия брой на симптоматично болните около и след 20-тия час бе седем и съответно около и след 48-мия час техния брой нарастна до дванадесет, като до 72-рия час бе оформена цялата симптоматична група от седемнадесет болни. Наблюдаваше се права зависимост между увеличаване на броя пациентите със симптоми и напредване на времето. Средните нива на Ca^{++} при симптоматично болните бе както следва: на 6-ти час 2,04 mmol/l, на 20-ти час 1,91 mmol/l, на 48-ми час 1,85 mmol/l и на 72-ри час 1,83 mmol/l. Тези отклонения бяха статистически значими при съпоставяне с предоперативните Ca^{++} нива 2,34 mmol/l ($P < 0,001$).

Такива статистически значими различия се наблюдаваха и при сравнение на нивата на Ca^{++} при асимптоматичната група, но при всичките анализи за време те оставаха в референтни граници за разлика от симптоматичната група.

Хипокалциемията е задължително условие за възникване на симптомите.

От резултатите става видно, че само около една трета от симптоматично болните са развили белези на хипокалциемия до двадесетия час.

В този смисъл развитието на това усложнение ще е трудно прогнозируемо само на база резултати от калциев нива в условията на едnodневна хирургия. От горните резултати се установи, че вероятността за развитие на симптоми при пациенти с нормални нива на ПТХ е особено ниска.

В цитираното по-горе изследване проведен от Lang и сътр., при сравнение на точността между конвенционалните калциев измервания и ПТХ анализите установяват, че предиктивната значимост на ПТХ са сигнификантно по-високи за прогноза на хипокалциемия в първите 24 следоперативни часа, отколкото серийните калциев измервания за същото време. Следователно техния извод е, че ПТХ анализите могат да са не само по-надеждни и точни предиктори на клинично значимата хипокалциемия, но при нормални стойности те могат също да елиминират необходимостта от повече кръвни проби и времето за техния анализ, както и удължения болничен престой.

Подобни резултати се наблюдаваха и в нашия анализ, където се установи, че на 6-тия час нямаше съществена корелационна зависимост между ниските ИОПТХ стойности и калциевите нива, докато тя бе със статистически значимост едва на 20-ти час (Таблица 9). Това очертава ПТХ теста

като по-чувствителен маркер за ранна прогноза отколкото калциевите измервания.

Въпреки тези окуражителни резултати, получени от ИОПТХ анализи, те бяха с по-ниска чувствителност и специфичност в сравнение със следоперативните измервания. Освен това прогностичната им стойност за развитие на хипокалциемия остана сравнително слаба (63,16%).

Независимо от това, както специфичността (87,93%) така и негативната предиктивна стойност (91,07%) бяха отчетливо високи, т.е. вероятността за развитие на симптоми при пациенти с нормални нива на ПТХ бе особено ниска.

Тази висока предиктивна стойност на ПТХ анализите за еукалциемия ни дават основание да приемем тяхното приложение в условията на едnodневна хирургия, както е отбелязано и от други автори

В проучване на Noordzij и сътр. е установено, че висока чувствителност и специфичност над 90% може да се постигне почти всякога в зависимост от използваните прагови нива на ПТХ. Праговата стойност на ПТХ, свързана с висок риск от хипокалциемия варира в различните изследвания.

Така например, Lam и Keeg установяват, че всички пациенти с ниво на ПТХ ≤ 8 pg/ml 1 час след ТТ впоследствие развиват хипокалциемия налагаща лечение, а всички болни с ПТХ ≥ 9 pg/ml след операцията са останали нормокалциемични. Резултатите от техния анализ очертават ПТХ като прогностичен показател със 100% чувствителност и специфичност.

Също така подобна зависимост установяват и Barczyński и сътр. при съпоставка на стойностите на абсолютния спад. При нива на ПТХ < 15 pg/ml установената чувствителност на теста е 80%, а неговата специфичност е 91%, а при нива на ПТХ < 10 pg/ml чувствителността нараства до 90%, както и неговата специфичност до 95%.

Търсейки аналог на тези заключения и в резултат на получените стойности от лабораторните анализи, разпределихме и разгледахме пациентите според зададени три прагови нива на ИОПТХ стойности в нашия анализ – под 3 pg/ml, от 3 до 12 pg/ml и над 12 pg/ml (Таблица 9).

За анализ на значимостта на ПТХ като средство за оценка на риска от развитие на СХП, проявен със симптоми на хипокалциемия, се изследваха и сравниха ИОПТХ нива със следоперативните калциеви нива в различни времеви периоди на 6-ти, 20-ти, 48-ми и 72-ри час, отразени в Таблица 9.

Установи се, че на 6-тия следоперативен час няма статистически значима разлика в калциевите нива в зависимост от нивата на ИОПТХ. Но на

20-тия следоперативен час тази разлика е съществена при тези с ИОПТХ < 3 pg/ml и ИОПТХ > 12 pg/ml. Средните калциеви нива при тези с ИОПТХ < 3 pg/ml бе 1,90 mmol/l, а при тези с ИОПТХ > 12 pg/ml бе над 2,12 mmol/l.

