УДК 616.441-089.843
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-96

Трансплантация щитовидной железы: прошлое и перспективы

С. И. Рыбаков

Трансплантология — направление клинической хирургии, имеющее целью восстановление утраченных функций, отдельных органов, тканей человеческого организма путем пересадки соответствующих органов, тканей, взятых у другого человека, животного или созданных искусственным путем. Представления о возможностях замены у человека больных органов здоровыми зародились в глубокой древности. Так, еще в IX в. до н.э. сообщали о существах — химерах с органами от других животных. Подобное явление описано Мэри Шелли в романе «Франкенштейн». В древних китайских документах содержится упоминание о хирурге Теин Ю-Йен, который в IV в. до н.э. пересадил сердце раненому солдату. Другой хирург Хуа-Ту (II в. н.э.) удалял пораженные внутренние органы и на их место пересаживал здоровые. Получило распространение апокрифическое описание истории с участием Святых Косьмы и Дамиана, которые были хирургами [1]. Оно, якобы, содержалось в инкунабуле из жизни святых «Золотая легенда» (Аугсбург, 1489). Святые явились к человеку с больной ногой, пораженной опухолью, которому не помогали никакие лекарства и который уже не мог ходить. Они отрезали ногу у эфиопа, похороненного накануне, и пришили ее больному, предварительно удалив больную. Отрезанную ногу положили эфиопу в гроб. Больной выздоровел и начал ходить. Святым при этой операции якобы помогали ангелы. В наши дни подобные легенды получили реальное воплощение. В литературе содержатся сведения о пересадках на различном уровне верхних и нижних конечностей, взятых у трупов. Такие вмешательства производятся в США, Испании, Великобритании. Например, в Польше в течение последних 5 лет выполнили 15 подобных операций [2].

Первые попытки трансплантации эндокринных желез относятся к середине XVIII в., когда выдающийся английский анатом, физиолог, хирург, создатель всемирно известного Музея хирургии в Лондоне J. Hunter [3] провел ряд опытов по пересадке половых желез курам и петухам. Он продемонстрировал, что пересаженные железы сохраняют свои функции, а при перекрестной трансплантации у птиц появляются признаки противоположного пола.

Пересадки эндокринных органов и тканей, как самостоятельное направление трансплантологии берет своё начало с конца X1X — начала XX в. Вопросами пересадки эндокринных желез, в частности щитовидной, клиницисты заинтересовались после того, как были определены ее функции и роль для жизнеобеспечения организма. В работах W. Gall, W. Ord, E. Kocher, J. Reverdin и др. было описано такое состояние, как гипотиреоз, возникающее в результате удаления щитовидной железы (ЩЖ) или ее отсутствия и являющееся угрозой для жизни. Попытки его лечения были, как правило, безуспешными. Малоизвестный швейцарский патолог M. Schiff [4, 5] еще в 1854—1856 гг., проводя опыты на собаках и кроликах, установил, что после тиреоидэктомии все подопытные животные погибли: собаки — через 8 дней, кролики — несколько позднее. Опубликованная в то время работа осталась без внимания. В 1884 г. ученый вернулся к этим опытам и выяснил, что если животным после тиреоидэктомии подсаживать в брюшную полость кусочки удаленной железы, то они выживают. Он писал: «...опасность тиреоидэктомии может быть в значительной степени уменьшена, если помещать и фиксировать в брюшную полость кусочки щитовидной железы животных того же вида».

Таким образом, M. Schiff, доказав жизненно необходимое значение ЩЖ в организме, явился пионером метода трансплантационного лечения ее недо-

Рибаков Станіслав Йосипович, д. мед. н., проф. E-mail: dr.rybakov@comcast.net

статочности (гипотиреоза). Через несколько лет, используя данные M. Schiff, подобную операцию повторил Th. Kocher [6]. Об этом же сообщил его сын профессор A. Kocher [7], который указал, что еще в 1887 г. отец выполнял подобную процедуру в клинике, подсаживая кусочки железы больным после тиреоидэктомии или со спонтанным гипотиреозом [8]. Пересадки надпочечных, паращитовидных, половых желез начали выполнять позднее. Практически в эти же годы к идее трансплантации ЩЖ обратился венский исследователь A. Eiselberg [9]. Больным с выраженным судорожным синдромом после тиреоидэктомии (гипопаратиреоз) он производил аллотрансплантацию ЩЖ в брюшную полость, очевидно, с паращитовидными железами, благодаря чему у них прекращались судороги и не развивался послеоперационный гипотиреоз. В связи с отсутствием в то время данных о роли паращитовидных желез многие клиницисты рассматривали гипопаратиреоз как признак нарушения функции ЩЖ и даже называли его острой микседемой.

В качестве трансплантационного материала в этот период использовали железы человека (удаленные во время операции либо трупные) или животных. Соответственно с течением времени типы трансплантаций дифференцировали на тканевую, органную и клеточную. Первая предусматривает пересадки различных размеров фрагментов железы без восстановления сосудистых связей. Органная трансплантация — это пересадка целой или доли железы с наложением сосудистых анастомозов. И, наконец, в последние десятилетия все большее распространение получает клеточная трансплантация. В зависимости от субъекта и источника трансплантации различают такие варианты: аутотрансплантация — пересадка удаленной собственной железы больного на прежнее место (ортотопическая) или в другую часть организма (гетеротопическая); пересадки в пределах одного вида — от человека человеку, от животного животному — являются аллотрансплантацией; ксенотрансплантация — пересадка человеку от животных, между различными видами животных.

