АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

им. В.Я. ДАНИЛЕВСКОГО

На правах рукописи

1. **ЛЯХ ИГОРЬ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 616.441-02:616.441-089.87:617-089.843

**ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО   
ГИПОТИРЕОЗА МЕТОДОМ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОЙ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**14.01.03 - (Хирургия)**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

**КАРАЧЕНЦЕВ**

**Юрий Иванович**

**доктор медицинских наук,**

**профессор**

Харьков - 2003

СОДЕРЖАНИЕ

|  |  |
| --- | --- |
| СОДЕРЖАНИЕ..............................................................................… | 2 |
| ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, ЕДИНИЦ, СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ.............……..…..…..…..…..…..….. | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ....................................................................................…. | 5 |
| РАЗДЕЛ 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВЗГЛЯДОВ НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОТИРЕОЗА И ПРИНЦИПЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ  (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ...........................................................…....   * 1. Современное состояние проблемы лечения   гипотиреоза...........................................................…....….   * 1. Трансплантация щитовидной железы в эксперименте и   клинике при тиреоидной гормональной  недостаточности ........................................................…....  РАЗДЕЛ 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ........................................................…....…..…..…  2.1. Характеристика групп реципиентов и доноров при  аллотрансплантации щитовидной железы ...................…....  2.2. Формирование банка криоконсервированной  щитовидной железы .................................. ..…..…....…...…  РАЗДЕЛ 3 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОТИРЕОЗА МЕТОДОМ ИМПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОЙ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..…..…..…..…..…..…..…..…..….…..…..    3.1. Показания к операции и предоперационная подготовка  больных .....................................................................….........  3.2. Подбор совместимых пар донор-реципиент..........................  3.3. Методика операции − имплантации аллогенной криоконсервированной щитовидной железы и послеоперационное ведение больных...................................  РАЗДЕЛ 4 ЙОДПОГЛОТИТЕЛЬНАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛЛОГЕННОГО ИМПЛАНТАТА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ И ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ................  РАЗДЕЛ 5 ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОЙ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ДИНАМИКУ ТИРЕОИДНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ ..............  РАЗДЕЛ 6 СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО АНТИТИРЕОИДНОГО АУТОИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ................  РАЗДЕЛ 7 КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИМПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОЙ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ...…..…..…..…..…..…..…..…..…..…..…..  РАЗДЕЛ 8 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..…..…  ВЫВОДЫ......................................................................................……  СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .........................…...................................... | 11  11  19  35  38  52  61  61  63  66  69  83  90  96  99  112  114 |

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, ЕДИНИЦ, СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

|  |  |
| --- | --- |
| АВО | − эритроцитарные антигены групповой системы крови |
| АКЩЖ | − аллотрансплантация криоконсервированной щитовидной железы |
| АТ | − антитиреоидные антитела |
| ДМСО | − диметилсульфоксид |
| ДТЗ | − диффузный токсический зоб |
| МСА | − микросомальная фракция тиреоидного эпителия |
| HLA | − главный комплекс гистосовместимости человека |
| ПГ | − послеоперационный гипотиреоз |
| ПЭО | − полиэтиленоксид |
| Т3 | − трийодтиронин |
| Т4 | − тироксин |
| ТГ | − тиреоглобулин |
| ТТГ | − тиреотропный гормон гипофиза |
| УЗИ | − ультразвуковое исследование |
| ЩЖ | − щитовидная железа |

ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Тиреоидная патология занимает ведущее место среди заболеваний эндокринной системы. Проблемы терапии заболеваний ЩЖ (щитовидная железа) неразрывно связаны с профилактикой и лечением возникающих при этом осложнений. Наиболее распространенным осложнением оперативного лечения тиреопатий является ПГ (после-операционный гипотиреоз) [5, 15, 23, 193, 217]. Применяемые в настоящее время методы заместительной гормональной терапии при гипотиреозе ограничены из-за узкого спектра биологических эффектов, приводящих лишь к частичной компенсации тиреоидной функции, а также из-за развития побочных реакций [12, 18, 28, 204]. К сожалению, такое состояние решения проблемы лечения гипотиреоза не может удовлетворить ни больного, ни врача и требует поиска новых, более эффективных способов коррекции тиреоидной гипофункции.

Проблема трансплантации желез внутренней секреции с целью лечения эндокринной недостаточности чрезвычайно актуальна, так как потеря функции этих органов вызывает ряд серьезных гормональных нарушений в организме.

Особенностью трансплантации эндокринных структур является возможность их пересадки в виде целого органа, его фрагмента и даже отдельных клеток, что открывает возможность для легкодоступной в хирургическом отношении трансплантации [86, 93, 154, 166]. В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику методы трансплантации поджелудочной железы, гипофиза, надпочечников, поло-вых желез [39, 41, 52, 53, 55, 78, 96, 105, 118, 120, 145, 191]. При трансплан-тации, как установили специалисты различных областей медицины, сохраняется возможность физиологически полноценного восстановления

гормонального гомеостаза [56, 54, 74, 107].