Тези разлики се запазват и в по следващите измервания на 48-ми и 72-ри следоперативни часове. В същото време не се откриват съществено значими разлики в нивата на Ca⁺⁺ между групите с ИОПТХ от 3 pg/ml до 12 pg/ml (P > 0,05).

От резултатите става ясно, че има еднопосочна зависимост между ИОПТХ спад и динамиката в нивата на серумния калций, особено към и след 20-тия следоперативен час P < 0,01. Следователно, колкото са по ниски стойностите на ИОПТХ, толкова е по голяма вероятността да се появят симптоми и белези на тетания.

Таблица 9. Динамика на следоперативните Ca⁺⁺ нива в зависимост от измерените нива на ПТХ по време на операция

ИОПТХ	Ca ⁺⁺	n	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	95% ИД		F	P
					Долна граница	Горна граница		
<3 pg/ml	6 ч.	9	0,19741	0,06580	1,9105	2,2140	2,761	>0,05
3-12 pg/ml		8	0,08362	0,02957	2,0626	2,2024		
> 12 pg/ml		54	0,16477	0,02242	2,1487	2,2387		
<3 pg/ml	20 ч.	9	0,19365	0,06455	1,7511	2,0489	4,885	<0,01
3-12 pg/ml		9	0,20616	0,06872	1,9082	2,2251		
> 12 pg/ml		55	0,19126	0,02579	2,0647	2,1681		
<3 pg/ml	48 ч.	9	0,27170	0,09057	1,7034	2,1211	4,722	<0,01
3-12 pg/ml		10	0,25254	0,07986	1,8463	2,2077		
> 12 pg/ml		55	0,17022	0,02295	2,0725	2,1646		
<3 pg/ml	72 ч.	9	0,22917	0,07639	1,7016	2,0539	6,257	<0,01
3-12 pg/ml		10	0,12432	0,03931	1,8921	2,0699		
> 12 pg/ml		37	0,18272	0,03004	2,0418	2,1636		

Ето защо тези резултати могат да послужат в решението за ранна заместителна терапия още преди началото на симптомите, особено при пациенти с ниски (под 3 pg/ml) стойности на ПТХ. Това се отнася и за тяхното по-дългосрочно болнично задържане до стабилизиране на състоянието им.

Пациенти с нива на ИОПТХ от 3 pg/ml до 12 pg/ml ще изискат по внимателен подход относно плана за ранно изписване и ще е необходим нов клиничен и лабораторен тест за оценка на тяхното състояние, ако се предвиди ранна дехоспитализация в условията на едnodневна хирургия.

По данни от проучване на асоциацията на Австралийските Ендокринни Хирурзи, сравнително малък процент от пациентите с нормални нива на ПТХ биха развили лека самоограничаваща се хипокалциемия, неизискваща прилагане на витамин Д и венозни калциеви препарати. Подобни заключения са изложени и от проведени по съвременни анализи. Също така Grodski и Serpel от обширен литературен анализ установяват, че развитието на прогресивна и тежка хипокалциемия е малко вероятно в условия на нормални нива на ПТХ и че тези резултати могат да са от полза за ранно и безопасно изписване в рамките на 24 часа при повечето пациенти.

Резултатите от нашето изследване са сходни и следователно биха били приложими в условията на еднократна хирургия, особено при пациенти, оперирани за нетоксична гуша и нормални над 12 pg/ml стойности на ПТХ. Използвайки тези резултати, получени от това разпределение в зависимост от зададените прагови нива, можем да стратифицираме пациентите в следните три рискови групи а именно:

1. Пациенти с минимален риск от хипокалциемия, които биха могли да бъдат изписани в рамките на 24 часа.

2. Пациенти с увеличен риск от хипокалциемия, които ще се нуждаят от нов клиничен и лабораторен тест за оценка на тяхното състояние ако е предвидена ранна дехоспитализация.

3. Пациенти с непосредствен риск от хипокалциемия, които заслужават по-дългосрочно стационарно наблюдение с превантивно заместително лечение преди началото на симптомите.

В заключение, нарастващият тренд за скъсен болничен престой и възможността за селекция на ниско рискови пациенти, базиран върху еднократен клиничен ПТХ тест, то въвеждането му в рутинната практика ще е оправдано и икономически целесъобразно. Въз основа на получените резултати можем да предположим че вероятността за развитие на симптоматична хипокалциемия при нормални ПТХ нива е ниска и следователно те биха могли да се използват в улесняване на решението за ранна дехоспитализация в условията на еднократна хирургия.

5. Оценка на възможността на теста като предиктор за паратиреоидна автотрансплантация съвместно с класическите способности за оценка.