Возвращаясь к истории трансплантации ЩЖ, следует отметить, что M. Shiff больше не занимался изучением вопросов пересадки, но ими заинтересовались такие выдающиеся ученые и хирурги, как V. Horsley [10, 11] и W. Halsted [12]. Первый доказал, что пересадка фрагментов ткани ЩЖ овцы эффективно предупреждала развитие послеоперационного гипотиреоза и оказывала лечебное действие при спонтанном гипотиреозе. V. Horsley также принадлежит идея лечения гипотиреоза путем парентерального введения экстракта ЩЖ. Он предложил ее своему ученику G. Murray, который успешно развил это направление, получившее широкое распространение. Одним из направлений деятельности W. Halsted, роль которого в истории американской хирургии сопоставляют с таковой Н. И. Пирогова, были проблемы эндокринной хирургии. Он активно изучал вопросы диагностики и лечения хирургических заболеваний эндокринных желез. В частности им были разработаны методики оперативных вмешательств на ЩЖ и особенно паращитовидных железах. Для профилактики и лечения послеоперационного гипо- и гипопаратиреоза он выполнял совместные пересадки ЩЖ и паращитовидных желез и добился хороших результатов. Им был сформулирован закон физиологического дефицита при пересадках эндокринных желез. Сущность его состояла в том, что приживление и функционирование трансплантата происходит более эффективно, если была удалена соответствующая железа. Примерно одновременно с этими работами появилось сообщение двух португальских исследователей R. Bettencourt и J. Serrano [13]. Они произвели пересадку подкожно половины овечьей ЩЖ больной с послеоперционным гипотиреозом и в течение месяца наблюдали восстановление практически эутиреоидного состояния.

Значительную роль в развитии трансплантологии сыграл выдающийся французский хирург и физиолог A. Carrel (1873—1944) [14, 15], который разработал технику циркулярного сосудистого шва, благодаря чему была получена возможность осуществлять пересадки любого органа. Наиболее значительными явились его исследования по трансплантации ЩЖ с восстановлением сосудистых связей. Одна из оперированных им собак, которой наложили артериальные и венозные анастомозы, жила 58 сут, в течение которых функция трансплантата сохранялась. A. Carrel выполнил широкие исследования культур тканей. Он предложил ряд усовершенствованных методик получения культур, способов их хранения, изучения биологических характеристик. Представляют интерес его многолетнее сотрудничество и дружба со знаменитым американским летчиком, инженером, изобретателем Ch. Lindberg, который в 1925 г. совершил первый беспосадочный перелет через Атлантический океан.

Совместно они разработали перфузионную помпу для снабжения изолированных органов кровью и кислородом, в том числе ЩЖ, и внесли еще ряд усовершенствований, которые способствовали улучшению результатов пересадок [16]. Следует отметить, что A. Carrel получил Нобелевскую премию в 1912 г. не за разработку сосудистого шва, а преимущественно за исследования по трансплантологии.

Разработка методов органотерапии тиреоидной недостаточности с помощью экстрактов высушенной и измельченной ткани ЩЖ и появление синтетических гормонов отодвинули трансплантационные методы лечения гипотиреоза на второй план. Предложенные A. Carrel методы трансплантации ЩЖ с восстановлением сосудистых связей также не получили развития в связи с их сложностью и нестойким эффектом.

Можно отметить появление в 30—50-х годах XX в. немногочисленных работ с сообщениями о лечении послеоперационного гипотиреоза, часто в сочетании с гипопаратиреозом, с помощью метода трансплантации комплекса ЩЖ (целая или доля) + паращитовидные железы с восстановлением сосудистых связей путем наложения анастомозов тиреоидных сосудов с шейными или бедренными, но широкого распространения данная методика не получила [17—20]. Так, например, J. Sterling [18] сообщил о случае успешной трансплантации ЩЖ с паращитовидными железами, взятой у умершего 28-дневного ребенка больной 28 лет. Для наложения анастомозов были использованы сонная артерия и югулярная вена.

Этапной явилась работа сына великого Th. Kocher, профессора-хирурга A. Kocher, опубликованная в 1923 г. [7]. В ней он представил опыт трансплантации ЩЖ 214 больным: 204 — с послеоперационным гипотиреозом и 10 — с отсутствием ЩЖ. Экспериментально на овцах и козах было установлено, что пересадка фрагментов ткани ЩЖ обеспечивала надежную компенсацию послеоперационного и спонтанного гипотиреоза. В клинике в качестве исходного материала для трансплантации использовали ткань ЩЖ, удаленных у больных тиреотоксикозом или с многоузловым зобом либо у животных (овец). Пересадку осуществляли в костный мозг большеберцовой кости и в брюшную полость. Из 204 больных с послеоперационной тиреоидной недостаточностью в 26 % случаев была достигнута компенсация гипотиреоза без необходимости проведения заместительной терапии, в 21 % — отмечено значительное улучшение со снижением доз и периодическими перерывами приема препаратов, в 39 % — улучшение и снижение доз заместительной терапии на 1/3—1/2, в 14 % случаев трансплантация оказалась неудачной. У 32 больных пересадки делали от одного до четырех раз с хорошими результатами. В работе представлены тщательная клиническая оценка результатов лечения, детали предоперационной подготовки, методика трансплантации и сделано заключение о высокой эффективности этого метода лечения.