Особого внимания заслуживает проблема трансплантации ЩЖ с целью лечения ПГ, который является одним из самых распостраненных осложнений хирургического лечения заболеваний ЩЖ. По данным ряда авторов, явления тиреоидной недостаточности возникают у 0,16-74 % оперированных больных [1, 5, 6, 15, 45, 47, 83, 84, 99, 216, 218]. Применение заместительной терапии может приводить к аллергическим реакциям на препараты, развитию остеропороза, гирсутизма у женщин, обострению сердечно-сосудистых заболеваний [12, 18, 24, 28, 242]. Глубокому изучению преимуществ проведения хирургической аутотрансплантации гипер-функциональной ткани ЩЖ посвящено немало работ [58, 74, 84,   
107, 239]. В них доказаны эффективность и длительность позитивного действия, простота выполнения операции [135, 136, 192]. Однако, несмотря на все преимущества аутотрансплантации, ее возможности фенотипически ограничены.

И, если аспекты аутотрансплантации органов и тканей освещены в настоящее время достаточно подробно [107, 135, 137, 153], то данные об аллотрансплантации по-прежнему весьма ограничены [43, 70, 71, 160].

В опытах на животных доказана хорошая приживляемость аллотрансплантата ЩЖ, сохранность функциональной активности в условиях свободной пластики [7, 33, 36, 43]. При этом для трансплантации более благоприятным является состояние гиперфункции железы [48, 69].   
Эффективность лечения гипотиреоза при использовании нативного аллогенного трансплантата ЩЖ метода в клинической практике отмечали многие клиницисты [91, 139, 192].

Современное состояние трансплантологии во многом определяется успехами в области консервации и долгосрочного хранения трансплан-тационного материала, обязательным накоплением его значительных запасов, что расширяет возможность планового иммунологического подбора пар "донор-реципиент". В настоящее время разрешены многие теоретические и многие практические вопросы низкотемпературной консервации и хранения биологических объектов клеточного и тканевого уровня организации [50, 54, 56, 58, 60].

Изначально на основе исследований, проведенных на железах лабораторных животных, быка и человека определены криочувстви-тельность, уровень тиреоидного гормоногенеза, вид и концентрация необходимых криопротекторов, режимы замораживания [58, 59, 60, 74, 133, 134, 236, 266]. Доказана высокая эффективность аутотрансплантации ЩЖ, криоконсервированной при −196 0С с целью лечения ПГ [107, 135,   
136, 239].

Имеются немногочисленные, преимущественно экспериментальные данные о применении аллотрансплантации криоконсервированной при минус 196 0С ткани ЩЖ в лечении ПГ [33, 43, 66, 70, 267]. Однако не достаточно изучены вопросы функциональной активности криоконсервированного аллотрансплантата, возможность его стимулиру-ющего влияния на культи ЩЖ, реакцию антитиреоидного иммунитета. Мало изучены способы компенсации тиреоидной гормональной недостаточности с помощью аллотрансплантации криоконсервированной ЩЖ.

Таким образом, обилие нерешенных вопросов в проблеме хирургического лечения ПГ обуславливают необходимость дальнейшего научного поиска, разработку методологических подходов по клиническому применению имплантации аллогенной криоконсервированной ткани ЩЖ.

**Связь работы с научными программами, планами, темами**. Диссертация выполнена согласно плану НИР Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины и состоит из фрагментов работ, которые диссертант самостоятельно выполнял в рамках НИР № 0007, которая финансировалась Министерством здравоохранения Украины.

**Цель исследования.** Целью настоящей работы явились разработка и клиническая оценка эффективности метода лечения ПГ с помощью хирургической имплантации аллогенной ткани криоконсервированной ЩЖ.

**Задачи исследования.** 1.Оценить способность криоконсерви-рованного гиперфункционирующего тиреоидного аллотрансплантата к приживлению и функционированию в организме реципиента, оценить его влияние на культю ЩЖ.

2. Оптимизировать хирургическое лечения ПГ с помощью разработанного метода имплантации криоконсервированной гипер-функционирующей ткани ЩЖ.

3. Изучить клиническую эффективность метода у больных с ПГ, исследовать динамику показателей тиреоидного гормонального статуса.

4. Определить состояние антитиреоидного гуморального аутоиммунитета в динамике после имплантации аллогенной крио-консервированной ЩЖ.

5. Определить показания и разработать рекомендации по клиническому применению метода ЩЖ в лечении ПГ.

**Объект исследования**: послеоперационный гипотиреоз.

**Предмет исследования**: больные послеоперационным гипотиреозом.

**Методы исследования**. Для достижения поставленной цели использовались клинические, гистологические, радиоиммунологические, радиометрические, статистические методы исследования.

**Научная новизна полученных результатов.** Представлен клинический и иммунологический научный анализ обоснованности применения разработанного нового метода лечения ПГ путем хирургической имплантации аллогенной криоконсервированной ткани ЩЖ. Подтверждена адекватность метода оценки подбора пар донор-реципиент по эритроцитарным антигенам АВО (эритроцитарные антигены групповой системы крови) и лейкоцитарным антигенам системы HLA (главный комплекс гистосовместимости человека).

