## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ̓ Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

імені П.Л. ШУПИКА

**ТОВКАЙ ОЛЕКСАНДР АНДРІЙОВИЧ**

 УДК 616.441 – 006.5 – 089.844

**АУТОТРАНСПЛАНТАЦІЯ ТИРЕОЇДНОЇ ТКАНИНИ У РАННЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ДВОБІЧНОГО БАГАТОВУЗЛОВОГО ЗОБА**

14.01.03 – хірургія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

КИЇВ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Черенько Сергій Макарович**, завідувач відділу ендокринної хірургії, заступник директора з наукової роботи Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ)

**Офіційні опоненти**:

доктор медичних наук, ст. наук. співробітник **Рибаков Станіслав Йосипович**, Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України (м. Київ), заступник завідувача відділу хірургії

доктор медичних наук, професор **Шідловський Віктор Олександрович**, завідувач кафедрою загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, травматологією і ортопедією Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Захист дисертації відбудеться „\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.08 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий „\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

Д 26.613.08, кандидат медичних наук, доцент Гвоздяк М.М.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Проблема лікування післяопераційного гіпотиреозу надзвичайно складна та далека від остаточного вирішення. Щорічно в Україні виконується близько 12 тис. операцій на щитоподібній залозі (ЩЗ), із них щонайменше 5-6 тис. складають тиреоїдектомії та близькі до них за обсягом двобічні резекції з приводу вузлових форм зоба (Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2006 р.; С.Й. Рибаков і співавт., 2000; В.О. Шідловський і співавт., 2004). Визначальною тенденцією у хірургічному лікуванні багатовузлового зоба (БВЗ) у різних країнах світу останніми роками є збільшення радикалізму операцій, що передбачає переважне виконання тиреоїдектомій через високий ризик післяопераційних рецидивів зоба після резекцій часток ЩЗ (М.П. Павловський і співавт., 2005; О.С. Ларін і співавт., 2002; Delbridge L. et al., 1999; С.А. Selier et al., 1999; Pacini F. et al 2006; Р. Беллантоне, 2003; Ж.-Ф. Анрі, 2003). Відомо, що тиреоїдектомії та субтотальні резекції ЩЗ супроводжуються розвитком тяжкого післяопераційного гіпотиреозу (М.Д. Тронько, 2005, 2007; В.А. Олійник, 2001; Ф.Х. Саидова, 2003). Для компенсації втраченої ендокринної тиреоїдної функції зазвичай використовують препарати синтетичних тиреоїдних гормонів, які у значної частки пацієнтів не забезпечують стабільного еутиреозу (Ю.І. Караченцев і співавт., 1999). Навіть за задовільних лабораторних показників компенсації більшість таких хворих відзначають погіршення якості життя, стану серцево-судинної системи, ментальної діяльності, хоча точний відсоток таких ускладнень не визначено (R. Larisch et al., 2004; P. Saravanan et al., 2002; M.H. Samuels et al., 2007).

Альтернативою довічної замісної терапії тироксином є пересадка пацієнту функціонуючої тиреоїдної тканини, яка може бути виконана у вигляді ало-, ксено- та аутотрансплантації та має за мету тривале й найбільш фізіологічне відновлення гормонального гомеостазу хворих (І.С. Турчин, І.В. Комісаренко, 1995). Інтерес до цієї проблеми існує тривалий час, але попри суттєві досягнення – розробку методу низькотемпературної консервації, створення банку тиреоїдної тканини людини (В.А. Чуйко, 1992; Ю.І. Караченцев і співавт., 2005; И.А. Лях, 2003), доведення можливості залучення до трансплантації культур ЩЗ новонароджених поросят, кролів (М.Д. Тронько і співавт., 1999) – залишається низка невирішених питань. Насамперед, це зниження життєздатності та функції алотрансплантата після тривалого низькотемпературного зберігання, необхідність подолання імунного конфлікту, складність процедури консервування та тривалого зберігання тиреоїдної тканини, суттєва вартість отримання й обмежений термін функціонування ксенокультури ЩЗ тварин (І.С. Турчин і співавт., 2003; И.А. Лях, 2003).

Добре зарекомендував себе на практиці метод субопераційної аутотрансплантації шматочків здорової тиреоїдної тканини під час операцій з приводу багатовузлового та дифузного токсичного зоба (C.М.Черенько та співавт., 2000). Проте він має певні недоліки й об'єктивні обмеження з огляду на онкологічні аспекти проблеми. Сучасні протоколи лікування раку ЩЗ не передбачають залишення тиреоїдної паренхіми як в орто-, так і в гетеротопічному положенні, що пов'язано з необхідністю лікувального та діагностичного застосування ¹³¹I і моніторингу рівня тиреоглобуліну у крові (Pacini F. et al 2006; Cooper D.S. et al 2006). Можливість випадкового виявлення раку в одному з вузлів у 5-10 % хворих із БВЗ після операції обмежує застосування субопераційної аутотрансплантації ЩЗ через імовірність виникнення потреби у повторній операції для повного видалення тиреоїдної тканини (Cooper D.S. et al 2006).