В последующие несколько десятилетий особых прорывов в изучении проблем лечения гипотиреоза с помощью трансплантации ЩЖ не наблюдалось. Это было обусловлено совершенствованием методов консервативной терапии специфическими «тиреоидными» препаратами, ограниченным контингентом лиц, нуждающихся в трансплантации, так как выполняли преимущественно резекционные вмешательства, технической сложностью и высокой стоимостью «сосудистых» операций. Благоприятные результаты наблюдались в основном в случаях аутотрансплантаций, редко — аллотрансплантаций и почти никогда — при ксенотрансплантациях. Нуждались в изучении и решении вопросы тканевой совместимости и трансплантационного иммунитета.

Однако с течением времени выяснилось, что медикаментозная гормональная терапия имеет ряд недостатков и осложнений. Значительно возросло количество больных, нуждающихся в заместительной терапии, в связи с увеличением контингента больных, которым выполняли тиреоидэктомию. Альтернативой подобной ситуации явилось возвращение к аутотрансплантации собственной железистой тиреоидной ткани, полученной во время операции. Помимо этого совершенствование методов исследований предоставило возможность более точно сформулировать принципы функционирования тиреоидного трансплантата, определить его длительность, степень функциональной активности и выяснить ряд технических вопросов (сохранность, место, методика трансплантации и пр.).

В последующие годы в литературе появились данные экспериментальных работ по трансплантации ЩЖ, в основном ауто- и аллотрансплантации [21—29]. В них описывались техника трансплантаций, производимых внутримышечно, в брюшную полость, под капсулу почки, внутрикостно и даже в подслизистую оболочку ротовой полости, пере-

днюю камеру глаза. Была отмечена хорошая сохранность гормональной функции аутотрансплантатов и реже — аллотрансплантатов. Восстановление ее происходило в течение 2—8 нед, что подтверждалось гормональными показателями, результатами сканирования с I^{131}, данными гистологических и гистохимических исследований. Место пересадки существенно не отражалось на функции трансплантата. Лучшие клинические результаты были получены при аутотрансплантациях. Были редкие сообщения о применении культивируемой и криоконсервированной тиреоидной ткани и даже о пересадках с сосудистыми анастомозами. Еще одной попыткой добиться длительного приживления трансплантата явились пересадки измельченной ткани железы (2—3 мм), предварительно помещенной в специальные миллипоровые камеры. Наличие микроскопических отверстий давало выход продуцируемым гормонам, но препятствовало доступу лимфоцитов и других клеток, разрушающих трансплантат [30].

Количество работ, посвященных клиническому применению метода лечения гипотиреоза с помощью пересадок фрагментов ткани ЩЖ, оставалось довольно ограниченным [31—37]. В основном в них были представлены результаты аутотрансплантаций. Алло- и ксенотрансплантации в подавляющем большинстве случаев оказывались неудачными в связи с отторжением трансплантата. От пересадок ЩЖ с восстановлением сосудистых связей практически отказались. В опубликованных работах, куда включали данные от 4—5 до 20—25 наблюдений, обсуждались вопросы техники забора и подготовки трансплантата, выбора места и технические детали трансплантации. Параллельно анализировали особенности клинического течения посттрансплантационного периода, потребность в проведении заместительной терапии, а также результаты гормональных, биохимических, радиологических и морфологических исследований. Особо выдающихся достижений не отмечено. Заслуживающими внимания явились попытки использовать для трансплантации криоконсервированную тиреоидную ткань.

В последние годы наметилось новое революционное направление в лечении гипотиреоза с использованием искусственно полученных из плюрипотентных стволовых клеток культур тиреоцитов, обладающих способностью к синтезу тиреоидных гормонов. Другой составляющей этой методики явилось создание модели ЩЖ на основе 3D-принтинга, которая может быть «насыщена» полученными тиреоцитами и использована для трансплантации. Во многих странах появились многочисленные публикации, посвященные этим исследованиям, но пока что они не вышли за пределы эксперимента [38—41].

В России начало пересадкам эндокринных органов было положено трудами петербургского врача В. Г. Григорьева (1857—1907) [42]. Будучи выпускником Военно-медицинской академии (1884), он в течение 10 лет работал земским врачом в Новгородской губернии, стал квалифицированным хирургом. С 1895 г. переехал в Санкт-Петербург, где работал в Еленином институте. Видный акушер-гинеколог, профессор К. Ф. Славянский предложил талантливому ученику заняться вопросами пересадки яичников. В. Г. Григорьев выполнил несколько серий опытов на крольчихах в режимах ауто- и аллотрансплантации, производя пересадки яичников в брюшную полость, широкие связки матки, складки брюшины. В 50 % случаев наблюдались положительные результаты — крольчихи беременели. Результаты своих исследований он изложил в диссертации «К вопросу о трансплантации яичников» (1897).

Первые сообщения о трансплантации ЩЖ в России появились в начале XX в. Известный отечественный историк медицины, профессор М. Б. Мирский [43, 44] в своих работах приводит разрозненные сведения о немногочисленных исследованиях, выполняемых в этом направлении. Так, М. А. Рунне (1905) производил пересадку предварительно обработанных химическим путем участков ткани ЩЖ под кожу уха крыс. Аналогичную работу выполнил В. Ф. Гукасян (1905), пересаживая крысам нативную ткань ЩЖ и паращитовидных желез. В. П. Сухово-Осипова в Петербурге (1905) больному с послеоперационным гипотиреозом и гипопаратиреозом производила «подсадки кусочков зоба» (очевидно, с паращитовидными железами) подкожно и в мышцы шеи и наблюдала клинический эффект в течение 4 нед. К. Г. Шумкова-Турбина (1912), сравнивая результаты пересадок, отмечала, что лучшими они были при трансплантациях в подкожную клетчатку шеи и сальник. Положительные результаты после пересадки ткани ЩЖ в метафиз большеберцовой кости наблюдали также В. А. Перимов и А. И. Егоров из Казани (1912).