Деваскуларизацията, директното травмиране при дисекция и непреднамерената ексцизия на две или повече ПЩЖ са сред безспорните механизми водещи до паратиреоидна инсуфициенция и СХП. В тези ситуации паратиреоидната автотрансплантация (ПА) е единствената валидна алтер-

натива за редуциране на честотата на трайния СХП. Провеждането на ПА е общоприета стратегия за превенция на траен СХП при установени макроскопски промени характерни за деваскуларизация или непреднамерена ексцизия на ПЩЖ. Установено е, че необходимото време за ефективно функциониране на трансплантираната паратиреоидна тъкан е от шест до осем седмици. Най-често използваната техника е тази описана от Wells и Olson. Известно е, че билатералната хирургична манипулация при ТТ създава реална предпоставка за уведа и васкуларно компрометиране на всичките четири ПЩЖ. Възможни ефекти са и засягане на техните функции, поради изразената им чувствителност към оперативната травма. Запазването на функциониращи ПЩЖ е от съществено значение при ТТ. Всеобщите възгледи са, че тя е постижима чрез макроскопска оценка на ПЩЖ. Настъпващите промени в цвета или нарушаването на целостта или формата им (разкъсване или размачкване) могат да дадат основание за предопределяне на тези жлези като девитализирани. Задължително условие за паратиреоидната превенция се изтъква необходимостта от тяхната интраоперативна идентификация и „in situ” запазване на васкуларен педикул винаги когато е възможно.

В настоящото изследване направихме опит за установяване наличие на зависимост между броя на изследваните жлези и тяхното функционално състояние чрез макроскопски и лабораторни анализи.

Допълнително се опитахме да оценим способността на теста за подпомагане на решението за извършване на ПА с цел профилактика на траен хипопаратиреоидизъм.

Двеста шестдесет и пет от общо 300 очаквани ПЩЖ бяха интраоперативно обследвани при проведените 75 ТТ, като 4 паращитовидни жлези се идентифицираха при 44 пациента, 3 при 28 пациента, 2 при 2 пациента и 1 паращитовидна жлеза при 1 пациент. От тях 235 ПЩЖ успяха да се запазят „in situ” – 4 при 30 пациента, 3 при 33 пациента, 2 при 5 пациента, 1 при 6 пациента и 0 при 1 пациент.

При разглеждане на пациентите в зависимост от броя съхранени ПЩЖ и ИОПТХ се установи че повечето болни с повече от две „in situ” съхранени ПЩЖ са с по високи от 12 pg/ml стойности на ИОПТХ в края на ТТ, или обратното повечето болни с по-малко от две „in situ” съхранени ПЩЖ са с по ниски от 3 pg/ml стойности на ИОПТХ ($P < 0,05$).

При анализ на значимостта между броя съхранени ПЩЖ и средните нива на ПТХ се установи зависимост, както за ИОПТХ нива, така и за следващите измервания на 6-ти, 20-ти, 48-ми и 72-ри час (Таблица 10). От

получените резултати става ясно, че колкото повече ПЩЖ успяват да се съхранят (запазят „in situ”), толкова нивата на проследените ПТХ ще са по-високи и вероятността за еукалциемия ще е по-голяма.

Тези наши резултати съвпадат с повечето изложени в литературните източници данни.

Като най-желано състояние на „in situ” съхранените жлези е тяхната сигурна васкуларизация. Тази оценка може да се осъществи чрез общоприетите традиционни клинични способности, както и да се подпомогне от допълнителен интраоперативен лабораторен тест. Ролята на ИОПТХ тест за предсказване на развитието на СХП бе валидирана в редица проучвания.

Таблица 10. Анализ на значимостта на броя „in situ” съхранени ПЩЖ и ПТХ

ПТХ	Брой птж	Средни нива	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	F	P
ИОПТХ	4	34,9765	22,51040	5,45957	7,025	<0,001
	3	30,7005	22,09650	3,58453		
	2	11,8040	7,34763	1,89715		
	0 или 1	2,5000	-	-		
ПТХ 6ч.	4	25,4294	17,66408	4,28417	4,826	<0,01
	3	26,8108	22,23034	3,65465		
	2	9,6286	10,87109	2,90542		
	0 или 1	2,4000	-	-		
ПТХ 20ч.	4	31,8353	22,56676	5,47324	5,345	<0,01
	3	28,1734	20,41307	3,31144		
	2	12,7267	14,23695	3,67596		
	0 или 1	2,3000	-	-		
ПТХ 48ч.	4	43,6882	28,94095	7,01921	7,081	<0,001
	3	33,5181	24,62478	4,04829		
	2	13,8200	13,66032	3,52708		
	0 или 1	2,0000	-	-		
ПТХ 72ч.	4	41,3333	20,64098	6,88033	5,158	<0,01
	3	35,1125	22,65947	4,62534		
	2	20,3517	18,08681	5,22121		
	0 или 1	3,7200	3,17522	1,42000		

Основавайки се на факта, че ПТХ се продуцира единствено от ПЩЖ и, че интактната ПТХ молекула е с кратък полуживот (< от 5 мин.), както и, че секрецията на ПТХ зависи от правилно функциониращи ПЩЖ, с настоящото изследване направихме опит да открием зависимост между динамиката в нивата на ИОПТХ и макроскопската им оценка за определяне на

тяхното функционално състояние.