Перспективним шляхом розвитку даного напрямку профілактики післяопераційного гіпотиреозу розглядається розробка надійного та технічно доступного методу короткотермінового зберігання тиреоїдної паренхіми протягом 5-7 діб після операції для вільної аутотрансплантації останньої одразу після отримання сприятливого гістологічного висновку.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота пов’язана з НДР “Оптимізація хірургічного лікування та післяопераційного моніторингу у хворих на пухлини щитоподібної залози в залежності від їх морфологічних і патогенетичних форм, у тому числі впливу радіоактивного опромінення” № 0103U000589 у державній реєстрації, що виконувалася у відділі ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин (УНПЦЕХ,ТЕОіТ) у відповідності до тематичного плану та у межах галузевої програми МОЗ України протягом 2003-2007 рр.

**Мета роботи.** Покращати результати хірургічного лікування хворих на БВЗ за рахунок розробки та впровадження методу аутотрансплантації кріоконсервованої тиреоїдної паренхіми у ранньому післяопераційному періоді після хірургічних втручань, близьких за обсягом до тиреоїдектомії.

**Задачі дослідження:** 1. З’ясувати реальний стан компенсації гіпотиреозу серед хворих на двобічний БВЗ після тиреоїдектомії та резекції ЩЗ великого обсягу, які отримують замісну терапію тироксином. 2. Визначити частоту неочікуваного виявлення раку при операціях з приводу БВЗ на різних етапах гістологічного дослідження та анатомо-морфологічні передумови для препаровки достатньої кількості здорової позавузлової паренхіми ЩЗ для подальшої аутотрансплантації. 3. Розробити найбільш раціональний режим короткотермінової кріоконсервації тиреоїдної тканини, що була видалена під час операції з метою її наступної аутотрансплантації, шляхом визначення біологічних, імуногістохімічних та морфологічних критеріїв життєздатності трансплантата. 4. Обгрунтувати найбільш доцільний протокол аутотрансплантації в ранньому післяопераційному періоді для забезпечення оптимальних умов приживлення та функціонування трансплантованої тиреоїдної тканини. 5. Оцінити життєздатність і функціональну активність тиреоїдних аутотрансплантатів у віддаленому післяопераційному періоді шляхом радіоізотопної сцинтіграфії. 6. Провести динамічну оцінку гормон-синтезуючої функції тиреоїдного аутотрансплантату та визначити ефективність компенсації післяопераційного гіпотиреозу у пацієнтів з БВЗ, які були прооперовані згідно з запропонованим хірургічним методом, що включає тиреоїдектомію (або близьку за обсягом операцію) та аутотрансплантацію кріоконсервованої щитоподібної залози.

*Об’єкт дослідження.* Двобічний багатовузловий зоб у хворих, які потребують хірургічного лікування.

*Предмет дослідження.* 1. Тиреоїдний гормональний статус пацієнтів, які підлягають тиреоїдектомії та аутотрансплантації щитоподібної залози на різних етапах лікування. 2. Тканина щитоподібної залози, що була видалена при операції з приводу багатовузлового зоба, її морфо-функціональні особливості перед і після короткотермінової кріоконсервації та вільної аутотрансплантації.

*Методи дослідження.* У роботі використовувалися клінічні та лабораторні методи дослідження, які включають імуноферментні та радіоімунологічні визначення рівнів тиреоїдних гормонів, анкетування досліджуваних пацієнтів. Дослідження препаратів видалених щитоподібних залоз та їх аспіраційний пунктат здійснювалося цитологічними та гістологічними методами за допомогою світлової мікроскопії. Вивчення кріоконсервованих фрагментів тиреоїдної паренхіми здійснювали із застосуванням імуногістохімічних і морфологічних методів. Візуалізацію аутотрансплантата проводили шляхом сонографії. Йоднакопичувальну функцію тиреоїдного аутотрансплантата вивчали за допомогою радіоізотопної сцинтиграфії з Na131I.

**Наукова новизна одержаних результатів.** З’ясовано дійсний стан компенсації післяопераційного гіпотиреозу серед хворих, оперованих з приводу двобічного БВЗ, який демонструє збереження клінічного та субклінічного гіпотиреозу у переважної більшості пацієнтів, незважаючи на отримання замісної терапії L-тироксином.

Доведено, що тканина ЩЗ у вигляді дрібних фрагментів-пластинок після кріоконсервації при -14˚С протягом 5-8 діб у кріопротекторному розчині цілком зберігає морфо-функціональні властивості нативної тиреоїдної паренхіми та здатність до приживлення, регенерації й синтезу гормонів за умов вільної інтрамускулярної аутотрансплантації.

Вперше розроблено метод хірургічного лікування двобічного БВЗ, який поєднує радикалізм втручання на щитоподібній залозі (тиреоїдектомію) з метою попередження рецидивів захворювання та уникнення онкологічно нерадикальних втручань у випадках прихованого тиреоїдного раку з аутотрансплантацією кріоконсервованої позавузлової тиреоїдної паренхіми у ранньому післяопераційному періоді для попередження тяжкого післяопераційного гіпотиреозу (патент України на винахід № 70203 А від 29.12.2003).

