

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ

науково-практична конференція з міжнародною участю,
присвячена 50-річчю утворення
центру ендокринної хірургії у Львові

22-24 жовтня 2008 року, Львів

*(далі в рубриці — продовження публікації вибраних матеріалів,
початок — у попередньому номері)*

Д.М. Афонін, О.В. Ковешніков

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ АУТОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТКАНИН ЩИТОПОДІБНОЇ ТА ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ

Луганський державний медичний університет, Луганськ

ВСТУП

Патологія щитоподібної залози є однією з найбільш розповсюджених серед захворювань ендокринної системи, причому останніми роками визначається зростання кількості таких хворих. Питання необхідного обсягу резекції за багатовузлового зоба, профілактики післяопераційних гормональних ускладнень остаточно не вирішено. Органозберігаючий метод лікування патології щитоподібної залози (ЩЗ) несе ризик рецидиву багатовузлового зоба, частота якого, за свідченнями різних авторів, становить від 20 до 40%. Запобігти рецидиву захворювання дозволяє тиреоїдектомія. Проте після виконання тиреоїдектомії виявляються ознаки післяопераційного гіпотиреозу, а іноді й гіпопаратиреозу. Застосування замісної гормональної терапії після тиреоїдектомії не завжди ефективно з різних причин. Одним із можливих шляхів зменшення проявів післяопераційних гормональних розладів за дотримання умов достатньої радикальності є трансплантація тканин щитоподібної залози та прищитоподібних залоз (ПЩЗ). Сьогодні для лікування післяопераційного гіпотиреозу, гіпопаратиреозу використовуються методи трансплантації кріоконсервованих тканин, алотрансплантації трупних тканин і ксенотрансплантації тканин від різних тварин, але більш патоген-

нетично обґрунтованою та доцільнішою можна вважати аутоотрансплантацію тканин ЩЗ і ПЩЗ для профілактики виникнення післяопераційних гормональних розладів. Метою нашого дослідження було вивчення в експерименті та клініці морфологічних, біохімічних, імунологічних особливостей комплексної інтраопераційної гетеротопічної аутоотрансплантації тканин ЩЗ і ПЩЗ під час виконання тиреоїдектомії з метою профілактики післяопераційних гормональних розладів у хворих на багатовузловий зоб.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Групу спостереження склали 117 дорослих самців безпородних білих щурів масою 150-200 г, із них 20 (17,1%) склали контрольну групу, а решта 97 (82,9%) — основну, тваринам якої виконували тиреоїдектомію, гемітиреоїдектомію або тиреоїдектомію з одночасною комплексною гетеротопічною аутоотрансплантацією тканин ЩЗ і ПЩЗ у паратиреоїдні м'язи. Для вивчення динаміки процесів приживлення та регенерації тканин ЩЗ і ПЩЗ проводили морфологічні дослідження на 7-у, 14-у, 28-у добу та через 6 міс. після операції. Функціональну спроможність аутоотрансплантата ЩЗ визначали за рівнем тиреоїдних гормонів (Т₃, Т₄) і тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові щурів. Ви-

раженість післяопераційного гіпопаратиреозу у щурів оцінювали за вмістом іонів Ca^{2+} у сироватці крові, наявністю тетанії.

Для підтвердження ефективності запропонованого методу в клініці обстежено 57 хворих на еутиреоїдний багатовузловий зоб, які перебували на лікуванні у хірургічному та ендокринологічному відділеннях Луганської обласної клінічної лікарні. Жінок було 54 (94,7%), чоловіків — 3 (5,3%), вік — від 19 до 62 років. Усіх хворих розподілено на 2 групи залежно від методу хірургічного втручання: основну групу ($n=27$) і групу порівняння ($n=30$). Хворим групи порівняння виконували тиреоїдектомію. Хворим основної групи, які мали таку ж саму патологію, що й у групі порівняння, виконували тиреоїдектомію у поєднанні з інтраопераційною комплексною гетеротопічною аутоотрансплантацією тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз.