Тази съвместна клинично лабораторна оценка бе с основна цел да осигури възможно най-достоверни данни за виталността на съхранените ПЩЖ и да подпомогне в създаването на алгоритъм за поведение в решението за евентуална ПА с оглед редуциране на трайния СХП.

Всичките ПЩЖ бяха оценени чрез визуална инспекция на база макроскопска характеристика (цвет, форма, размери, интегритет) с последващ диагностичен „knife” тест при необходимост.

Въз основа на получените данни пациентите бяха разпределени в две групи: (1) със засегнати жлези ($n = 27$) и (2) с незасегнати интактни ($n = 48$) ПЩЖ (виж по-долу и Таблица 11).

В групата със засегнати ПЩЖ попадаха тези болни с настъпващи макроскопски изменения (подуване, потъмняване, хематомни формации, разкъсване или размачкване) както и тези с деваскуларизирани жлези.

Всяка ПЩЖ се приемаше за явно деваскуларизирана в следните ситуации:

- 1) непреднамерено отстранени при хирургичната дисекция;**
(по една ПЩЖ при 8 болни)
- 2) непреднамерено отстранени и намерени по капсулата на ЩЖ при обследване на отстранения препарат;**
(по две ПЩЖ при 2 болни)
- 3) негативен „knife” тест.**
(седемнадесет ПЩЖ при 12 болни – по една при 8 болни; по две при 3 болни и три парацитовидни жлези при 1 болен).

Тъй наречения „knife” тест се предприемаше винаги при настъпили макроскопски изменения на ПЩЖ или при тези, които имаше съмнения относно интегритета на васкуларния им педикул, независимо от вида им.

При анализ на резултатите от извадката от оперативните протоколи и сравняване на стойностите на ПТХ се установи че:

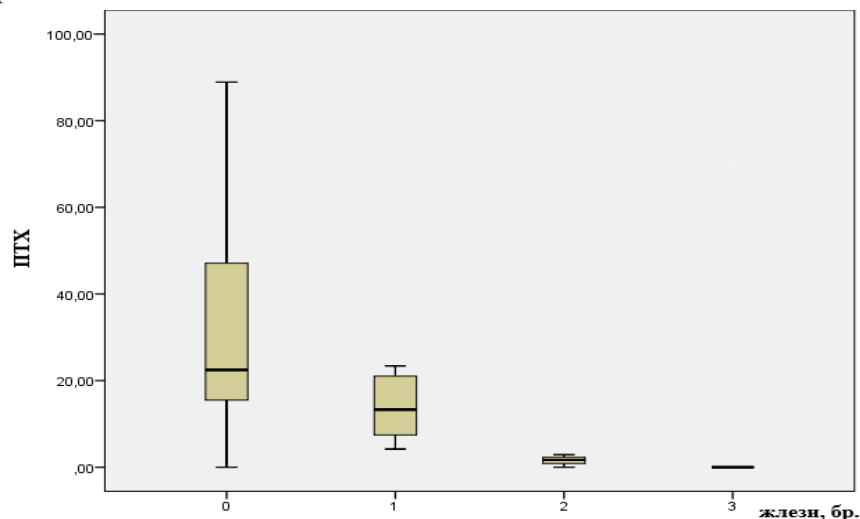
1. Всички пациенти с идентифицирани и съхранени 3 или 4 интактни ПЩЖ (без макроскопски промени или деваскуларизации) имаха ИОПТХ > 12 ($n = 48$).

2. При адекватно съхранени 3 или 4 интактни ПЩЖ, деваскуларизацията на 1 ПЩЖ не се отразява на ИОПТХ и те остават в референтни стойности – ИОПТХ > 12 ($n = 8$).

3. При засегнати 2 или повече ПЩЖ с или без деваскуларизация на 1 ПЩЖ бе отчетен спад на ИОПТХ под референтни стойности ($n = 12$).

4. Деваскуларизацията на 2 или повече ПЩЖ, независимо от статуса на оставащите жлези показва спад на ИОПТХ < 3 ($n = 7$).

Динамиката в нивата на ИОПТХ в зависимост от броя на засегнатите ПЩЖ е отразена във Фиг. 14.



Фиг. 14. Динамика в нивата на ИОПТХ в зависимост от броя на засегнатите или деваскуларизирани ПЩЖ.

При всичките 19 пациента със засегнати две или повече ПЩЖ бе регистриран спад на ИОПТХ < 12 pg/ml. По този начин бе установена 100% чувствителност на теста отразяваща паратиреоидна жлезна малфункция по време на анализа. Както всеки тест, обаче, и този се оказва с определен предел от възможности. При петима от тези 19 пациента теста се оказва фалшиво позитивен. Тази констатация се потвърди от допълнително извършения „knife” тест, при който всичките видимо засегнати ПЩЖ показаха ясно капилярно кървене и те съответно се запазиха „in situ” в техните легла. Следователно специфичността на теста бе 73,7%.