Наиболее значительными и основополагающими для учения о пересадках ЩЖ явились результаты исследований, проведенных С. Н. Лисовской (1876—1951) [45], первой в России женщины — профессора урологии. Не останавливаясь подробно на ее успехах в области урологии, отмеченных рядом достижений, следует оценить вклад ученого в тиреоидную трансплантологию. В 1908—1912 гг., работая в Петербурге в Институте экспериментальной медицины, она выполнила ряд клинико-экспериментальных исследований, результаты которых нашли отражение в ее докторской диссертации «К учению о пересадке щитовидной железы» (1911) [46]. Одной из первых она производила пересадку доли ЩЖ с восстановлением сосудистых связей. Однако из-за технических сложностей и нередких осложнений она предпочитала выполнять ауто- и аллотрансплантации свободных фрагментов ткани железы. В результате С. Н. Лисовская получила ряд интересных экспериментальных и клинических данных, которые легли в основу зарождающейся тиреоидной трансплантологии. В частности она отметила, что лучшими местами для сохранения трансплантата являются подкожная клетчатка, селезенка и костный мозг. Восстановление морфологической структуры трансплантата происходило быстрее и полнее при пересадке в селезенку. Эффективность аутотрансплантации была выше, чем аллотрансплантации. С. Н. Лисовская разработала ряд методических приемов исследования функций эндокринных органов, оценки эффектов удаления различных желез, результатов заместительной терапии и роли трансплантации. Следует упомянуть, что в этот же период известный киевский профессор Е. Г. Черняховский производил трансплантации ЩЖ с восстановлением сосудистых связей и получил примерно такие же результаты.

В последующие десятилетия вопросы трансплантации эндокринных органов были объектами пристального внимания и обсуждения хирургами и представителями других специальностей на различных съездах и конференциях [43, 44]. Так, на XVI съезде российских хирургов (1924) И. А. Бродский и В. Н. Розанов сообщили об удовлетворительных результатах ксенотрансплантаций ЩЖ, паращитовидных желез и яичников от коз больным гипотиреозом с учетом совместимости по каталазному индексу Баха. Попытки подбирать доноров и реципиентов по группам крови предприняли в 1923 г. Н. Н. Соколов (Ленинград) и Е. Ю. Крамаренко (Одесса). Крайне важным для трансплантации ЩЖ стал XVIII съезд российских хирургов (1926). На нем выступил профессор Н. А. Богораз с сообщением о первой в СССР пересадке ЩЖ «на сосудистой ножке». Вокруг доклада развернулись оживленные прения. Одни хирурги поддерживали автора, другие — выражали скептицизм. В частности профессор В. А. Оппель заявил, что «сшивать сосуды надо». Эти вопросы обсуждались и на XIX съезде (1927), где В. А. Оппель в своем программном докладе заявил, что «...современная эндокринология почти целиком переходит в руки хирургов». Не остались в стороне представители других специальностей. Участники VIII Всесоюзного съезда терапевтов (1925) поддержали это направление, а выступавший с докладом В. А. Оппель отметил, что ксенотрансплантации ЩЖ оказывают стимулирующее влияние на собственные железы реципиента. Следует отметить, что В. А. Оппель [47] сам длительное время, начиная с 1911 г., занимался вопросами трансплантации ЩЖ, паращитовидых желез, надпочечников, яичек. Он отдавал предпочтение аллогенным пересадкам, подробно рассматривал значение места трансплантации и рекомендовал использовать ткань гиперфункционирующих желез. Широкое распространение получил предложенный им метод лечения гипопаратиреоза путем подсадки фрагментов «вываренной бульонной косточки».

Здесь уместно будет остановиться на фигуре выдающегося хирурга, ученого, человека трагической и яркой судьбы, профессора Н. А. Богораза (1874—1952) [48]. Уроженец Таганрога, в 1892 г. он окончил Тифлисскую гимназию, а в 1892 г. Петербургскую военно-медицинскую академию. В последующие годы работал в Закавказье, Томске, Варшаве, Ростове-на-Дону, Москве, где заведовал кафедрой госпитальной хирургии Второго мединститута. Будучи талантливым, разносторонним хирургом, он внес значительный вклад в развитие восстановительной, сосудистой, абдоминальной, военно-полевой хирургии, онкологии. Ему принадлежат разработки оригинальных методов реплантации, удлинения и исправления дефектов конечностей, наложения сосудистых анастомозов различных локализаций, восстановления полового члена с помощью филатовского стебля и др. В 46 лет Н. А. Богораз в результате несчастного случая потерял обе ноги, но нашел в себе силы и мужество вернуться к хирургической и научной деятельности. Перу профессора Н. А. Богораза принадлежат несколько сотен публи-

каций по актуальным вопросам хирургии. Им создана школа хирургов, среди которых было немало профессоров и кандидатов наук. Наиболее значительным его трудом является блестящая двухтомная монография «Восстановительная хирургия» (1940), удостоенная Государственной премии первой степени.

Одной из наиболее ярких страниц деятельности ученого явилась разработка методов трансплантации ЩЖ [49, 50]. Взяв удаленную долю ЩЖ с выделенными сосудами у погибшей 28-летней женщины, он пересадил ее больной с микседемой, развившейся на почве врожденного отсутствия ЩЖ. При этом верхнюю щитовидную артерию он вшил в общую сонную и поместил трансплантат под кивательную мышцу. Вены не анастомозировались. В дальнейшем Н. А. Богораз разработал еще три варианта трансплантации ЩЖ, которые были апробированы в эксперименте и клинике. В качестве донорского материала он предложил использовать трупные железы, взятые не позднее чем через 5—6 ч от момента смерти донора, поскольку при подобных условиях сохранялось не менее 50 % активности тиреоидной ткани.