Доведено ефективність розробленого протоколу аутотрансплантації ЩЗ стосовно приживлення, довгострокового функціонування тиреоїдних трансплантатів, а також для повного або часткового відновлення тиреоїдного гомеостазу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблений і впроваджений новий хірургічний метод попередження та лікування післяопераційного гіпотиреозу за допомогою аутотрансплантації кріоконсервованої тиреоїдної паренхіми у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів із БВЗ дозволяє поєднати радикальне вилікування хворих і фізіологічну компенсацію післяопераційного гіпотиреозу у більшої частини пацієнтів і суттєво полегшити компенсацію гіпотиреозу екзогенним тироксином у решти.

Впровадження запропонованого методу не вимагає значних витрат, він легко може бути відтворений в умовах практичної медицини, дозволяє досягти суттєвого економічного (зменшення призначень препаратів тироксину, тимчасової та постійної непрацездатності) та медичного (підвищення якості життя, зменшення частоти ускладнень гіпотиреозу) ефекту.

Викладені у роботі практичні рекомендації можуть бути використані у закладах ендокринної хірургії. Результати роботи впроваджено у практичну діяльність Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, а також Дніпропетровського ендокринологічного центру міської багатопрофільної клінічної лікарні № 4. Ці результати включено до навчальної програми циклу тематичного вдосконалення з ендокринної хірургії у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та курсів підвищення кваліфікації, інформації та стажування з ендокринної хірургії УНПЦЕХ,ТЕОіТ.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантові належить ідея дослідження, формулювання мети та задач роботи, складання протоколу дослідження хворих та їх спостереження. Дисертант брав безпосередню участь у виконанні всіх діагностичних процедур і хірургічних втручань. Проведення всього обсягу аналітичної роботи, обробка архівного матеріалу, результатів дослідження та лікування, обробка отриманих даних та їх статистичне обчислення виконано ним особисто. Усі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації написано автором самостійно.

У публікаціях, які написано у співавторстві, дисертантові належить основна роль, а саме: ідея роботи, отримання та обробка результатів, підготовка до друку. Співавторам публікацій і винаходу (науковий керівник, наукові співробітники УНПЦЕХ,ТЕОіТ, співробітники кафедри рентгенології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) належить консультативна, методологічна та аналітична допомога, спільна участь у патентних дослідженнях та аналізі літератури, в оформленні документів – загалом щонайбільше 50% обсягу роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на 57-й науково-практичній конференції молодих вчених Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, 2002 р.), науково-практичній конференції «Сучасні напрямки розвитку ендокринології» (м. Харків, 2003 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми клітинної та тканинної трансплантології» (м. Івано-Франківськ – м. Яремча, 2003 р.), VII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (м. Тернопіль, 2003 р.), ІІІ з’їзді трансплантологів України (м. Донецьк, 2004 р.), VIII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (м. Тернопіль, 2004 р.), науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження професора І.І. Кальченка «Актуальні питання хірургії ХХІ століття» (м. Київ, 2005 р.), республіканській конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми клінічної ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, 2005 р.); конгресі Європейської спілки хірургів (ESS, Австрія, м. Відень, 2005 р.), 2-му конгресі Європейської спілки ендокринних хірургів (ESES, Польща, м. Краків, 2006 р.), першому Українсько-Російському симпозіумі з ендокринної хірургії з міжнародною участю «Сучасні аспекти хірургічного лікування ендокринної патології» (м. Київ, 2006 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 праць у періодичних виданнях, що рекомендовані ВАК України для публікації матеріалів дисертації, надруковано 8 тез і матеріалів доповідей на наукових з’їздах, конгресах і конференціях (зокрема 2 – в іноземних збірках). Отримано патент України на винахід (№ 70203 А від 29.12.2003).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних літературних джерел (нараховує 304 посилання, у тому числі 149 вітчизняних і 155 іноземних першоджерел). Роботу викладено на 175 сторінках друкованого тексту, вона містить 17 таблиць, 41 ілюстрацію, 304 літературних джерела, 2 додатки.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження**. Частка загального масиву хворих з клінічним діагнозом «багатовузловий двобічний зоб, еутиреоїдна форма», які були прооперовані у хірургічній клініці УНПЦЕХ,ТЕОіТ з 1999 по 2006 рр. складала 37% (2284 особи) від усіх хворих, оперованих на щитоподібній залозі, а хворих з однобічним вузловим і багатовузловим зобом – лише 18%.

Проспективну дослідну групу склали 57 пацієнтів із відповідним діагнозом, яких було прооперовано за запропонованою методикою протягом 2002–2006 рр. Випадки зміни діагнозу на «рак щитоподібної залози» після проведення інтраопераційної експрес-гістології або остаточного патогістологічного дослідження виключались як із дослідної, так і з контрольної груп даного дослідження (в аспекті оцінки віддалених результатів), оскільки більшість із них вимагала застосування радіоактивного йоду та постійної супресивної терапії препаратами тироксину у надфізіологічних дозах.

Патоморфологічні зміни у ЩЗ за результатами гістологічного дослідження видалених хірургічно препаратів відповідали колоїдному (макро- або мікрофолікулярному) вузловому зобу, фолікулярним аденомам (мікрофолікулярним, трабекулярним, фетальним) або поєднанню цих гістологічних форм тиреоїдних вузлів.