В опит за постигане на по-висока специфичност, поотделно разгледахме пациентите ($n = 9$) с ниски стойности на ИОПТХ < 3 pg/ml. Седем от тези 9 болни със засегнати ПЩЖ бяха с по две или три деваскуларизирани ПЩЖ. При двама от тези 9 болни въпреки изразения ИОПТХ спад и макроскопски изменения, диагностичната инцизия бе позитивна и съответно специфичността на теста бе 77,8%.

От тези резултати става видно че ниските нива на ПТХ в края на ТТ показват адекватно паратиреоидната дисфункция, но възможността на теста самостоятелно да отрази перманентна паратиреоидна увреда не е 100%. Подобни резултати са отразени и в други проучвания.

Общо при 22 пациента настъпиха 33 деваскуларизации на една, две или три ПЩЖ, като при двама болни трите ПЩЖ бяха преднамерено отс-

транени, а при един с общо три деваскуларизирани ПЩЖ, едната се оказва с интратиреоидна локализация установена при патохистологичния анализ. Съответно по три деваскуларизирани ПЩЖ имаха 4 болни, по две имаха 3 болни, по една имаха 15 болни (Таблица 11).

Таблица 11. Разпределение на пациентите според броя деваскуларизирани ПЩЖ и измерените ИОПТХ нива.

ПЩЖ	ИОПТХ			Общ брой болни
	> 12 pg/ml	3 – 12 pg/ml	< 3 pg/ml	
0 деваскуларизирана	48	3	2	53
1 деваскуларизирана	8	7	0	15
2 деваскуларизирани	0	0	3	3
3 деваскуларизирани	0	0	4	4
Общ брой болни	56	10	9	75

Най-честите причини за непреднамерена ексцизия на ПЩЖ бяха техническите трудности при дисекция особено при високостепенните струми водещи до избутване и промяна в топографското им местоположение, както и оказваното механично напрежение при мобилизиране на ЩЖ.

Осем от нашите пациенти бяха с по една непреднамерено отстранена ПЩЖ. Техните нива на ПТХ останаха в референтни стойности, тъй като всичките бяха с оставащи повече от две интактни ПЩЖ.

В този смисъл нашите резултати корелират с тези, изложени от повечето автори. Като друга важна причина за неумишлено отстраняване, както се изтъква и в повечето анализи, е анатомичната им субкапсуларна позиция (под капсулата на ЩЖ), правеща ПЩЖ трудно отличими от тиреоидната тъкан, особено при високостепенните струми. Интратиреоидната им локализация по принцип е рядка, но тяхната идентификация е почти невъзможна освен от патологичния анализ.

Така например, при двама от нашите пациенти с по две и три непреднамерено отстранени ПЩЖ те бяха открити по капсулата на ЩЖ, установени при извършения целенасочен оглед на отстранения препарат а третата не бе открита поради интрапаренхимна локализация. Тези двама болни бяха със субнормални нива на ПТХ под 3 pg/ml, тъй като оставаха само с по една интактна ПЩЖ. Всички непреднамерено отстранени ПЩЖ бяха реимплантирани. Решението за автотрансплантация при тези състояния е лесно и недвусмислено.

По-трудна и твърде резервирана, обаче, се оказва оценката за виталността на оставащите по „леглата” си ПЩЖ. Щателната дисекция и „in

situ” съхраняването на всички срещнати в оперативното поле ПЩЖ е приета стратегия в рутинната клинична практика. Ефективността на този подход бе подкрепен и от нашите анализи. Не винаги тези опити за съхранение гарантират адекватна паратиреоидна жлезна функция. Високата честота на СХП след ГТ свидетелстват за това.

Като допълнителни съобщения за явна жизненост на жлезите се очертават съхранения им цвят и форма, определени чрез „визуална инспекция”.

Докато нарушенията във венозния дренаж (като последица от лигиране или тромбоза или появата на травматичен субкапсуларен хематом) биха се проявили с подуване или потъмняване на жлезите още по време на самата процедура, нарушенията в артериалното хранене, като исхемия или инфаркт са невинаги предвидими поради по-късните изменения на очевидно интактните ПЩЖ. Следователно оценката чрез визуалната инспекция не би била достатъчна за определяне на виталността на ПЩЖ. По този начин докато определянето на жлезната васкуларизация на инцидентно отстранените или видимо наранените или почернели жлези ще е сравнително лесна, то тя ще е твърде ангажираща за тези с леки или неосезаеми промени.

В проучване на Kuhel и Cagew визуалната инспекция е представена, като ненадежно средство за оценка на жлезната васкуларизация. Тази теза се потвърждаваше при някои от нашите пациенти.

От проведеното изследване се установи че, при пет от случаите с видимо нормални ПЩЖ, оценени чрез „визуална инспекция”, допълнително предприетия диагностичен „knife” тест констатира тяхната деваскуларизация, като четирима от тях бяха реално застрашени от развитие на траен СХП. При двама от тези болни с потенциален риск от развитие на траен СХП се представиха съответно по три и четири видимо нормални ПЩЖ. Диагностичният „knife” тест бе предприет поради съмнения относно интегритета на васкуларния им педикул и съответно се установиха по две и три деваскуларизирани ПЩЖ. При други двама болни също с по три и четири идентифицирани ПЩЖ, едната ПЩЖ при първия бе преднамерено отстранена поради инфилтрация от туморната тъкан а при другия също с малигнено тиреоидно заболяване двете ПЩЖ бяха отстранени поради неясно и несигурно отдиференциране от патологичните лимфни възли при шийната дисекция в съответния регион. При оценка на оставащите видимо „интактни” ПЩЖ се установиха съответно по две и една деваскуларизации. Трите преднамерено отстранени ПЩЖ бяха „жертвани” с оглед онкологичната радикалност.