Разработки Н. А. Богораза продолжили его ученики профессора В. Л. Хенкин и Т. Е. Гнилорыбов. В. Л. Хенкин (1902—1978) долгое время работал в клинике своего учителя, где защитил докторскую диссертацию, а затем в течение 1950—1978 гг. работал в Украине и заведовал кафедрами хирургии в Ужгородском, а затем Черновицком медицинском институте. В. Л. Хенкин экспериментально на собаках изучил судьбу пересаженного аллотрансплантата ЩЖ с восстановлением артериальных связей. При последующем гистологическом исследовании приживление трансплантата наблюдалось в 48 % случаев. В клинических условиях также отмечены положительные результаты примерно в 50 % случаев. Наблюдались улучшение состояния больных и компенсация гипотиреоза без потребности в проведении заместительной терапии [51—54].

Другой ученик Н. А. Богораза — профессор Т. Е. Гнилорыбов [55, 56], который также работал в Украине в Днепропетровском медицинском институте (1945—1960), занимался вопросами трансплантации гипофиза, яичка, надпочечника, ЩЖ, костного мозга, кожи и организовал лабораторию консервации и длительного хранения эндокринных тканей. Он разработал усовершенствованную методику трансплантации ЩЖ с восстановлением артериальных и венозных связей. Пересадки производили на бедро, анастомозы накладывали с бедренной артерией и веной. В 1946 г. он одним из первых произвел пересадку яичка на сосудистой ножке.

Середина XX в. характеризовалась снижением интереса как клиницистов, как и экспериментаторов к вопросам трансплантации ЩЖ. Получение ряда синтетических гормональных препаратов давало возможность достигать эффективной компенсации гипотиреоза. Однако по мере накопления опыта выяснилось, что это не всегда удается. Трудности подбора адекватных доз заместительной терапии, сохранение у части больных субклинической симптоматики гипотиреоза, осложнения проводимой терапии со стороны сердечно-сосудистой системы, органов пищеварительного тракта, аллергические реакции, необходимость пожизненного ежедневного приема препаратов и пр. являлись препятствием для лечения таких пациентов. Поэтому исследователи вновь обратили внимание на создание природных источников снабжения организма тиреоидными гормонами. Такими могли быть цельная ЩЖ (доля) с восстановлением сосудистых связей или без нее, отдельные фрагменты тиреоидной паренхимы, тканевые или клеточные культуры. На этом пути стояли нерешенные вопросы тканевой совместимости, ограниченность донорского материала, сложность выполнения операций с восстановлением сосудистых связей. Как и в эксперименте, эффективными являлись большинство ауто- и некоторая часть аллотрансплантаций; ксенотрансплантации были безрезультатными.

Пути преодоления некоторых аспектов рассматриваемых проблем наметились в 70-е и последующие годы. К их числу следует отнести разработку методов трансплантации криоконсервированной ткани ЩЖ и применение тканевых и клеточных культур.

Наиболее значительным опытом мирового уровня по вопросам криоконсервации и трансплантации ЩЖ располагает Харьковский институт проблем криобиологии и криомедицины. Здесь в течение 1974—1984 гг. были начаты и проведены широкомасштабные экспериментальные и клинические исследования, позволившие установить основные закономерности механизмов воздействия низких температур на ткань ЩЖ. Результатом проведенных исследований явилось создание метода криоконсервации ЩЖ, банка криоконсервированной тиреоидной паренхимы и метода трансплан-

тации криоконсервированной ткани ЩЖ для лечения гипотиреоза. В репрезентативных группах больных с гипотиреозом и у экспериментальных животных было показано, что тиреоидная ткань в условиях низкотемпературного воздействия (-196 °С) с применением криопротекторов сохраняет жизнеспособность и после пересадки больным гипотиреозом обеспечивает компенсацию последнего [57—62].

Активно занимался пересадками почти всех эндокринных органов член-корр. АМН И. Д. Кирпатовский. В 1974 г. он осуществил пересадку комплекса ЩЖ — паращитовидные железы с восстановлением сосудистых связей. Известны его работы по пересадке гонад, гипофиза, гипоталамуса, ЩЖ, применению миллипоровых камер для защиты трансплантата. Он разработал систему «мягкой иммунносупрессии» для подавления тканевой несовместимости при пересадках [63, 64].

В 1969 г. был создан Институт трансплантации органов и тканей АМН СССР, в котором концентрировались наиболее актуальные разработки проблем трансплантации большинства органов, в том числе ЩЖ. Здесь в 1977 г. под руководством академика В. И. Шумакова [65] впервые была произведена трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы для лечения сахарного диабета (СД).