Для ретроспективної оцінки особливостей хірургічного лікування до контрольної групи 1 було відібрано 724 пацієнти із передопераційним діагнозом «багатовузловий зоб». Детальну оцінку перебігу віддаленого післяопераційного періоду, умов спостереження хворих, контролю функціонального стану ЩЗ і загального стану їх здоров’я здійснено шляхом анкетування та об’єктивного лабораторно-інструментального обстеження 118 пацієнтів, які відвідали клініку та дали згоду на участь у дослідженні (контрольна група 2).

Формування контрольної групи цілком відповідало принципам рандомізованого відкритого контрольованого дослідження з урахуванням віку, статі, обсягу резекції ЩЗ. Ми включили у дослідження лише хворих на БВЗ, яким було виконано тиреоїдектомію або субтотальну резекцію щитоподібної залози (СРЩЗ), за якої залишок паренхіми не перевищує 6–8 г, тобто операції, що безумовно за своїм обсягом мали призвести до виникнення післяопераційного гіпотиреозу.

Дослідну групу складали пацієнти, яким було виконано тиреоїдектомію (42 особи) або СРЩЗ (15 хворих) із подальшою аутотрансплантацією фрагментів тиреоїдної тканини у ранньому післяопераційному періоді – 57 пацієнтів, із них 3 чоловіки та 54 жінки. Вік пацієнтів складав 41±7 років (від 23 до 67 років). Всі ці пацієнти прооперовані у хірургічному відділенні УНПЦЕХ,ТЕОіТ протягом 2002–2006 років.

Хворі основної та контрольної груп обстежувалися за єдиним протоколом відкритого порівняльного рандомізованого дослідження. Для обстеження всіх хворих використовувалися традиційні методи: 1) вивчення анамнестичних даних й особливостей попереднього лікування (консервативного, оперативного); 2) огляд і фізикальне обстеження хворих; 3) загальні аналізи крові та сечі; 4) біохімічне дослідження крові з визначенням білірубіну, загального білка, глюкози у крові, залишкового азоту, сечовини, креатиніну, електролітів (калію, натрію, кальцію); 5) коагулограма з фіксацією протромбінового часу, часу зсідання крові; 6) ультразвукове дослідження ЩЗ та аутотрансплантата проводили на апараті «ECHO CAMERA SSD-1200 ALOCKA» (Японія) з електронним датчиком на 7,5 МГц, а з 2003 року – на апараті «PHILIPS En Visor» (Нідерланди) з доплерівським картуванням; 7) ЕКГ знімалася на апараті «Schiller cardiovit AT - 2 plus» (Німеччина); 8) огляд отоларинголога з непрямою ларингоскопією; 9) рентгенологічне дослідження органів грудної клітки проводилося на рентгенівському обладнанні «PHILIPS Диагност – 76 Плюс» (Нідерланди); 10) визначення рівня гомонів щитоподібної залози (ТТГ, Т4віл та АтТГ) проводилося на Імуноферментному аналізаторі «Stat fax 303 plus», «Аwareness teсhnology, inc. 1997». Точність виміру ±1%. Набори для визначення гормонів – «Иммунотех» (Росія); 11) радіоізотопна статична сцинтиграфія ложа ЩЗ і місця аутотрансплантації Na131I проводилася на однофотонному імісіонному томографі «E. SRM» (Німеччина) та «ОФЕКТ-1» (Україна) на базі кафедри променевої діагностики та променевої терапії НМУ імені О.О. Богомольця; 12) цитологічне дослідження пунктатів-аспіратів щитоподібної залози здійснювалося на препаратах, забарвлених гематоксилін-еозином, вивчення препаратів проводилося за допомогою світлової мікроскопії на мікроскопі «Karl Zeiss Jena» (Німеччина); 13) експрес-гістологічне дослідження тканини для виключення випадків раку ЩЗ виконувалася на заморожених зрізах, які було отримано на кріостатах «Дніпро МТ» (Україна) та «Leica» (Німеччина), після забарвлення останніх толуїдиновим синім, шляхом світлової мікроскопії на мікроскопі «Leica» (Німеччина); 14) гістологічне дослідження післяопераційного матеріалу проводилося після стандартної обробки та забарвлення парафінових зрізів гематоксилін-еозином і за допомогою світлового мікроскопа «Karl Zeiss Jena» (Німеччина); 15) гістологічний аналіз фрагментів макроскопічно здорової щитоподібної залози після короткострокової кріоконсервації (протягом 5-8 діб). Забирання матеріалу проводили після експрес-гістологічного дослідження тиреоїдних вузлів і підозрілих фрагментів позавузлової паренхіми (за відсутності ознак пухлинного процесу) у вигляді пластинок 6 × 6 × 1-3 мм. Для гістологічного дослідження розморожений і відмитий від кріоконсерванта матеріал фіксували у рідині Буена, парафінові зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином; за допомогою окуляр-мікрометра визначали висоту тиреоцитів, що є показником їх функціональної активності; 16) проводили імуногістохімічне дослідження деконсервованої тканини щитоподібної залози у реакції з моноклональними антитілами до тиреоглобуліну («Vector», Велика Британія) та шляхом визначення активності тиреоїдної пероксидази з моноклональними антитілами 47 (МоАт 47) («Coger», Франція) у розведенні 1:50 із застосуванням стрептавідин–біотин–пероксидазного універсального набору («DAKO» «Glostrup», Данія). Верифікація цитологічних і гістологічних висновків проводилася на підставі загальноприйнятої класифікації ВООЗ пухлин ЩЗ.