В проучване на Friedman и сътр. бе установено, че за поддържане на нормални нива на ПТХ са необходими най-малко две интактни, функциониращи ПЩЖ. В този смисъл, както показват и нашите резултати, тези четирима пациента бяха с потенциален риск от развитие на траен СХП, тъй като те оставаха с по една или нула ПЩЖ. Всичките петима болни бяха с ИОПТХ нива под 3 pg/ml.

Тъй наречения „knife” тест се явява като важен допълнителен интраоперативен и сравнително обективен способ за оценка на жлезната васкуларизация. Предизвиканото ясно капилярно кървене чрез извършване на повърхностна инцизия на капсулата на ПЩЖ с върха на скалпела или острието, ни дава реална представа за тяхното кръвоснабдяване или обратното. Освен това, чрез този маниер може да се пренебрегне венозния застои или формирания се субкапсуларен хематом, които в противен случай биха могли да предизвикат паратиреоидна дисфункция. Но рутинното му приложение върху всяка жлеза би довело до допълнителна увреда на иначе интактните ПЩЖ.

Диагностичната инцизия е метод за оценка, осведомяваща хирурга за виталността на запазената паратиреоидна тъкан или улесняваща неговото или нейното решение за реимплантиране на трайно увредените жлези по време на ТТ. Рутинното му приложение върху всяка ПЩЖ не се приема еднозначно от всички автори поради риск от развитие на СХП. Очевидно, обективен тест за прецизиране на жлезната функция без манипулация върху тях ще бъде идеален.

За тази цел въз основа на постигнатите резултати се опитахме да фокусираме възможностите на сравнително новия тест в тиреоидната хирургия (ИОПТХ мониторинг) съвместно с класическите способи за оценка за изграждане на интраоперативен алгоритъм за поведение при ТТ.

Предложеният от нас алгоритъм за поведение в края на оперативната процедура е следния:

1. При нормални нива на ИОПТХ – без допълнителни действия.
2. При субнормални нива на ИОПТХ – реексплорация и реоценка на всички ПЩЖ, както и на отстранения препарат за наличие на ектопични ПЩЖ:
 - а/ без допълнителни действия при неустановени проблеми на обследваните ПЩЖ;
 - б/ извършване на диагностична инцизия на ПЩЖ при установени макроскопски изменения или съмнения относно интегритета на васкуларния им педикул:

- при ясно капилярно кървене се запазват „in situ”;
 - при липсващо или тъмно венозно кървене се реимплантират.
- в/ автотрансплантация на непреднамерено отстранените ПЩЖ.

3. При нива на ИОПТХ под 3 pg/ml – реексплорация и реоценка с извършване на диагностична инцизия на всички ПЩЖ (Таблица 12).

Таблица 12. Алгоритъм за поведение според нивата на ИОПТХ

ИОПТХ в края на ТТ		
ИОПТХ > 12 pg/ml	ИОПТХ < 12 pg/ml	ИОПТХ < 3 pg/ml
Без допълнителни действия	Реексплорация и реоценка на всички ПЩЖ с Диагностична инцизия на тези с макроскопски промени	Реексплорация и реоценка на всички ПЩЖ с Диагностична инцизия на всички парашитовидни жлези
	При ясно капилярно кървене → Запазване „in situ“ При липсващо кървене → Автотрансплантация	

От изложените дотук данни става видно, че субнормалните нива на ИОПТХ не могат самостоятелно да докажат сигурна и перманентна паратиреоидна увреда. Те само отразяват паратиреоидната жлезна малфункция по време на анализа.

Въпреки установената отлична чувствителност на теста неговата специфичност бе неприемлива в решението за извършване на автотрансплантация само на база лабораторни резултати. Така например в настоящия анализ при 12 болни със засегнати 2 или повече ПЩЖ и субнормални стойности на ИОПТХ, деваскуларизация на само една ПЩЖ се установи при седем от тях, докато останалите пет пациента бяха с адекватна жлезна васкуларизация. Съответно отчетените резултати при тях бяха фалшиво положителни. Деваскуларизацията на 2 или повече ПЩЖ обаче се отчиташе със задълбочен под 3 pg/ml спад на ИОПТХ. Следователно ниските стойности на ИОПТХ особено на тези под 3 pg/ml трябва да се приемат, като алармиращ сигнал за паратиреоидна увреда.