Впервые показано, что аллотрансплантат криоконсервированной тиреоидной паренхимы сохраняет способность к приживлению и функционирует в организме реципиента в течение двухлетнего периода наблюдения.

Доказана, что криоконсервированная и хранящаяся при минус 196 оС от шести до 12 месяцев тиреотоксически измененная ткань ЩЖ может быть использована в качестве трансплантационного материала при лечении ПГ.

**Практическое значение полученных результатов**. Разработан метод эффективного и продолжительного устранения тиреоидной гормональной недостаточности, исключающий необходимость проведения постоянной заместительной гормональной терапии.

Создан банк криоконсервированной паренхимы ЩЖ, что расширяет возможности использования метода, позволяет проводить более тщательный подбор пар донор-реципиент.

Имплантация аллогенной криоконсервированной паренхимы ЩЖ расширяет диапазон методов компенсации функции ЩЖ при гипотиреозе.

Обоснована целесообразность и установлены показания к использованию разработанного хирургического метода в лечении ПГ.

Метод имплантации аллогенной криоконсервированной ЩЖ при лечении ПГ внедрен в клинике ИПЭП им. В.Я. Данилевского АМН Украины, в эндокринологическом отделении дорожной клинической больницы   
г. Харьков, хирургическом отделении Харьковской ОКБ.

**Личный вклад диссертанта**. Диссертант, который работает научным сотрудником хирургического отделения ИПЭП им. В.Я. Данилевского АМН Украины, лично осуществлял подбор тематических больных, обеспечивал их всестороннее обследование и лечение, включая оперативное вмешательство. Самостоятельно проводил оценку полученных клинических, иммунологических исследований, определения гормонов. Диссертантом проводился контроль за эффективностью лечения. Автором лично сформулированы все положения и выводы диссертации. Гистологические и иммунологические исследования выполнены диссертантом совместно с сотрудниками клинко-диагностической и радиологической лабораторий клиники ИПЭП им. В.Я. Данилевского АМН Украины. Создание банка крио-консервированной ЩЖ проводилось совместно с Институтом проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины.

**Апробация результатов диссертации**. Основные положения диссертации представлялись и обсуждались на Юбилейной конференции ИПЭП им. В.Я. Данилевского, посвященной 80-летию института (Харьков, 1999 г.), на VI Съезде эндокринологов Украины (Киев, 2001 г.),   
V Европейском конгрессе эндокринологов (Италия, Турин, 2001 г.), на Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии (Россия, Казань, 1999 г.), ХІХ съезд хирургов Украины (Харьков, 2000 г.), ХІ Российский симпозиум “Современные аспекты хирургической эндокринологии” (Санкт−Петербург, 2003 г.).

**Публикации**. По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них три статьи (одна самостоятельная и две в соавторстве) в профильных журналах, рекомендованных ВАК Украины. Диссертантом в 1992 году издано информационное письмо "Аллотрансплантация криоконсерви-рованной щитовидной железы как метод лечения послеоперационного гипотиреоза".

РАЗДЕЛ 8

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тиреоидная патология занимает ведущее место среди заболеваний эндокринной системы. Проблемы терапии заболеваний ЩЖ неразрывно связаны с профилактикой и лечением возникающих при этом осложнений. Наиболее распространенным осложнением оперативного лечения тиреопатий является послеоперационний гипотиреоз [5, 15, 23, 193]. Применяемые в настоящее время методы заместительной гормональной терапии гипотиреоза ограничены узким спектром биологических эффектов, приводящим лишь к частичной компенсации тиреоидной функции, а также побочными реакциями [12, 18, 28]. Такое состояние проблемы лечения гипотиреоза не может удовлетворить ни больного, ни врача и требует поиска новых, более эффективных способов коррекции тиреоидной гипофункции.

Проблема трансплантации щитовидной железы с целью лечения тиреоидной недостаточности чрезвычайно актуальна, так как при трансплантации сохраняется возможность физиологически полноценного восстановления гормонального гомеостаза [56, 54, 74, 107].

Особого внимания заслуживает проблема трансплантации ЩЖ с целью лечения ПГ, который является одним из самых распространенных осложнений хирургического лечения заболеваний ЩЖ. По данным ряда авторов, явления тиреоидной недостаточности возникают у (0,16-74) % оперированных больных [1, 5, 6, 15, 45, 47, 83, 84, 99]. Применение заместительной терапии может приводить к аллергическим реакциям, развитию остеопороза, гирсутизма у женщин, обострению сердечно-сосудистых заболеваний [12, 18, 24, 28]. Глубокому изучению преимуществ проведения хирургической аутотрансплантации гиперфункциональной ткани ЩЖ посвящено немало работ [58, 74, 84,107]. В них доказаны эффективность и длительность позитивного действия, простота выполнения операции [135, 136, 192]. Аспекты аутотрансплантации органов и тканей освещены в настоящее время достаточно подробно, однако, несмотря на все ее преимущества, фенотипические возможности существенно ограничены [107, 135, 137, 153].

