

Д.М. Афонін

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТІ АВТОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТКАНИН ЩИТОПОДІБНОЇ ТА ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Луганський державний медичний університет, Луганськ

ВСТУП

Патологія щитоподібної залози є однією із найбільш розповсюджених серед захворювань ендокринної системи, причому останніми роками визнається зростання кількості таких хворих. Питання необхідного обсягу резекції за багатовузлового зоба, профілактики поопераційних гормональних ускладнень остаточно не вирішено. Органозберігаючий метод лікування патології щитоподібної залози спричинює ризик виникнення рецидиву багатовузлового зоба, частота якого, за свідченням різних авторів, складає від 20% до 40%. Запобігти рецидиву захворювання дозволяє тиреоїдектомія. Проте після тиреоїдектомії розвивається поопераційний гіпотиреоз, а іноді і гіпопаратиреоз. Застосування замісної гормональної терапії після тиреоїдектомії не завжди ефективно з різних причин. Одним із можливих шляхів зменшення проявів поопераційних гормональних розладів за дотримання умов достатньої радикальності є трансплантація тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз. Сьогодні для лікування поопераційного гіпотиреозу, гіпопаратиреозу використовують методи трансплантації криоконсервованих тканин, алотрансплантації трупних тканин і ксенотрансплантації тканин від різних тварин, але більш патогенетично обґрунтованою та доцільнішою можна вважати автотрансплантацію тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз для профілактики виникнення поопераційних гормональних розладів.

Метою нашого дослідження було вивчення в експерименті та клініці морфологічних, біохімічних, імунологічних особливостей комплексної інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз під час виконання тиреоїдектомії з метою запобігання поопераційним гормональним розладам у хворих на багатовузловий зоб.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на 117 дорослих самцях 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 одномоментною комплексною гетеротопічною автотрансплантацією тканини щитоподібної та прищитоподібних залоз у паратиреоїдні м'язи.

Для вивчення динаміки процесів приживлення та регенерації тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз проводили морфологічні дослідження на 7-у, 14-у, 28-у добу та через 6 міс. по операції. Функціональну спроможність автотрансплантата щитоподібної залози визначали за рівнем тиреоїдних гормонів (T_3 , T_4) і тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові. Вираженість поопераційного гіпопаратиреозу у щурів оцінювали за вмістом іонів Ca^{2+} у сироватці крові, наявністю тетанії, а також шляхом вивчення в експерименті міцності кісток.

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 хворих — від 19 до 62 років. Усіх пацієнтів розподілили 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 автотрансплантацією тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз.

З метою діагностики поопераційного гіпотиреозу та визначення ефективності його корекції в

обстежених 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 поопераційного гіпопаратиреозу визначали за клінічними ознаками, рівнем іонів Ca^{2+} і вмістом паратгормону в 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 відображені мінімально. Автотрансплантат мав добре сформовану капсулу, часточкову будову та був добре васкуляризованим, знайдені ознаки резорбції колоїду, міжфолікулярної проліферації тиреоцитів, перебудови фолікулярного епітелію на окремих ділянках у високий циліндричний свідчили про достатню адаптацію тканини до нових умов 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 в м'язах біля пересадженої тканини було знайдено інкапсульований мікроабсцес навколо лігатури.

У тварин основної групи, яким виконували тиреоїдектомію з комплексною автотрансплантацією, через 1 місяць відзначено тенденцію до зниження вмісту гормонів T_3 і T_4 у сироватці крові, не виявлено істотних відмінностей із контрольною групою. Вміст ТТГ складав $4,607 \pm 0,091$ мкМО/мл, що у 8,6 разу перевищувало показник у контрольній групі ($p < 0,05$).

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 у 2,22 і 2,91 разу нижче, ніж у 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 ти-

реоїдектомію з комплексною автотрансплантацією тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз, через 6 місяців відзначалася картина відновлення гормональної активності пересадженої тканини ЩЗ, що виявлялося підвищенням концентрації тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Рівень T_3 не лише досягав 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 за контрольний і складав $1,615 \pm 0,081$ мкМО/мл ($p < 0,05$). На нашу думку, це можна пояснити тим, що тиреоїдектомія стимулює вироблення ТТГ, що за принципом зворотного зв'язку сприяє продукції тиреоїдних гормонів у кількостях, що перевищують такі у контролі.

Видалення прищитоподібних залоз у більшості щурів призводило до тетанії та їх загибелі на 3–5-ту добу по операції. Інтраопераційна автотрансплантація прищитоподібних залоз ефективно коректувала явища поопераційного гіпопаратиреозу: в основній групі вміст кальцію впродовж спостереження перебував на постійному рівні $2,838 \pm 0,025$ ммоль/л та істотно не відрізнявся від цього показника в інтактних тварин ($2,847 \pm 0,043$ ммоль/л). У щурів, яким автотрансплантацію не виконували, рівень кальцію знижувався до $2,23 \pm 0,11$ ммоль/л.