Із метою діагностики наявності післяопераційного гіпотиреозу та визначення ефективності його корекції в обстежених хворих вивчали рівні T_3 , T_4 і ТТГ у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Дослідження проводили перед операцією, у ранній поопераційний період (7-10-а доба), через 1, 6 місяців і 1-1,5 року після операції. Наявність післяопераційного гіпопаратиреозу визначали за клінічними ознаками, рівнем іонів Ca^{2+} та паратгормону у сироватці крові хворих за допомогою тест-систем компанії "DSL" (США). Інтраопераційно проводили цитологічне дослідження експрес-методом для виключення онкологічної патології; вилучену тканину щитоподібної залози відправляли на патогістологічне дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічні дослідження показали досить високу спроможність вільного трансплантата до приживлення. Наприкінці 4-го тижня експерименту в трансплантаті щитоподібної залози на тлі репаративних процесів дистрофічні зміни були виражені мінімально. Аутоотрансплантат мав добре сформовану капсулу, часточкову будову та був добре васкуляризований, знайдені ознаки резорбції колоїду, міжфолікулярна проліферація тиреоцитів, перебудова фолікулярного епітелію у високий циліндричний на окремих ділянках свідчили про достатню адаптацію тканини в нових умовах існування. Через

6 міс. грубі рубцеві зміни у більшості випадків були відсутні. У дрібних фолікулах спостерігалися ознаки активного поглинання секрету. Трансплантована тканина відрізнялася достатньою васкуляризацією. Запальну інфільтрацію та дистрофічні зміни тиреоцитів виявлено лише в одному випадку, де у ході гістологічного дослідження у м'язах біля пересадженої тканини було знайдено інкапсульований мікроабсцес навколо лігатури.

У тварин основної групи, яким виконували тиреоїдектомію з комплексною аутоотрансплантацією, через 1 місяць відзначено тенденцію до зниження вмісту гормонів T_3 і T_4 у сироватці крові, при цьому не відзначено істотних відмінностей від контрольної групи. Вміст ТТГ був $4,607 \pm 0,091$ мкМО/мл, що у 8,6 разу перевищувало його вміст у тварин контрольної групи ($p < 0,05$).

Через 6 міс. по операції у тварин основної групи після тиреоїдектомії спостерігали стійкий гіпотиреоз (T_3 — $0,494 \pm 0,033$ нг/мл; T_4 — $0,758 \pm 0,063$ мкг/дл; що було у 2,22 і 2,91 разу нижче, ніж в контролі, рівень ТТГ перевищував норму у 27,2 разу ($4,668 \pm 1,012$ мкМО/мл; $p < 0,001$).

У тварин основної групи, яким виконували тиреоїдектомію з комплексною аутоотрансплантацією тканин ЩЗ і ПЩЗ, через 6 місяців відзначалася картина відновлення гормональної активності пересадженої тканини ЩЗ, що проявлялося підвищенням концентрації тиреоїдних гормонів у сироватці крові.

Рівень T_3 не лише сягав аналогічного у контрольній групі, але й перевищував його у 1,44 разу ($1,575 \pm 0,086$ нг/мл), ТТГ був вищим у 3 рази порівняно з контролем і склав $1,615 \pm 0,081$ мкМО/мл ($p < 0,05$). На нашу думку, це можна пояснити тим, що тиреоїдектомія стимулює вироблення ТТГ, що за принципом зворотного зв'язку сприяє виробленню тиреоїдних гормонів у кількостях, які перевищують контроль.

Видалення ПЩЗ у більшості щурів призводило до тетанії та їх загибелі на 3-5-у добу після операції. Інтраопераційна аутоотрансплантація тканини ПЩЗ ефективно коректувала явища післяопераційного гіпопаратиреозу: в основній групі вміст кальцію під час спостереження перебував на постійному рівні у межах $2,838 \pm 0,025$ ммоль/л та істотно не відрізнявся від

цього показника у інтактних тварин ($2,847 \pm 0,043$ ммоль/л). У щурів, яким аутоотрансплантацію не виконували, рівень кальцію знижувався до $2,23 \pm 0,11$ ммоль/л.