В опытах на животных доказана хорошая приживляемость алотрансплантата ЩЖ, сохранность функциональной активности в условиях свободной пластики [7, 33, 36, 43]. При этом для трансплантации более благоприятным является состояние гиперфункции железы [48,69].   
В клинической практике эффективность лечения гипотиреоза при использовании нативного алогенного трансплантата ЩЖ отмечали многие клиницисты [91, 139, 192].

Современное состояние трансплантологии во многом определяется успехами в области консервации и долгосрочного хранения трансплантационного материала, обязательным накоплением его значительных запасов, что расширяет возможность планового иммунологического подбора пар "донор-реципиент". В настоящее время разрешены многие теоретические и многие практические вопросы низкотемпературной консервации и хранения биологических объектов клеточного и тканевого уровня организации [50, 54 56, 58, 60]. Изначально, на основе экспериментальных исследований, проведенных на железах животных и человека были определены кріочувствительность, уровень тиреоидного гормоногенеза, вид и концентрация необходимых кріопротекторов, режимы замораживания [58, 59, 60, 74, 133, 134]. Доказана высокая эффективность аутотрансплантации ЩЖ, кріоконсервированной при минус 196 0С с целью лечения ПГ [107, 135,136].

Имеются немногочисленные, преимущественно экспериментальные данные о применении алотрансплантации кріоконсервированной при минус 196 ОС ткани ЩЖ в лечении ПГ [33, 43, 66, 70]. Недостаточно изучены вопросы функциональной активности кріоконсервированного ало-трансплантата, возможность его стимулирующего влияния на культи ЩЖ, реакция антитиреоидного иммунитета. Мало изучены способы компенсации тиреоидной гормональной недостаточности с помощью алотрансплантации и методологически.

Таким образом, обилие нерешенных вопросов в проблеме хирургического лечения ПГ обусловили необходимость дальнейшего научного поиска, разработку методологических подходов к клиническому применению алотрансплантации ткани кріоконсервированной ЩЖ.

Работа была выполнена в хирургическом отделении Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины. Институтом проблем кріобиологии и кріомедицины НАН Украины оказана консультативная и практическая помощь в проведении кріоконсервации ЩЖ, в создании банка трансплантационного материала.

Обследовано 120 больных ПГ. Среди них было 18 мужчин и 102 женщины в возрасте от 17 до 56 лет. 95 больным ранее была проведена субтотальная резекция ЩЖ по О.В. Николаеву по поводу ДТЗ, 25 человек оперированы по поводу многоузлового нетоксического зоба. Диагноз ПГ у всех больных был поставлен на основании комплексной оценки клинических и лабораторных данных. Основной его причиной была чрезмерная радикальность резекции ЩЖ. Продолжительность заболевания гипотиреозом до момента поступления в клинику составила от 6 месяцев до 12 лет.

До поступления в клинику все больные получали заместительную гормональную терапию. Дозы тиреоидина до госпитализации в клинику составляли 0,15-0,2 г/сутки, L-тироксина 100-250 мкг/сутки. Аллергическая реакция в виде кожного зуда, крапивницы в связи с приемом заместительной терапии имела место у 12 больных.

Клиническая картина у больных соответствовала гипотиреозу средней тяжести. На электрокардиограммах отмечались синусовая брадикардия, малый вольтаж зубцов, слабо выраженные зубцы Т и Р, снижение зубца Т ниже изоэлектрической линии, удлинение интервала Р-. Гемограмма характеризовалась выраженной в разной степени анемией, повышением СОЭ, гиперхолестеринэмией.

Тематические больные были распределены на две группы. Первую группу составили 60 больных, которым была проведена алотрансплантация кріоконсервированной ЩЖ с учетом подбора пары донор-реципиент по совпадению эритроцитарных антигенов системы АВО и резус-фактора.

Для более углубленного подбора пары донор-реципиент с целью профилактики возможного отторжения трансплантата у 60 больных второй группы алотрансплантация была проведена с учетом подбора пар донор-реципиент не только по совпадению эритроцитарных антигенов системы АВО и резус–фактора, но и по лимфоцитарным антигенам гисто-совместимости первого класса (локусы А, В и С) системы НLА.

Сравниваемые группы были однородны по полу, возрасту, тяжести течения болезни и характеру исходных клинико-лабораторных показателей, дозе имплантируемой тиреоидной паренхимы. Исходное состояние тиреоидного статуса у больных обоих групп достоверно не отличалось и соответствовало гипотиреоидному состоянию.