В този аспект може да се приеме че интраоперативното измерване на ПТХ се явява като ценен маркер сигнализиращ хирурга от необходимостта за по щателна оценка или реоценка на преди това обследваните ПЩЖ с цел предотвратяване на траен СХП. Основавайки се на факта, че все пак „in situ” предпазените жлези остават с непредсказуема васкуларизация и че функционирането на трансплантираните жлези са по-предвидими, в някои центрове е прието извършването на рутинна автотрансплантация на най-малко една ПЩЖ по време на всяка ТТ. Елективната ПА на най-малко ед-

на ПЩЖ след всяка ТТ е с теоретичен потенциал за минимизиране на честотата на трайния СХП до нула. Въпреки, че този подход би осигурил ефективна превенция от траен СХП, сигнификантно високата честота на СХП, изискваща дългосрочна калциева суплементация се очертава като основен недостатък на процедурата.

В нашето проучване се извършваше селективна автотрансплантация само при отчетена явна деваскуларизация. Общо 29 паращитовидни жлези бяха автотрансплантирани при 22 болни. По една ПЩЖ се автотрансплантира при 16 пациента, по две ПЩЖ се автотрансплантираха при 5 пациента и три ПЩЖ се автотрансплантираха при 1 пациент. При нито един пациент не се регистрира траен СХП в периода на тримесечното проследяване. Преходен СХП със симптоми на тетания се разви при четирима болни, които се възстановиха след първоначална интравенозна апликация на калциеви препарати и бяха изписани на пети следоперативен ден в стабилизирано състояние с предписана перорална калциева терапия. Единия от тях беше с три автотрансплантирани ПЩЖ, а другите трима с по две автотрансплантирани ПЩЖ, като серумните им нива на калций и ПТХ останаха под референтни граници близо два месеца.

Справка в литературата показва, че честотата на преходния СХП нараства с броя на автотрансплантираните ПЩЖ. При нашия анализ също се установи такава права корелационна зависимост, която принципно е логична последица и беше очаквано явление при тези болни. Всички останали тринадесет симптоматично болни, с или без извършени автотранспланти, бяха по-скоро с данни за латентна тетания, без проява на драматична симптоматика. Те бяха изписвани на третия следоперативен ден в стабилизирано състояние с предписана перорална заместителна терапия за срок от около един месец. В обобщение ИОПТХ мониторинг е достоверен маркер за паратиреоидната жлезна функция по време на и следоперативното лечение. ИОПТХ мониторинг се явява като ценен тест отразяващ необходимостта от по-щателна оценка или реоценка на преди това обследваните паращитовидни жлези улесняващ решението за ПА.

ОБОБЩЕНИЕ

СХП е най-често срещаното следоперативно усложнение в тиреоидната хирургия и преобладава при операциите с по-голям обем и сложност, особено след ТТ. Възникването му нерядко води до значителна заболяемост, удължен болничен престой и не на последно място увеличени

разходи за лечение. Нарастващите изисквания за съкратен болничен престой, мотивират усилията на хирурзите в търсене на надеждни и сигурни показатели за ранна и безопасна дехоспитализация. Сравнително нов метод за своевременна оценка на паратиреоидната функция и определяне на риска от СХП след ТТ е интраоперативният мониторинг на стойностите на паратиреоидния хормон. Прогностичната значимост на този показател за развитие на СХП е обект на детайлни анализи. Настоящото проучване анализира значението и на някои от най-често коментираните предоперативни фактори с оглед изясняване на прогностичното им значение за развитие на СХП. Изследването разкрива, че само част от проучените признаци са с доминиращ риск от СХП след ТТ. Увеличените размери на щитовидната жлеза оценени по клиничен или ехографски способ, се оказаха със статистически значим риск за развитието на това усложнение. При анализ на другите показатели за оценка на индивидуалния риск за развитие на СХП като пол, възраст и заболяване (диагноза) се отчетоха неубедителни данни за тяхното влияние за прогноза на следоперативните резултати. Ние считаме, че оценката на тези показатели е полезна за комплексния анализ на оперативните и неоперативните фактори, мотивиращ индивидуалния подход при извършване на ТТ. Извършеният анализ на значимостта на ИОПТХ мониторинг като средство за оценка на риска от развитие на СХП след ТТ, както и на ПТХ анализите в различни времеви периоди, ясно селектира пациентите с нисък риск за развитие на СХП при нормални нива на ПТХ. Високорисковите случаи при ниски стойности на ПТХ също кореспондират с приемлива прогноза за развитие на СХП след ТТ. Справката за точността на теста чрез приложен ROC статистически анализ показва, че еднократният ПТХ анализ взет по всяко време е надежден прогностичен показател, както за прогноза на еукалциемия така и за развитието на следоперативна хипокалциемия. Това ги прави приложими в условията на едnodневна хирургия. Съвместно с класическите способи за оценка, ИОПТХ анализи се явиха като важен елемент отразяващи паратиреоидната жлезна функция по време на оперативната процедура, които могат да подпомогнат решението за извършване на ПА. Резултатите от нашето проучване ни позволяват да изтъкнем, че ИОПТХ мониторинг представлява помощно средство за подобряване на следоперативните функционални резултати. ПТХ анализите са лесно изпълними и достъпни тестове в ежедневната практика на хирурга. Рутинното им приложение би било оправдано и икономически целесъобразно.