У хворих через 6 міс. після операції в обох групах ми відзначили тенденцію до нормалізації тиреоїдного статусу. Натомість, якщо в контрольній групі це досягалося призначенням L-тироксину, то в основній групі — завдяки функціонуванню пересадженої тканини ЩЗ. Проте в 11 (40,7 %) хворих основної групи тиреоїдний статус був на рівні субклінічного гіпотиреозу, що вимагало додаткового призначення L-тироксину — 25-50 мг. На нашу думку, це обумовлено тим, що пересаджена тканина цілком не компенсувала функцію ЩЗ.

Через 1,5 року після операції зафіксовано зниження рівня гормонів порівняно з терміном 6 міс., але вірогідної різниці не було. Детальніший аналіз виявив, що у 13 із 27 хворих основної групи була клініка гіпотиреозу. Слід відзначити, що серед цих хворих були ті 6 (22,2%) пацієнтів, маса трансплантата ЩЗ у яких складала $1,6 \pm 0,23$ г. Водночас у 14 (51,9%) хворих через 1-1,5 року після операції були відсутні клінічні ознаки гіпотиреозу, що підтверджувалося даними лабораторних досліджень.

Отже, вивчення стану гормональної активності гетеротопічно трансплантованої аутооттканіни ЩЗ дає підставу говорити про можливість її компенсаційної активності, якщо маса пересадженої тканини складає щонайменше $2 \pm 0,12$ г, що виявлялося статистично вірогідним підвищенням рівнів гормонів Т₃ і Т₄ в основній групі порівняно з контрольною. Тетанію у післяопераційному періоді виявлено у 2 (6,7%) хворих контрольної групи і в жодного пацієнта основної групи. Клінічні спостереження показали, що використання комплексної інтраопераційної гетеротопічної аутооттрансплантації тканин ЩЗ і ПЩЗ під час виконання тиреоїдектомії дає можливість попередити розвиток післяопераційних гіпотиреозу та гіпопаратиреозу у понад половини хворих.

ВИСНОВКИ

1. В умовах експерименту встановлено, що функціональна активність аутоотрансплантатів тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз у 87,5% випадків була достатньою.

2. Опрацьований метод аутоотрансплантації, застосований в умовах етапного гормонального контролю у хворих, яким виконано тиреоїдектомію, показав, що стійкий гіпотиреоз не розвивається, якщо маса трансплантата складає щонайменше $2 \pm 0,12$ г ($p < 0,05$).

3. Через 1,5 року після операції збереження функціональної активності аутоотрансплантата щитоподібної залози відзначено у 51,9% пацієнтів, причому проявів гіпопаратиреозу у ці терміни не спостерігали.

ЛІТЕРАТУРА

1. Журнаджянц В.А., Назарочкин Ю.В., Топчиев М.А. и др. Свободная аллотрансплантация ткани щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии / Матер. 10(12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 176-177.
2. Лях И.А., Караченцев Ю.И. Лечение послеоперационного гипотиреоза методом имплантации криоконсервированной щитовидной железы // Украинський журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаяєва. — 2004. — Т.5. — №1. — С. 22-24.
3. Островский К.А., Щелкова Н.Д. Профилактика послеоперационного гипотиреоза аутоотрансплантацией ткани щитовидной железы // Вестник новых медицинских технологий. — 2004. — Т. XI, № 4. — С. 32-35.
4. Павловский М.П., Лукавецкий А.В. Ауто-трансплантация ткани щитовидной железы как способ предупреждения послеоперационного гипотиреоза у больных полинодозным зобом и аутоиммунным тиреоидитом // Трансплантация органов / Тез. докл. XI Всесоюзн. науч. конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и других органов (Львов, окт. 1990 г.). — Львов, 1990. — С. 105-106.
5. Назарочкин Ю.В. Микроциркуляция и строение ткани щитовидной железы после субтотальной резекции и аутоотрансплантации в эксперименте // Вестник ВолГМУ. — 2005. — Т.2. — №14. — С. 72-76.