Усіх пацієнтів обстежено на передшпитальному етапі за прийнятим у клініці протоколом для хворих на БВЗ. Під час операції (тотальної тиреоїдектомії або гемітиреоїдектомії з субтотальною резекцією протилежної частки) з макропрепарату відпрепаровували візуально незмінену тканину щитоподібної залози (4–8 г) та проводили швидку короткострокову кріоконсервацію (-14˚C – -20˚C). Темпи заморожування становили 1–2˚C за хвилину. Як кріоконсервант ми використовували суміш рівних частин 20% розчину димексиду та 20% розчину сироватки пацієнта у середовищі Хенкса.

Пухлини щитоподібної залози (всі макроскопічно визначені вузли) вивчалися інтраопераційно шляхом стандартного експрес-гістологічного дослідження. Водночас після сумісної макроскопічної оцінки препарованої позавузлової незміненої тканини ЩЗ хірургом і патоморфологом визначалися підозрілі ділянки паренхіми, які також підлягали експрес-гістологічному дослідженню. Такий аналіз дозволяв викрити мікроосередки тиреоїдної карциноми та виражену лімфоїдну інфільтрацію паренхіми, що різко зменшує регенераторну та функціональну здатності тиреоїдного трансплантату.

Після отримання остаточного патогістологічного висновку, що виключав наявність ракових пухлин у препараті зоба, виконувалась аутотрансплантація розмороженої тиреоїдної тканини. Враховуючи, що звичайна тривалість підготовки гістологічних препаратів вимагає терміну 6-7 діб, а за умов застосування автоматичних патогістологічних ліній – 3-4 доби, ми визнали за необхідне розробити саме короткочасний режим кріоконсервації тиреоїдної паренхіми на період щонайбільше 5-8 діб.

Для визначення оптимальних з огляду на зазначені цілі умов кріоконсервації проводились гістологічні, морфометричні та імуногістохімічні дослідження розмороженої після кріоконсервації та короткочасного зберігання тиреоїдної тканини. Контролем були препарати тієї ж самої тиреоїдної тканини, але досліджувані одразу після операції без заморожування, у нативному стані.

Після вивчення всіх методик короткочасної та тривалої кріоконсервації тиреоїдної тканини, з урахуванням методики заморожування, кріоконсерванту та місця імплантації ми запропонували короткотривалий режим, із використанням типової морозильної камери з температурою -14˚C. Так, даний режим дозволяє зберігати тиреоїдну тканину до 21 доби зі збереженням морфологічної структури та функціональної активності тиреоцитів. Це доведено шляхом кріоконсервації інтактної тиреоїдної тканини на різні проміжки часу. Деконсервацію тканини проводили через 1, 3, 5, 7, 10 і 21 добу. Зразки тканини фіксували у розчині Буена з подальшою проводкою, підготовкою тонких зрізів і забарвленням.

Проведене гістохімічне дослідження із визначенням тиреоглобуліну показало, що його вміст у цитоплазмі тиреоцитів після кріоконсевації поступово знижується порівняно з таким у нативному матеріалі. Разом із тим, в усі терміни дослідження у тканині щитоподібної залози виявлялася позитивна реакція на тиреоїдну пероксидазу, інтенсивність якої поступово знижувалася залежно від тривалості консервування. Таким чином після короткочасного кріоконсервування в умовах помірно низької температури синтез тиреоглобуліну гальмується, але не припиняється.

Отже, шляхом гістологічного дослідження доведено, що короткочасне кріоконсервування фрагментів щитоподібної залози при -14˚C – -20˚С зберігає життєздатність гормон-продукуючих клітин.

Місце розташування аутотрансплантатів, на нашу думку, має відповідати таким вимогам: 1) добра васкуляризація тканини, куди імплантується аутотрансплантат; 2) анатомічна безпечність (відсутність магістральних судин і нервів); 3) доступність (дозволяє виконувати нагляд за аутотрансплантатом – пальпація, УЗД, сканування з Na131I); 4) косметичний ефект (закрита ділянка тіла).

Обираючи місце імплантації тиреоїдної тканини, ми дійшли висновку, що оптимальною для аутотрансплантації є м’язова тканина, як добре васкуляризована. Оптимальним варіантом ми вважаємо виконання аутотрансплантації тиреоїдної тканини у прямий м’яз передньої черевної стінки. Дане місце відповідає всім викладеним вище критеріям.

Для забезпечення якнайкращого неоангіогенезу в аутотрансплантаті тоненькі його пластинки (завтовшки щонайбільше 2 мм) розташовували в окремих «тунелях» прямого м’яза передньої черевної стінки радіарно.

Стосовно вибору маси аутотрансплантата ми дійшли висновку, що імплантація менше від 4-5 г тиреоїдної тканини не попереджує розвиток гіпотиреозу. Враховуючи те, що частина тиреоцитів гине (близько 30–35%), і лише решта з часом починає регенерувати та функціонувати, ми «викроювали» максимальну частину незміненої тиреоїдної тканини, яка у деяких випадках перевищувала 4–7 г. Тиреоїдна тканина, що підлягатиме кріоконсервації та буде використовуватися як аутотрансплантат, має бути непошкодженою механічно, не містити новоутворень, а також не мати ознак лімфоцитарного тиреоїдиту.