Параллельно эту проблему изучали в Киевском НИИ эндокринологии и обмена веществ, где начиная с 70-х годов впервые в СССР под руководством академика В. П. Комиссаренко и профессора И. С. Турчина были разработаны методы получения тканевых и клеточных культур практически всех эндокринных желез [66—68]. После тщательной экспериментальной апробации были созданы и внедрены в клиническую практику методы лечения СД и различных форм эндокринной недостаточности путем ауто-, алло- и ксенотрансплантации тканевых и клеточных культур практически всех желез плодов человека, новорожденных поросят, взрослых свиней. Выполняли пересадки культур поджелудочной, ЩЖ, паращитовидных, половых желез, надпочечников для лечения СД, гипотиреоза, гипопаратиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма. Только в хирургической клинике Института было выполнено 1625 трансплантаций. Не менее интенсивно трансплантационный метод лечения внедрялся в диабетологической и детской клиниках. В подавляющем большинстве случаев были получены хорошие результаты лечения в виде улучшения клинического состояния пациентов, нормализации соответствующих гормональных показателей, снижения доз заместительной терапии [66—76]. В дальнейшем метод был успешно внедрен во Львове, Харькове и Запорожье. К сожалению, изменение экономического положения в стране привело к прекращению дальнейших исследований и практического применения этого перспективного метода лечения.

Заслуживает внимания опыт белорусских трансплантологов, которые в течение ряда лет занимаются вопросами пересадки клеточных культур ЩЖ [77, 78]. Они всесторонне изучили влияние гипотиреоза на человеческий организм и отметили, что, даже несмотря на медикаментозную компенсацию, качество жизни пациентов отчетливо снижается. Авторы разработали оригинальные методики получения, сохранения и обеспечения длительного функционирования макроинкапсулированной ксеногенной тиреоидной ткани в просвете артериального сосудистого русла без иммуносупрессивной терапии, что позволило им предложить оригинальный метод лечения тиреоидной недостаточности [77, 78].

Таким образом, трансплантационные методы лечения на протяжении XX ст. убедительно продемонстрировали ряд реальных преимуществ при лечении различных форм эндокринной недостаточности, в том числе и ЩЖ. В течение этого времени они прошли экспериментальную и клиническую апробацию, которая позволила оценить преимущества и недостатки каждого, о чем сказано выше. В настоящее время наиболее распространенным методом лечения гипотиреоза остается медикаментозный с применением синтетических тиреоидных гормонов. Использование для этих целей различных вариантов пересадки ЩЖ сдерживается рядом факторов, в числе которых основным является наличие тканевой несовместимости для алло- и ксенотрансплантаций. Техническая сложность и довольно высокая стоимость ограничивают выполнение операций с восстановлением сосудистых связей; то же можно сказать о пересадках криоконсервированной тиреоидной паренхимы. Следует также учесть ограниченность донорского материала, так как большинство больных тиреотоксикозом лечатся радиоактивным йодом, после операций по поводу многоузлового зоба зачастую остается слишком мало материала, пригодного для пересадки.

Безусловно прогрессивным и многообещающим является лечение тиреоидной недостаточности путем трансплантации клеточных и тканевых культур ЩЖ, которое позволяет добиться эффективной компенсации гипотиреоза. И, наконец, получение функциональных тиреоцитов из плюрипотентных стволовых клеток больного и технические возможности создания искусственной ЩЖ открывают перспективу лечения гипотиреоза без ограничений и недостатков, свойственных другим методам, но это, как говорили братья Стругацкие, уже совсем другая история.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jovic N. Theologou. The miracle of the black leg eastern neglect of western addition to the hagiography of saints Cosmas and Damian. Acta Med Hist Adriat. 2015;13(2):329–344.
2. Jablecki J. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: Update on the Polish program. Hand Clin. 2011;27:433–442.
3. Jergensen C. John Hunter, Berthold A. and the origins of endocrinology. Acta Hist Sci Nat Med Odense. 1971;24:1–54.
4. Schiff M. Bericht ueber enige Versuche und Ursprung Harnzuckes bei Kuenstilchem Diabetes ruerriniten. Nech. Georg-Aug. Univ. K. Ges Wiss Goettingen, 1856:243–247.
5. Schiff M. Resume d'une nouvelle serie d'experiences surles effects de l'abliaation des corps thyroids. Revue Medicale de la Suisse Romande. 1884;4:425–445.
6. Trochler U. Towards endocrinoiogy: Theodor Kocher's 1883 account of the unexpected effects of the total ablation of the thyroid. J Royal Soc Med. 2011;104(3):129–132.
7. Kocher A. The treatment of hypothyroidism by thyroid transplantation. Brit Med J. 1923;2:560–561.
8. Kocher Th. Ueber Krophf exstirpation und ihre folgen. Arch Klin Chir. 1883;29:254.
9. Eiselberg A. Uber erfolgreiche Einheilung der Katz enschilddruse in die Bauchdeske und Auftreten von Tetanie nach deren Extirpation. Wienez Klinische Wochenschr. 1892;5:81–85.
10. Horsley V. Note on a possible means of arresting the progress of myxoedema, cachexia strumipriva and allied diseases. Brit. J Med. 1890;1(1519):287–288.
11. Horsley V. Thyroid grafting in mixoedema. Lancet. 1891;2:103.
12. Halsted W. The operative story of goiter. The authors operation's. John Hopkins Hosp. Rep. 1920;19:71–257.
13. Bettencourt R, Serrano J. Un cas de myxoedeme (cachexie pachydermique) traite par la greffe hypodermiquedu corpsthyroide d'un mouton. Compte Rendu de la 19th Session de l'Association Francaise pour l'Avancement des Sciences. Limoges. 1890;2:683–690.
14. Carrel A, Guthrie C. Extirpation and replantation of the thyroid gland with reversal of circulation. Science. 1905;22:535.
15. Carrel A. The culture of the whole organs. 1. Technique of the culture of the thyroid gland. J Exp Med. 1937;65(4):515–526.
16. Sade R. A surprising alliance: two giants of the 20th century. Annals Thoracic Surgery. 2017;103(6):2015–2019.
17. Stone H, Owings J, Gay G. Living grafts of thyroid and parathyroid . Surgery Gynecol. Obstet. 1935;60:390–393.
18. Sterling J, Goldsmith R. Total transplant of thyroid gland using vascular anastomosis. Surgery. 1935;4:624–628.
19. Houghton B, Klassen K, Curtis J. Ohio State Med J. 1939;35:505–508.
20. Reid M, Rausohoff J. Intravascular thyroid grafts. Am J Med Sci. 1943;206:731–735.
21. Chernozemski I, Christov K. Autotransplantation and homotransplantations of thyroid gland in the hamster pouch. Nature. 1967;215(5096):70.
22. Naganine S. Experimental studies on the autotransplantation of thyroid gland using microvascular anastomosis. Nichon Geka Hokan. 1969;37(1):32–57.
23. Yamane I. Autotransplantation of the thyroid in the bone marrow and the vascular lumen. Yonago Acta Med. 1970;14(3):131–145.
24. Raaf J, Van Pilsum J, Good R. Fresh and cultured thyroid gland: survival and function after implantation. Ann Surgery. 1976;183(2):146–156.
25. Shimizu K, Nagahama M, Kitamura I et al. Improvement of thyroid function after autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue in rats: clinical application of the procedure to patients with persistent hypothyroid Graves' disease after thyroidectomy. Thyroidol Clin Exp. 1996;8:55–62.
26. Papaziogas B, Antoniadis A, Lazaridis Ch et al. Functional capacity of the thyroid autograft: an experimental study. J Surg Res. 2002;103(2):223–227.
27. Gal J, Miko J, Furka J. Autotransplantation cryopreserved thyroid tissue in dogs. Magy Seb. 2005;58(2):93–99.
28. Dobrinja C, Trevisan R, Trevisan G et al. Autotransplantation of thyroid tissue in rats: an