Алотрансплантация тиреотоксической кріоконсервированной ЩЖ проведена по разработанной методике 120 тематическим больным. Отбор больных с ПГ для последующей им алотрансплантации кріоконсервированной ЩЖ проводился по определенным показаниям. У 108 больных хорошо переносимая доза тиреоидина не соответствовала оптимально необходимому количеству препарата для достижения компенсации тиреоидной недостаточности, а повышение указанной дозы вызывало неприятные ощущения в виде сердцебиения, болей в области сердца. У 12 больных после приема тиреоидных препаратов развилась аллергическая реакция в виде кожного зуда, крапивницы. В связи с невозможностью компенсации тиреоидной гормональной недостаточности заместительными препаратами у данных больных были определены показания к проведению алотрансплантации кріоконсервированной тиреоидной паренхимы.

Отогрев образцов для плановой трансплантации производился в операционной на водяной бане при температуре плюс (36-38) 0С в течение 10 минут. После отогрева образцов в стерильных условиях в операционной проводилось вскрытие контейнера и извлечение трансплантационного материала. Обязательным являлась макроскопическая оценка используемых фрагментов ЩЖ для трансплантации. Фрагменты деконсервированной ткани ЩЖ при осмотре были розового или темно-розового цвета, эластичной консистенции, без признаков некроза. После деконсервации ткань ЩЖ помещалась на два часа в физиологический раствор с добавлением антибиотиков. После размораживания пластинки ЩЖ промывалась в физиологическом растворе, содержащем 1 млн. единиц пенициллина, и в операционной, в асептических условиях, под местной анестезией имплантировались в подкожную клетчатку передней брюшной стенки. Под местной инфильтрационной анестезией 0,5 % раствором новокаина на передней брюшной стенке в левой пупочной области проводился поперечний разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 3-4 см. После осуществления гемостаза тупо, путем разведения браншей кровеостанавливающего зажима, в подкожной клетчатке над поверхностной фасцией формировался карман-ложе для каждой пластинки трансплантата ткани ЩЖ. В ложе укладывались 10-12 пластинок предварительно размороженной ткани ЩЖ донора. Особое внимание обращалось на то, чтобы они легли плоско, не сворачиваясь. Операция завершалась наложением резинового выпускника и наложением скобок или швов на рану. В первые два часа после операции на область раны укладывался груз. В первые послеоперационные сутки назначались обезболивающие и симптоматические средства. Скобки или швы снимались на шестые-седьмые сутки после операции.

Течение послеоперационного периода оценивалось путем изучения основных клинических показателей, характеризующих состояние больного непосредственно после операции, на 14 сутки, через 3, 6, 12 и 24 месяца после операции.

Возможность приживления алотрансплантата и степень его функциональной активности изучались у больных клинически и методом радиойодиндикации. Параллельно у этих больных изучалась йодаккумулирующая функция культей ЩЖ.

В группу доноров из арсенала банка кріоконсервированной ЩЖ, насчитывающего более 1000 образцов, было отобрано 120 больных ДТЗ. При подборе группы доноров предпочтение отдавалось больным молодого возраста, ЩЖ которых еще не имеют возрастных инволютивных изменений. Длительность заболевания тиреотоксикозом у них составляла от трех месяцев до пяти лет. Все больные до поступления в клинику проводили тиреостатическую терапию мерказолилом под наблюдением эндокринологов в течении различного времени (от трех месяцев до двух лет).

У 60 больных тиреотоксикозом проведено типирование по лимфоцитарным антигенам гистосовместимости первого класса (локусы А,В,С) системы НLА. Все 120 больных тиреотоксикозом обследованы на наличие вирусного гепатита, сифилиса, ВИЧ-антигена. У всех доноров получены отрицательные результаты.

Всем больным-донорам была проведена субтотальная резекция ЩЖ по О.В. Николаеву. Материал для консервации забирался тотчас после выполнения операции. После резекции долей из препарата для кріоконсервации формировали 10-12 пластинок тиреоидной паренхимы из кортикального слоя железы общим весом 10-12 г прямоугольной формы размерами 1,5х1,5х0,5 см. Вес каждой пластинки не превышал 1-1,5 г. Срезы тиреоидной паренхимы подвергались кріоконсервации по разработанной методике. Метод включает замораживание ЩЖ по двухэтапной программе с использованием в качестве кріопротектора раствора димексида. Пластинки ЩЖ помещались в специальний полиэтиленовый контейнер емкостью 15 мл, заполненний консервирующим раствором. После 30 минутной инкубации срезов тиреоидной паренхимы в растворе кріопротектора контейнеры герметически запаивались и помещались в специальное устройство для замораживания. Хранение кріоконсервированной ткани ЩЖ при температуре минус 1960С осуществлялось в специальном сосуде Дьюара емкостью 500 литров.

Все резецированные во время операции ЩЖ подвергались патогистологическому исследованию. В 98 случаях гистологически установлено наличие диффузного макро-микрофолликулярного коллоид-ного зоба с базедовификацией, в 22 наблюдениях – коллоидного пролиферирующего зоба. Анализ данных гистологических характеристик ЩЖ у 120 больных ДТЗ (потенциальных доноров) позволяет отметить высокую степень функциональной активности фолликулярного эпителия. Степень лимфоплазмоцитарной инфильтрации во всех железах доноров была минимальной, поскольку это изначально являлось условием отбора препарата в банк кріоконсервированных ЩЖ.