Пацієнти, в яких під час або після операції діагноз «змінювався» на рак ЩЗ, виключалися з даного дослідження з продовженням спеціального лікування.

Після операції у хворих періодично вивчали загальний стан, проводили лабораторні (АтТГ) та гормональні дослідження крові (ТТГ, Т4віл), виконували сцинтиграфічне дослідження з Na131I та ультразвукове дослідження місця аутотрансплантації та ложа ЩЗ.

Усі хворі дослідної та контрольної групи 2 самостійно та вільно відповіли на питання спеціально розробленої анкети, що включала найбільш поширені скарги та клінічні симптоми, характерні для гіпотиреозу.

Проведено дослідження функціональних результатів лікування в аспекті лабораторної та клінічної компенсації гіпотиреозу. Це дослідження проводилося протягом всього періоду спостереження хворих після операції – через 1, 3, 6, 12 і 24–36 місяців. Враховували як гормональні показники, так і клінічні симптоми та самооцінку пацієнтами загального стану.

У всіх хворих відзначався клінічний і лабораторний гіпотиреоз протягом 1-3 місяців після операції, який не коригували замісною терапією до початку стимуляції регенерації аутотрансплантата. Такий стан підтверджується підвищенням вмісту тиреотропного гормону до 13,44±3,21 мМОд/мл і зниженням до 5,21±1,76 пмоль/л рівня вільного тироксину. Але через 3-5 місяців після операції у більшості хворих тяжкість гіпотиреозу зменшувалася до субклінічного (легкий гіпотиреоз), пацієнти суб`єктивно відзначали поліпшення загального стану, реєструвалася нормалізація рівня Т4віл (12,84±2,36 пмоль/л), але ТТГ залишався підвищеним (8,2±1,2 мМОд/мл). Цілковиту компенсацію гіпотиреозу ми спостерігали у 31 хворого (54,4%), без приймання екзогенного тироксину. Частина пацієнтів – 21 (36,8%) – приймали та продовжують приймати невеликі дози L-тироксину (50-75 мкг/добу), що становить менше від 0,7-0,8 мкг/кг/добу, за наявності клінічної та лабораторної гормональної компенсації (рівень ТТГ дорівнював 2,7±1,4 мМОд/мл). Лише 5 пацієнтів, що становить (8,8%), перебувають на повній замісній терапії тироксином у дозі 1,4-1,6 мкг/кг/добу (рис. 1).

Рис. 1. Динаміка рівня ТТГ (мМОд/мл) і Т4віл (пмоль/л) у плазмі крові хворих після аутотрансплантації.

Перші 3-6 місяців після операції всім пацієнтам призначалася замісна терапія тироксином з розрахунку мінімальної його потреби близько 0,9-1,0 мкг/кг/добу. Таке дозування підтримувало стан субклінічного гіпотиреозу за нормальних або на нижній межі норми показників концентрації вільного тироксину та помірно збільшеного рівня ТТГ.

У подальшому всі пацієнти дослідної групи або не потребували замісної терапії L-тироксином, або приймали препарат у невеликих дозах (0,7-0,8 мкг/кг/добу), або перебували на замісній терапії тироксином (1,4-1,6 мкг/кг/добу). Питання дози замісної терапії вирішувалося через 3-6 міс. індивідуально, залежно від лабораторних показників ТТГ і Т4віл, а також вираженості суб’єктивних проявів гіпотиреозу.

У перші 3 місяці у всіх хворих були ознаки лабораторного гіпотиреозу: низький рівень Т4віл – 5,21±1,76 пмоль/л і збільшений рівень ТТГ – 13,44±3,21 мМОд/мл. Через 5-6 місяців після операції у частини хворих (31 особа) рівні ТТГ і Т4віл поверталися до норми. Цій групі пацієнтів з огляду на їхній клінічний стан і лабораторні показники було призначено поступове зниження дози тироксину аж до його відміни. Пацієнтам (21 особа), у яких зберігався субклінічний гіпотиреоз із рівнем Т4віл у межах норми та вмістом ТТГ щонайбільше 10 мМОд/мл, дозу замісної терапії не змінювали. Хворим, у яких відзначалося зростання рівня ТТГ і зниження вмісту Т4віл, дозу тироксину було збільшено до фізіологічної розрахункової, що становила 1,2-1,4 мкг/кг/добу. Таких пацієнтів було п’ятеро, що склало 8,8%, у всіх них супутньою патологією було ожиріння II-III ступенів. Всім хворим, незалежно від їх гормонального стану, було призначено приймання препаратів йодиду калію (200 мкг/добу).

Через 12 місяців післяопераційного періоду, а також під час контрольних обстежень через 18, 24 і 36 місяців виявлено стабільні показники гормонального тиреоїдного гомеостазу. Всі пацієнти перебувають в еутиреоїдному стані, з них 54,4% – без замісної терапії та 36,8% – на неповній замісній терапії (частину тиреоїдних гормонів утворює аутотрансплантат, невелику кількість організм одержує екзогенно). Всі 57 хворих перебували під ретельним наглядом і періодичним лабораторним контролем, ми не спостерігали у них випадків тривалого клінічного та лабораторного гіпотиреозу, на відміну від контрольної групи.