РЕЗЮМЕ

Експериментально-клінічне дослідження можливості та ефективності аутоотрансплантації тканин щитовидної та парашитовидних залоз з метою

**профилактики послеоперационных
гормональных расстройств**

Д.Н. Афонин, А.В. Ковешников

В эксперименте животным выполняли тиреоидэктомию, тиреоидэктомию в сочетании с комплексной гетеротопической аутоотрансплантацией тканей щитовидной и паращитовидных желез. Методика аутоотрансплантации заключалась в том, что в асептических условиях после удаления ЩЖ с ПЩЖ участки неизмененных тканей, которые выделяли острым путём, имплантировали в сформированное ложе в паратиреоидных мышцах. Изучение динамики морфологических изменений в пересаженных тканях ЩЖ и ПЩЖ в сроки до 6 месяцев подтвердило возможность приживления комплексного аутоотрансплантата. Изучение тиреоидного статуса подопытных животных, уровня кальция в сыворотке крови после аутоотрансплантации доказало возможность функционирования комплексного тканевого аутоотрансплантата. При этом через 6 месяцев у крыс, которым была выполнена тиреоидэктомия в сочетании с аутоотрансплантацией ткани ЩЖ, мы наблюдали в 1,44 раза больший уровень Т₃, чем у интактных животных. Уровень ТТГ у них превышал аналогичный в контрольной группе в 3 раза (а после тиреоидэктомии уровень ТТГ превышал контроль в 27,2 раза). Удаление ПЩЖ у большинства подопытных животных приводило к тетании и их гибели. Полученные в эксперименте данные были экстраполированы в клинику. Проанализированы результаты хирургического лечения 57 больных с многоузловым зобом. Тиреоидэктомия выполнялась в тех случаях, когда технически невозможно было оставить культю ЩЖ. Достаточную работоспособность аутоотрансплантата ткани ЩЖ через 1-1,5 года после операции наблюдали у 14 (51,9%) пациентов. Масса аутоотрансплантата у них составила 2±0,12 г. У 13 (48,1%) больных в этот период отмечалась клиника гипотиреоза, им назначалась заместительная гормональная терапия L-тироксин. Послеоперационного гипопаратиреоза в отдалённом периоде у больных основной группы не наблюдали.

Ключевые слова: послеоперационный гипотиреоз, послеоперационный гипопаратиреоз, интраоперационная гетеротопическая аутоотрансплантация ткани щитовидной и паращитовидных желез, тиреоидный статус.

SUMMARY

Experimental and clinical study of the possibilities and effectiveness of autotransplantation of thyroid and parathyroid tissues for prophylaxis postoperative hormonal disorders

D. N. Afonin, A. V. Koveshnikov

As a study material we used 117 adult male non-linear rats and the results of clinical observation of 57 patients with two-sided multinodular euthyroid goiter. A complex study of the morphological properties of the grafted thyroid and parathyroid tissues, serum calcium, and also biochemical tests after performed grafting we proved functional sufficiency of the complex autografts. Efficacy of postoperative autografting for clinic was also proved by immune tests of serum thyroid and parathyroid hormones levels, thyroid status tracking, blood calcium level measurements and also by radio isotopic assays and immune reactions for grafting. In this study we demonstrated that intraoperative heterotopic autotransplantation of thyroid and parathyroid tissues allow compensation of hypothyroidism and hypoparathyroidism manifestations that develop after thyreoectomy. The analogous results were obtained after clinical application of the method. Here we also noted functional sufficiency of a new endogenic thyroid and parathyroid source that allows avoiding HRT. Immunity showings after operation were also noted as having positive changes. The study gives the evidence that the proposed method is effective and allows to reduce the frequency and severity of hypothyroidism and hypoparathyroidism in the late postoperative period.

Key words: postoperative hypothyroidism, postoperative hypoparathyroidism, intraoperative heterotopic autotransplantation of thyroid and parathyroid tissues, thyroid status.

Дата надходження до редакції 10.09.2008 р.