Накопление I131 изучалось у больных первой и второй групп через   
14 суток, а также через 6, 12 месяцев и два года после операции.

Йодпоглотительная способность тиреоидного алотрансплантата была изучена у всех 30 больных первой и второй групп уже на 14 сутки после операции. Отмечено активное накопление I131, свидетельствующее о сохранении йодаккумулирующей способности трансплантированной паренхимы ЩЖ, находившейся в условиях низкотемпературной консервации в течение 6-12 месяцев. Уровень накопления изотопа имплантатом достоверно отличался во всех без исключения случаях от фоновых показателей.

Результаты радиойодиндикации у больных как первой, так и второй групп свидетельствуют о сохранении алотрансплантатом кріо-консервированной ЩЖ йодпоглотительной функции в течение одного года после операции на уровне близком к исходному, с некоторым преобладанием уровня поглощения I131 у больных второй группы.

Анализируя данные накопления I131 у больных первой и второй групп необходимо отметить, что максимальний уровень накопления (до 14 %) был отмечен у больных с ПОГ второй группы, с постоянным снижением накопления изотопа до 7 % к двум годам наблюдения. У больных первой группы отмечалась лишь незначительная тенденция к повышению накопления I131 тиреоидным алотрасплантатом к шестому месяцу после операции (с 11 % до 12 %) со снижением накопления к двум годам до 6 %. Однако даже через два года был отмечен повышенний, по сравнению с фоновыми показателями, уровень накопления I131 алотрансплантатом как больных первой, так и второй групп. Это согласуется с мнением ряда авторов, проводивших эксперименты и немногочисленные ало-трансплантации ЩЖ, о том, что фрагменты тиреоидной ткани без сосудистых связей с течением времени замещаются соединительной тканью, но, одновременно, на какой-то срок выполняют роль депо тиреоидных гормонов в организме и, возможно, стимулируют культю ЩЖ [33, 74, 107 ].

Показатели накопления изотопа культями ЩЖ через 14 суток после операции были близки к исходным у больных, как первой, так и второй групп: отмечен низкий уровень I131  накопления.

Сопоставление показателей накопления I131 культями ЩЖ через один год после операции у больных первой и второй групп выявило закономерность динамики изменения её йодпоглотительной функции. Отмечается тенденция к постепенному повышению уровня накопления I131 до максимальных значений у больных первой группы в срок наблюдения шесть месяцев после трансплантации, а больных второй группы через 12 месяцев после операции.

Результат изучения поглотительной способности алотрансплантата и тиреоидной культи ЩЖ в разные сроки после операции алотрансплантации кріоконсервированной ЩЖ позволяет прийти к следующему заключению:

а) тиреоидний кріоконсервированний алотрансплантат у больных обеих групп обнаруживал способность накапливать I131 уже на 14 сутки после операции с характерным быстрым темпом захвата изотопа в первые часы и снижением темпа к 24 часу;

б) йодпоглотительная способность алотрансплантата сохранялась в течение всего двухлетнего срока наблюдения;

в) через два года после операции общим для больных двух групп было то, что уровни накопления радиоактивного йода еще значительно (в два-три раза) превышали фоновые показатели;

г) установлена тенденция к повышению йодпоглотительной способности культи ЩЖ до 15 % у больных второй группы в срок до одного года после операции. У больных первой группы аналогичная тенденция выявлена в сроки до 6 месяцев после операции; однако, уровни накопления I131 были ниже нормальных величин;

д) выявлено, что максимальний уровень накопления I131 алотрансплантатом и культёй ЩЖ у больных первой группы отмечается в сроки шести месяцев после операции, а у больных второй группы в сроки наблюдения до 12 месяцев после операции.

Приведенные данные доказывают жизнеспособность и выраженную функциональную активность тиреоидных алотрансплантатов, обосновывают целесообразность их применения с целью протезирования функции оперированной ЩЖ. Вероятно, что проведение повторных ало-трансплантаций ЩЖ у больных ПГ в сроки от 12 месяцев до двух лет позволит повторно стимулировать культю ЩЖ с восстановлением нормальной секреции тиреоидных гормонов.

Были проведены исследования динамики содержания Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови у больных первой и второй групп до и в различные сроки после трансплантации тиреоидной паренхимы.

Сопоставление показателей содержания Т3 и Т4  в крови больных до операции и через 14 суток после нее выявило тенденцию к повышению уровней гормонов. Аналогичная динамика понижения уровней ТТГ у больных как первой, так и второй групп с высокой степенью достоверности прослеживается в сроки до шести месяцев после трансплантации .

В этот же срок отмечается четкая тенденция к нормализации уровней Т3 и Т4 у больных как первой, так второй групп. Необходимо отметить, что нормализация уровней тиреоидных гормонов и тиреотропина происходит без приёма больными заместительной гормональной тиреоидной терапии.