Клінічна оцінка стану пацієнтів через 3-18 міс. після тиреоїдектомії та аутотрансплантації засвідчила, що відсоток пацієнтів із симптомами гіпотиреозу прогресивно зменшувався протягом перших 12 міс. спостереження. Якщо у перші 3 місяці такі скарги відзначали 60,0% пацієнтів, то через 1 рік ці скарги залишилися лише у 21,0% хворих, а через 2 і 3 роки – у 16,0%.

Показовими є також дані щодо самооцінки загального стану пацієнтами, які перенесли аутотрансплантацію ЩЗ. Через 1 рік відсоток хворих, які відзначали погане самопочуття, склав 17,5%, добре та задовільне – 36,9% і 45,6% відповідно. Через 2 роки свій загальний стан оцінювали як поганий 14,0% осіб, а через 3 роки – 10,5%. Водночас спостерігається збільшення частки хворих дослідної групи, які оцінюють свій стан як добрий і задовільний: через 18-24 міс. – 39% і 47%, через 36 місяців – 44% і 45% пацієнтів відповідно.

Рис. 2. Відносна кількість пацієнтів з еутиреоїдний станом у дослідній і контрольній групі 2 (Р<0,05).

Відзначено відсутність зростання рівня АтТГ у пацієнтів після тиреоїдектомії (як із застосуванням аутотрансплантації тиреоїдної тканини у ранньому післяопераційному періоді, так і без неї), що свідчить про відсутність напруження гуморального антитиреоїдного імунітету в післяопераційному періоді. Це також підтверджує припущення, що аутотрансплантація незміненої тканини щитоподібної залози (відмитої від пошкоджених фрагментів та антигенів під час деконсервації) не може спричиняти аутоімунізацію організму та не призводить до руйнування або відторгнення аутотрансплантата.

При проведенні сцинтиграфічного дослідження ділянки розташування трансплантата та ложа ЩЗ із радіоактивним йодом (2 mCi Na131I) у всіх випадках вже через 3-6 міс. чітко візуалізувалося інтенсивне накопичення радіофармпрепарату (РПФ) у проекції аутотрансплантата. За результатами сканування пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді (12-18 місяців після операції) визначено наявність активно функціонуючої тканини ЩЗ, що накопичує у середньому понад 10% (9-15%) загальної активності РФП у місті аутотрансплантації. У ділянці шиї визначається незначне (близько 0,5-1% загальної отриманої активності РФП) накопичення ізотопу, що відповідає залишковій тканині ЩЗ.

Відзначається зростання інтенсивності накопичення РФП прямо пропорційно збільшенню післяопераційного періоду. Починаючи з 6-го місяця після операції ділянка аутотрансплантата захоплювала понад 10% дози ізотопу, причому інтенсивність накопичування біла найбільшою у перші 6-12 годин. Інтенсивніший захват 131I, що спостерігався у віддаленому післяопераційному періоді, свідчить про поліпшення тироксин-синтезуючої функції аутотрансплантата зі збільшенням терміну після операції.

Відбувалися поступова помірна гіперплазія трансплантованої тканини, її васкуляризація та зростання функціональної активності за даними сонографії, доплерографії та радіоізотопної сцинтиграфії з радіоактивним йодом.

На підставі проведених комплексних досліджень у рамках даної наукової роботи було доведено високу ефективність розробленого хірургічного методу лікування багатовузлового двобічного зоба, який поєднує радикалізм втручання на щитоподібній залозі з метою попередження рецидивів та аутотрансплантацію кріоконсервованої тиреоїдної паренхіми в ранньому післяопераційному періоді для попередження тяжкого післяопераційного гіпотиреозу (патент України на винахід № 70203 А від 29.12.2003).

Переконливо показано ефективність розробленого протоколу аутотрансплантації для приживлення та довгострокового функціонування пересадженої тиреоїдної тканини, що забезпечує відновлення тиреоїдного гомеостазу у більшості оперованих пацієнтів. Схематично розроблену методику хірургічного лікування багатовузлового зоба з аутотрансплантацією тиреоїдної тканини у ранньому післяопераційному періоді зображено на рис. 3.

**Методика**

Багатовузловий зоб

Екстрафасціальна

тиреоїдектомія

Експрес-гістологія

Багатовузловий зоб

Кріоконсервація

Патогістологічне заключення

Багатовузловий зоб

Аутотрансплантація фрагментів тиреоїдної тканини

Рак щитоподібної залози

Рак щитоподібної залози

**Рис. 3. Алгоритм хірургічного лікування багатовузлового зоба з аутотрансплантацією тиреоїдної тканини.**

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне та клінічне опрацювання проблеми компенсації гіпотиреозу після тиреоїдектомії у пацієнтів із багатовузловим зобом, який посідає перше місце серед причин операцій на щитоподібній залозі. Значущість даної роботи зумовлено, з одного боку, недоцільністю виконання органозберігаючих операцій за двобічного багатовузлового зоба, а з іншого – необхідністю пошуку ефективного та доступного методу фізіологічної компенсації післяопераційного гіпотиреозу, що досягається у даній дисертаційній роботі шляхом розробки методу аутотрансплантації кріоконсервованої тиреоїдної паренхіми у ранньому післяопераційному періоді.