experimental study. Ann Ital Chir. 2008;79(5):389–395.
29. Karaman N, Tuncel A, Karabulut M et al. Functional capacity of the thyroid autograft and heterograft: an experimental study. Head Neck. 2012;34(5):702–708.
30. Brooks J. Endocrine tissue transplantation.– Spingfield: Ch.Thomas Publisher, 1962:140–147.
31. Okamoto T, Fujimoto Y, Obara T et al. Trial of thyroid autotransplantation in patients with Graves' disease whose remnant thyroid has inintentionally been made too small at subtotal thyroidectomy. Endocrinol Jap. 1990;37(1):95–101.
32. Shimizu K, Kitamura Y, Nagahama M et al. A fundamental study of the thyroid transplantation in the patients with irreversible hypothyroidism (the first report of autotransplantation of cryopreserved thyroid): preliminary report. Nihon Geka Gakkai Zassh. 1991;92(12):1728.
33. Shimizu K, Kumita S, Kitamura Y et al. Trial of autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue for postoperative hypothyroidism in patients with Graves'disease. Am Coll Surg. 2002;194(1):14–20.
34. Roy P, Saund M, Thusoo T et al. Fate of human thyroid tissue autotransplants. Surg Today. 2003;33(8):571–576.
35. Saleh A. Survival of functional capacity of heterotopic thyroid autograft after total thyroidectomy for benign goiters (dissertation). Alexandria, Egypt: Faculty of Medicine. Alexandria University, 2016.
36. Mohsen A, Nada A, Ibrahim M et al. Technique and outcome of autotransplanting thyroid tissue after total thyroidectomy for simple multinodular goiter. Asian J Surgery. 2017;40(1):17–20.
37. Gamal A, Elanga A, Ayoub M. Thyroid autotransplantation following after total thyroidectomy in benign thyroid disorders: a new technique to avoid postoperative hypothyroidism. Intern. Surgery J. 2019;6(7):2267–2271.
38. Arufe M, Lu M, Kubo A et al. Directed differentiation of mouse embryonic stem cells into thyroid follicular cells. Endocrinology. 2006;147:3007–3015.
39. Antonica F, Kasperzyk D, Opitz R et al. Generation of functional thyroid from embryonic stem cells. Nature. 2012;491:66–71.
40. Ma R, Lafif R, Davies T. Human embryonic stem cells form functional thyroid follicles. Thyroid. 2015;25(4:455–461.
41. Arauchi A, Matsuura K, Shimizu T. Functional thyroid follicular cells differentiation from human – induced pluripotent stem cells in suspension culture. Front Endocrinol. 2017;8:103.
42. Григорьев ВГ. К вопросу о трансплантации яичников: дис. .... д-ра медицины.– СПб, 1897:45.
43. Мирский МБ. К вопросу об исследованиях по трансплантации эндокринных органов в отечественной медицине в начале XX столетия. Трансплантация и искусственные органы (ред. В. И. Шумаков). М., 1984:45–48.
44. Мирский МБ. История отечественной трансплантологии.– М.: Медицина, 1985:242.
45. Альтмарк ЕМ. Софья Николаевна Лисовская – первая женщина уролог в России. Вестн хирургии им. И. И. Грекова. 2016;4:89–90.
46. Лисовская СН. К учению о пересадке щитовидной железы: дис. ... д-ра медицины. СПб, 1911:116.
47. Оппель ВА. Хирургическая патология и терапия. Л.: Практическая медицина, 1929:432.
48. Коваленко ПП, Ваниев ИИ, Богораз НА. Выдающиеся деятели отечественной медицины и здравоохранения. 1978:56.
49. Богораз НА. О пересадке щитовидной железы на сосудистой ножке от больной базедовой болезнью кретинке.– XVIII съезд российских хирургов (27–30 мая 1926 г.). М., 1927:160–172.
50. Богораз НА. Восстановительная хирургия. – Ростов-на-Дону: Ростовское областное книгоиздательство, 1940.
51. Хенкин ВЛ. Аутопластическая пересадка щитовидной железы на одной артерии по методу профессора Богораза. Хирургия. 1940;2:71–77.
52. Хенкин ВЛ. Гомопластика пересадки щитовидной железы. Хирургия. 1946;45:19–25.
53. Хенкин ВЛ. Пересадка щитовидной железы: дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 1949:267.
54. Хенкин ВЛ. Отдаленные результаты гомотрансплантации щитовидной железы на сосудистой ножке в клинике. Клин хирургия. 1969;7:1–5.
55. Гнилорыбов ТЕ. Гомопластическая пересадка желез внутренней секреции на сосудистой ножке. Вестн АМН СССР. 1956;2:35–45.
56. Гнилорыбов ТЕ. Консервация и методы гомотрансплантации эндокринных желез. В кн.: Трансплантация органов и тканей. Тез. докл. конференции. Минск, 1969:39–41.
57. Пушкарь НС, Чуйко ВА, Утевский АМ и др. Консервация и трансплантация эндокринных органов и тканей.– Харьков: Изд-во ХГУ, 1981:36.
58. Пушкарь НС. Аутоимплантация криоконсервированной (-196 °С) тиреоидной паренхимы как метод лечения послеоперационного гипотиреоза. Проблемы эндокринологии. 1984;30(5):42–46.