Через один год при сопоставлении показателей содержания Т3 и Т4  в крови больных до операции и в этот срок выявлена достоверная тенденция нормализации уровней гормонов. При сравнении уровня ТТГ в срок 6 месяцев и один год после трансплантации было отмечена тенденция к нарастанию уровня гормона. Необходимо отметить, что у 26 больных первой группы и 16 больных второй группы в этот срок были выявлены легкие явления гипотиреоза, что потребовало назначить им L-тироксин в дозе   
50-75 мг/сутки, что было в 3 раза меньше дозы, принимаемой этими больными до операции трансплантации.

Приведенная выше динамика состояния тиреоидного гормонального статуса убедительно подтверждает эффективность алотрансплантации кріоконсервированной ЩЖ. На компенсацию тиреоидной функции указывает стабильность позитивной динамики тиреоидного гормона гипофиза. Однако необходимость назначения минимальных доз заместительной гормональной терапии у больных как первой, так во второй групп через один год после трансплантации указывает, что, по всей видимости, для стабилизации эффекта трансплантации необходимы повторные подсадки ЩЖ при появлении легких явлений гипотиреоза.

По существующим в настоящее время представлениям, под влиянием кріоконсервации возможна обратимая временная модификация антигенного спектра мембран вследствие таких процессов, как кластеризация белков, липидов, что может приводить к изменению иммунобиологических свойств кріоконсервированных трансплантатов, особенностей их взаимодействия с реципиентами [60, 73, 107].

Анализ динамики гуморального антитиреоидного иммунитета позволяет сделать вывод, что после трансплантации кріоконсервированной алогенной ткани ЩЖ после 6-12 месячного хранения при температуре жидкого азота (-196 0С) не отмечено возникновения антител к антигенам ЩЖ или усиления напряженности имеющегося ранее гуморального антитиреоидного иммунитета. Следует отметить, что выявленные недостоверные повышения показателей титров антител к ТГ и МС в сроки 14 суток и три месяца после трансплантации по всей видимости связаны с оперативным вмешательством и не свидетельствуют о напряженности антитиреоидного иммунитета. Это позволяет исключить возможность специфической аутоиммунизации больного в результате алотрансплантации кріоконсервированной тиреоидной паренхимы. По-видимому, этому способствует как совершенство технологии кріоконсервации, разработанной ИПКиК НАН Украины, так и адекватний иммунологический подбор пар донор-реципиент. Еще одним клиническим подтверждением сказанного является полное отсутствие реакции отторжения трансплантата у исследуемых больных.

Клинические результаты алотрансплантации кріоконсервированной ткани щитовидной железы больным ПГ были исследованы у всех больных первой и второй группы. Напомним, что у всех больных отмечено гладкое течение послеоперационного периода. Повышение температуры до 37,5 ОС в первые сутки после операции отмечено у 12 больных первой группы и 10 больных второй группы. Частота пульса в послеоперационном периоде ни в одном из наблюдений не превышала 86 ударов в минуту. Никаких субъективных и объективных признаков общей и местной реакции на кріоконсервированний алотрансплантат не было отмечено. Во всех наблюдениях зона в области передней брюшной стенки зажила первичным натяжением.

Все больные выписаны из стационара на 14 сутки после операции трансплантации с четко выраженными клиническими признаками снижения явлений гипотиреоза, несмотря на отмену до операции заместительной гормональной терапии. К моменту выписки у всех больных исчезла брадикардия, отмечена четкая тенденция к снижению веса или его стабилизации, повысилась общая активность больных. Отмеченний регресс симптомов гипотиреоза к моменту выписки больных из стационара позволил предположить положительний эффект алотрансплантации кріокон-сервированной ЩЖ. При выписке больным было рекомендовано воздержаться от приема тиреоидных гормональных препаратов.

Через три месяца после операции алотрансплантации кріоконсервированной ЩЖ у всех больных первой и второй полностью исчезли клинические явления гипотиреоза. Восстановилась трудо-способность. Частота пульса у этих больных колебалась в пределах 70-80 ударов в минуту. Отмечалась нормализация сна, значительно улучшилось общее состояние, ни один из больных обеих групп не проводил заместительной терапии тиреоидными гормональными препаратами.

Через шесть месяцев после трансплантации при обследовании больных первой и второй групп сохранилась положительная клиническая динамика. Следует отметить, что в этот срок все обследованные больные не принимали заместительную терапию.

Через один год после алотрансплантации отмечены у 26 из 54 обследованных больных первой группы (49 %) и у 16 из 56 больных второй группы (28 %) отмечены легкие явления гипотиреоза, выразившиеся в незначительной слабости, сохранившейся отечности век по утрам, брадикардия (частота пульса до 60 ударов в минуту), незначительная сухости кожи. Все они ранее были оперированы по поводу многоузлового эутиреоидного зоба. Объем операции субтотальная резекция ЩЖ. В связи с необходимостью компенсировать явления гипотиреоза этим больным был назначен прием 50 мг L-тироксина в сутки, что составляло 1/3 дозы, получаемой этими больными до алотрансплантации.