ИЗВОДИ

1. Оценката на индивидуалния риск за развитие на следоперативна хипокалциемия показва, че единствен фактор със статистическа достоверна значимост е големината на щитовидната жлеза. Останалите изследвани показатели, а именно пол, възраст, заболяване (диагноза) – не показват статистически значима връзка със следоперативната калциемия.

2. При анализа на значимостта на ИОПТХ мониторинг като средство за оценка на риска от развитие на СХП след ГТ, се установи че предиктивната му стойност е много по-висока за прогнозиране на болните които няма да развият СХП, отколкото за болните при които може да се развие такъв в следоперативния период.

3. ПТХ анализите предоставят приемливо точна информация за прогноза на следоперативния биохимичен и клиничен статус на болните.

4. Прогностичната стойност на ПТХ теста за развитие на еу- или хипокалциемия е приемливо висока, независимо от времето на изследването.

5. Анализът за значимостта на предиктивната стойност на ИОПТХ теста ни дава основание да твърдим, че вероятността за развитие на симптоматична хипокалциемия при нормални стойности е ниска, което улеснява решението за ранна дехоспитализация в условията на едnodневна хирургия.

6. Съвместно с класическите методи за оценка на виталността на паращитовидните жлези, ИОПТХ мониторинг се явява като важен допълнителен маркер в решението за паратиреоидна автотрансплантация.

СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Приноси с оригинален характер

1. За първи път у нас е извършена оценка за прогноза на риска от развитието на хипокалциемия след ТТ чрез ИОПТХ мониторинг.

2. Анализирани са непроучвани до сега предоперативни прогностични признаци като пол, възраст, заболяване(диагноза) и размери на щитовидната жлеза за развитието на СХП след ТТ, чрез ИОПТХ и следоперативен ПТХ тест.

3. Направен е разширен анализ на прогностичната стойност на ИОПТХ тест за развитие на хипокалциемия след ТТ с оглед оценка не само на самостоятелната му предиктивна стойност, но и на значението му за приложение в условията на едnodневна хирургия. Доказва се високата прогностична значимост за еукалциемия улесняваща решението за ранна дехоспитализация.

4. Извън общата оценка на предиктивната стойност на ИОПТХ тест за развитие на хипокалциемия след ТТ е направен и сериен анализ на прогностичното значение на следоперативните ПТХ измервания в различни времеви периоди с оглед избора на най-подходящо време за най-достовърни резултати. Доказва се приемливо точна информация за прогнозирана ПТХ анализите, независимо от времето на изследване.

5. За целите на практиката е разработен прогностичен модел за стратифициране на пациентите в групи с минимален, увеличен и непосредствен риск от развитие на СХП след ТТ.

6. Създаване на оперативен алгоритъм за поведение за предотвратяване на траен СХП след ТТ въз основа резултати от ИОПТХ тест и класическите способи за оценка виталността на паращитовидните жлези.

2. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се прогностичната значимост на предоперативните размери на щитовидната жлеза като индивидуален рисков фактор за развитие на СХП след ТТ.

2. Потвърждава се взаимовръзката между динамиката в нивата на ПТХ и следоперативния биохимичен и клиничен статус на болните.

3. Потвърждава се взаимозависимостта между броя съхранени или дe-васкуларизирани паращитовидни жлези и динамиката в нивата на ПТХ.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Метин Али, Л. Алексова, А. Учиков, Б. Тодоров, И. Новаков, Т. Димитрова, Т. Тенчев, Б. Нончев, Т. Денева, Д. Давчева, М. Русева. *Приложение на интраоперативния ПТХ тест за прогноза на следоперативен хипопаратиреоидизъм след тотална тиреоидектомия в условията на еднокласова хирургия.* Сборник доклади СУБ - Пловдив 2015 /под печат/

2. Метин Али, Л. Алексова, Т. Димитрова, Л. Паунов, К. Зисов, К. Мурджев. *Ролята на интраоперативния ПТХ мониторинг за прогноза на следоперативен хипопаратиреоидизъм след тотална тиреоидектомия.* XIV Национален Конгрес по Хирургия с международно участие, сборник доклади (пълен текст), София 2014;722-726

3. Метин Али. *Прогностично значение на интраоперативния ПТХ тест за развитие на хипокалциемия след тотална тиреоидектомия.* Folia Medica 2011;53(4):15-20

4. Метин Али, Л. Алексова, Б. Нончев, М. Орбецова, Т. Денева, Д. Давчева. *Значение на интраоперативното измерване на паратиреоидния хормон за прогноза на хипокалциемия след тотална тиреоидектомия.* X Национален Конгрес по Ендокринология, сборник доклади (пълен текст), Пловдив 2013; ПЗ4:109-110

5. Метин Али – участие като лектор в проведен семинар за СДК, курс №25 на тема: „*Заболявания на щитовидната жлеза и минералния обмен – избрани въпроси*“ в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св.Георги“ ЕАД – Пловдив, 24.02. 2014 г. – 27.02. 2014 г.