59. Чуйко ВА, Утевский АМ. Биохимия криоконсервированной щитовидной железы. – К.: Наук. думка, 1985.
60. Чуйко ВА, Исмаилов СИ, Туракулов ЯХ. Консервация и трансплантация щитовидной железы.– Ташкент: Медицина УзССР, 1989:125.
61. Волкова НО. Кріоконсервовані органні культури щитовидної залози при алло- та ксенотрансплантації: автореф. дис. ... канд. біол. наук.– Харків, 1984:25.
62. Тамарина ИВ, Бондаренко ТП. Криоконсервирование клеток и тканей эндокринных органов. Вісн. проблем біології і медицини.– 2013;1(104):47–52.
63. Кирпатовский ИД. Зарубежный опыт пересадки органов.– М.: Медицина, 1968:175.
64. Каликинская Е. Новый рубеж в трансплантологии. Наука и жизнь. 2000:7.
65. Шумаков ВИ. (ред.) Трансплантология: Руководство для врачей.– М.: Медицина, 1995:575.
66. Комиссаренко ВП, Турчин ИС. Метод культур тканей в эндокринологии. Физиология, биохимия и патология эндокринной системы. – К.: Здоров'я, 1971:40–43.
67. Комиссаренко ВП, Турчин ИС, Комиссаренко ИВ и др. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы плодов человека и животных, как метод лечения сахарного диабета. Врачеб дело. 1983;4:52–57.
68. Турчин ИС. Изучение структуры и функции клеток эндокринных желез методом культуры тканей: дис. ... д-ра мед. наук. К., 1975.
69. Турчин ІС, Комісаренко ІВ, Тронько МД та ін. Трансплантація культур клітин і тканин щитовидної залози при гіпотиреозі (Метод. рекомендації).– К.: Чорнобильінтерінформ, 1997:15.
70. Комиссаренко ИВ, Тронько НД, Турчин ИС и др. Трансплантация культур эндокринных желез – новое направление в эндокринной хирургии.– В кн.: XVI съезд хирургов Украинской ССР. Тезисы докладов (Одесса, 28–30 сентября 1988).– К.: 1988:213–214.
71. Комиссаренко ИВ, Рыбаков СИ, Лысенко АГ и др. Трансплантация культуры клеток эндокринных желез – новое направление в клинической эндокринологии. Эндокринология.– Респ. межведомственный сборник. 1991;21:71–78.
72. Комісаренко ІВ, Рибаков СЙ, Січінава РМ та ін. Лікування різних форм гіпотиреозу методом ксенотрансплантації органної культури щитовидної залози.– Сучасні проблеми клінічної та експериментальної ендокринології.– К., 1995:102–104.
73. Зурнаджи ЮМ, Пастер ІП, Шостак ІМ та ін. Первинна культура клітин щитовидної залози: можливість використання в експериментальній і клінічній ендокринології. Ендокринологія.– 1994;23:42–46.
74. Пастер ИП. Функциональная активность клеток щитовидной железы в зависимости от условий культивирования и облучения I131: автореф. дис. ... канд. мед. наук.– К., 1995:24.
75. Тронько МД, Пастер ІП, Потіха ОП. Ксенотрансплантація органної культури щитовидної залози як метод гормональної компенсації післяопераційного гіпотиреозу. Журн. АМН України. 1998;4(2):309–314.
76. Рибаков СЙ. Трансплантація щитоподібної залози.– Тиреоїдна хірургія (ред. СЙ Рибаков, ВО Шидловський та ін.).– Тернопіль: Укрмедкнига, 2008:350–361.
77. Третьяк СИ, Хрыщанович ВЯ. Трансплантация культур клеток щитовидной железы и других эндокринных органов – новое направление в хирургической эндокринологии. Медицинские новости. 2004;12:9–14.
78. Третяк СИ, Хрыщанович ВЯ. Современные методы лечения гипотиреоза.– Минск: БГМУ, 2011:150.

Дата надходження до редакції 24.01.2020 р.