У всех больных на передней брюшной стенке отмечено наличие окрепшего, атрофичного, незаметного безболезненного рубца. Ни один из больных не выказывал жалоб на боли или неприятные ощущения в области трансплантата, который пальпировался в виде плотно эластичного образования с не совсем четкими контурами и гладкой поверхностью. Все больные были работоспособны.

Через два года после алотрансплантации кріоконсервированной ЩЖ обследовано 38 больных первой группы и 42 больных второй группы. Не принимали заместительной тиреоидной терапии в связи с отсутствием клинических явлений гипотиреоза 10 больных первой группы (26 %) и 13 больных второй группы (29 %). Все больных были работоспособны. У всех больных на месте трансплантата отмечен атрофичний нитевидний рубец. Однако заместительную терапию для компенсации легких явлений ПГ принимали 28 больных первой группы и 29 больных второй групп в дозе   
50-75 мг/сутки, что было в два раза меньше дозы, принимаемой этими больными до операции. Все больные оставались работоспособными.

Клинически компенсированний тиреоидний статус у тематических больных оставался стабильным, несмотря на отсутствие заместительной гормональной терапии в течение одного года после трансплантации. А проведенные исследования йодпоглотительной функции трансплантата и данные изучения тиреоидного гормонального статуса подтверждают не только эффективность метода, но и ответственность за эти позитивные изменения алотрансплантации кріоконсервированной ЩЖ.

Изложенные данные убедительно свидетельствуют о эффективности алотрансплантаций кріоконсервированной ЩЖ в лечении ПГ. Не отмечено побочных действий трансплантации на организм реципиента. Стойкий клинический эффект сохраняется в течение одного года после алотрансплантации кріоконсервированной ЩЖ.

По нашему мнению, проведение повторных алотрансплантаций кріоконсервированной ЩЖ в сроки от одного года до двух лет после первой трансплантации позволить добиться стойкого эутиреоидного состояния у больных гипотиреозом без назначения заместительной тиреоидной гормональной терапии.

ВЫВОДЫ

Значимость представленной работы обусловлена поиском эффективных методов лечения наиболее распространенного осложнения оперативного лечения заболеваний щитовидной железы – послеоперационного гипотиреоза. Существующие в настоящее время методы заместительной гормональной тиреоидной терапии не всегда приводят к компенсации сниженной функции ЩЖ, имеют ряд побочных действий.

Исследования по изучению возможностей компенсации ПГ методом алотрансплантации кріоконсервированной ЩЖ позволяют сделать следующие выводы:

1. Методика хирургической имплантации алогенной кріоконсервованой гиперфункционирующей паренхимы щитовидной железы не вызывает отторжения и некротичних изменений трансплантата. Кріоконсервованая паренхима щитовидной железы способная накапливать І131 на четырнадцатые сутки после операции, что свидетельствует о ее жизнеспособности и функциональной активности. Йодопоглинальная функция сохраняется на протяжении двух лет после операции. Выявлено стимулирующее влияние имплантации на функцию щитовидной железы у больных с послеоперационным гипотиреозом.

2. Хирургическое лечение больных с послеоперационным гипотиреозом с помощью подкожной имплантации алогенной кріоконсервированной паренхимы щитовидной железы является эффективным способом достижения эутиреоидного состояния без назначения заместительной гормональной тиреоидной терапии. Для эффективности имплантации необходимо формирование кармана-ложа в подкожной клетчатке для каждого фрагмента тиреоидной паренхимы.

3. Выявлен положительний клинический эффект предложенного метода у больных послеоперационным гипотиреозом. После имплантации алогенной кріоконсервированной паренхимы щитовидной железы выявлена нормализация уровней тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза на протяжении одного-полутора лет.

4. Не отмечено аутоиммунизирующего действия имплантированного алогенного трансплантата щитовидной железы на организм реципиента на протяжении всего срока наблюдения.

5. Проведение имплантации алогенной кріоконсервированной паренхимы щитовидной железы показано больным с послеоперационным гипотиреозом при неэффективности заместительной гормональной тиреоидной терапии. Для улучшения результатов операции необходимо проводить иммунологический подбор донор-реципиент по группам крови, Rh-фактору и антигенам главного комплекса гистосовместимости системы HLA с учетом максимального совпадения по локусам А,В,С. Для стабилизации и закрепления положительного клинического эффекта необходимо проведение повторных имплантаций алогенной кріоконсервованой паренхимы ЩЗ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанний метод хирургической имплантации кріо-консервированной щитовидной железы обеспечивает положительний лечебний эффект у больных с ПГ. Применение метода хирургической имплантации кріоконсервированной щитовидной железы позволяет отменить или значительно уменьшить дозы заместительной тиреоидной терапии у больных с ПГ в течение 1−1,5 лет.

Тиреоидная паренхима после кріоконсервации сохраняет структурно-функциональную активность и может быть использована как имплантанционний материал для лечения ПГ.