У хворих через 6 місяців після операції в обох групах ми відзначили тенденцію до нормалізації тиреоїдного статусу. Але якщо в контрольній групі це досягалося завдяки призначенню L-тироксину, то в основній групі — завдяки функціонуванню пересадженої тканини ЩЗ. Натомість в 11 (40,7%) хворих основної групи тиреоїдний статус перебував 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 різниця не була вірогідною. Детальніший аналіз виявив, що у 13 із 27 хворих основної групи розвинулася клініка гіпотиреозу. Слід відзначити, що серед цих пацієнтів були ті 6 (22,2%), у яких маса трансплантата щитоподібної залози 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. Тобто вивчення гормональної активності гетеротопічно трансплантованої автотканини щитоподібної залози дає підставу говорити про її компенсаційну здатність, якщо маса пересадженої тканини щитоподібної залози складала

щонайменше $2 \pm 0,12$ г, що виявлялося статистично вірогідним підвищенням рівнів гормонів T_3 і T_4 в основній групі порівняно з контрольною. Тетанію у поопераційний період виявлено у 2 (6,7%) хворих контрольної групи і у жодного пацієнта основної групи.

Отже, клінічні спостереження показали, що використання комплексної інтраопераційної гетеротопічної аутотрансплантації тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз після тиреоїдектомії дає можливість попередити розвиток поопераційних гіпотиреозу та гіпопаратиреозу приблизно у половини хворих.

ВИСНОВКИ

1. В умовах експерименту встановлено, що функціональна активність аутотрансплантатів тканин щитоподібної та прищитоподібних залоз у 87,5% випадків істотно не відрізнялася від активності нативних залоз у інтактних тварин.

2. Опрацьований метод аутотрансплантації, який застосовано 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.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Зурнаджянц 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. // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. — Луганськ, 2004. — Т. 5. — № 1. — С. 22–24.
3. Островский К. А., Щелкова Н. Д. Профилактика послеоперационного гипотиреоза аутотрансплантацией ткани щитовидной железы // Вестник новых медицинских технологий. — 2004. — Т. XI. — № 4. — С. 32–35.
4. Павловский М.П., Лукавецкий А.В. Аутотрансплантация ткани щитовидной железы как способ предупреждения послеоперационного гипотиреоза у боль-

ных 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 аутотрансплантации в эксперименте // Вестник ВолГМУ. — 2005. — Т.2. — № 14. — С. 72–76.

РЕЗЮМЕ

Експериментально-клінічне дослідження можливості аутотрансплантації ткани щитовидної та парашитовидних залоз з метою корекції гормональної недостаточності
Д.Н. Афонин

В експерименті животним виконували оперативні втручання різного об'єму: тиреоїдектомію, тиреоїдектомію в поєднанні з комплексною гетеротопічною аутотрансплантацією ткани щитовидної та парашитовидних залоз. Методика аутотрансплантації заключалась в тому, що в асептичних умовах, після видалення щитовидної залози з парашитовидними залозами частки незмінених тканин, які виділяли гострим шляхом, імплантували в сформоване ложе в паратиреоїдних м'язах. Вивчення динаміки морфологічних змін в пересажених тканинах щитовидної та парашитовидних залоз на 7-й, 14-й, 28-й дні і через 6 місяців підтвердило можливість приживлення комплексного аутотрансплантата. Вивчення тиреоїдного статусу підопитних тварин в різні терміни, рівня кальцію в сироватці крові, а також результатів біомеханічних досліджень кісток після аутотрансплантації в експерименті доказало і можливість функціонування комплексного тканевого аутотрансплантата. При цьому через 6 місяців у крыс, яким була виконана тиреоїдектомія в поєднанні з аутотрансплантацією ткани щитовидної залози, рівень T_3 був в 1,44 рази вище, ніж у інтактних тварин. Рівень ТТГ у цих тварин перевищував такий в контрольній групі в 3 рази. В той же час після тиреоїдектомії рівень ТТГ перевищував контроль в 27,2 рази. Видалення парашитовидних залоз у більшості підопитних тварин приводило до тетанії і їх смерті. Отримані в експерименті дані були екстраполювані в клініку. Проаналізовані результати хірургічного лікування 57 хворих з багатоузловим зобом. Тиреоїдектомію виконували в тих випадках, коли технічно неможливо було залишити культю щитовидної залози. При застосуванні розробленого методу в клініці достатню активність аутотрансплантата ткани щитовидної залози через 1–1,5 років після операції спостерігали у 14 (51,9%) пацієнтів. Маса аутотрансплантата у них становила $2 \pm 0,12$ г. У 13 (48,1%) хворих

этот период отмечалась клиника гипотиреоза. Этим больным назначали заместительную гормональную терапию L-тироксинам. Послеоперационного гипопаратиреоза в отдалённом периоде у больных основной группы мы не наблюдали.

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

SUMMARY

Experimental and clinical study of the possibilities of autotransplantation of thyroid and parathyroid tissues for compensation hormonal disorders

D. Afonin

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 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 03.10.2010 р.