1. Шляхом ретроспективних досліджень встановлено, що більше, ніж у половини хворих на багатовузловий зоб після хірургічного лікування в обсязі тиреоїдектомії або двобічної резекції щитоподібної залози, незважаючи на постійну замісну терапію тироксином, існують клінічні та лабораторні прояви гіпотиреозу.
2. Частота неочікуваного виявлення раку після операцій з приводу багатовузлового зоба становить 8,1%, у т.ч. 1,8% багатофокусного папілярного раку (найчастіше траплялися папілярні мікрокарциноми, які практично недоступні для діагностики шляхом експрес-біопсії), що унеможливлює безпечне виконання субопераційної аутотрансплантації нативної тиреоїдної тканини у ході тиреоїдектомії.
3. У 86% пацієнтів із двобічним багатовузловим зобом після тиреоїдектомії можливо відпрепарувати понад 4-5 г здорової позавузлової тиреоїдної тканини, що може бути використана для подальшої аутотрансплантації у ранньому післяопераційному періоді (за умов відсутності вираженої лімфоїдної інфільтрації та дегенеративних процесів у паренхімі щитоподібної залози).
4. Короткотермінова кріоконсервація фрагментів здорової позавузлової тиреоїдної паренхіми в кріопротекторному розчині протягом 5-7 діб у морозильній камері при -14˚C за розробленою методикою дозволяє зберегти повну життєздатність залозистої тканини, що доведено морфологічними та імуногістохімічними дослідженнями деконсервованої відмитої паренхіми у порівнянні з нативною тканою щитоподібної залози.
5. Суттєвий клінічний ефект аутотрансплантації досягається за умов вільного розміщення дрібних пластинчастих фрагментів тиреоїдної тканини (1×2×0,1-0,2 см) загальною вагою щонайменше 4-5 г інтрамускулярно (з косметичних міркувань доцільно використовувати прямий м’яз живота).
6. Функціонування тиреоїдного аутотрансплантата доведено активною йоднакопичувальною функцією його у всіх випадках сканування з 131I, починаючи з 6-го тижня та протягом всього періоду спостереження – до 18-36 місяців. Відзначається збільшення інтенсивності накопичення радіофармпрепарату з часом, що свідчить про поступове поліпшення функції трансплантата.
7. Клінічний і лабораторний ефект компенсації гіпотиреозу за рахунок функціонування трансплантата після аутотрансплантації тиреоїдної паренхіми за запропонованим методом у хворих на багатовузловий зоб, прооперованих в обсязі тиреоїдектомії, починав проявлятися через 3 місяці, прогресував впродовж 6-12 місяців, спостерігався протягом всього терміну нагляду за хворими (24-36 місяців) і дозволив у 54% пацієнтів відмінити замісну терапію, а у 37% значно зменшити дозу тироксину порівняно з контрольною групою (з 1,47 до 0,86 мкг/кг/добу), суттєво покращити самопочуття та працездатність хворих.
8. Розроблений і запатентований метод хірургічного лікування двобічного багатовузлового зоба, що полягає у тотальній тиреоїдектомії та вільній аутотрансплантації у ранньому післяопераційному періоді здорової позавузлової тиреоїдної паренхіми після її короткотермінової кріоконсервації, одночасно забезпечує радикалізм операції для попередження рецидиву захворювання, неадекватних хірургічних втручань у випадку виявлення раку на тлі багатовузлового зоба та суттєво полегшує компенсацію післяопераційного гіпотиреозу у переважної більшості пацієнтів.

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Ларін О.С., Черенько С.М., Товкай О.А., Маньковська О.Л., Кундін В.Ю. Оцінка життєздатності та функціонального стану тиреоїдного аутотрансплантата у хворих після тиреоїдектомії з приводу багатовузлового зоба // Трансплантологія. – 2004. – № 1. – том 7. – С. 304-306.
2. Товкай О.А., Ларін О.С., Черенько С.М., Маньковська О.Л., Кундін В.Ю. Можливості радіонуклідної оцінки життєдіяльності аутотрансплантата щитоподібної залози у хворих на багатовузловий зоб // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 2. – С. 59-62.
3. Товкай О.А. Спосіб профілактики та хірургічного лікування післяопераційного гіпотиреозу у хворих на багатовузловий зоб // Хірургія України. – 2006. – № 4 (20). – С. 73-77.
4. Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. Дискусійні питання аутотрансплантації щитоподібної залози при тиреоїдних операціях великого обсягу резекції // Трансплантологія. – 2002. – № 2. – том 3. – С. 97-99.
5. Товкай О.А., Черенько С.М. Порівняльна характеристика загального та гормонального тиреоїдного стану хворих після тиреоїдектомії з аутотрансплантацією тиреоїдної паренхіми та замісною терапією L-тироксином // Трансплантологія. – 2003. – № 1. – том 4. – С. 188-189.
6. Товкай О.А., Черенько С.М., Доготар В.Б. Спосіб лікування післяопераційного гіпотиреозу // Деклараційний патент на винахід. № 70203 А UA А61В17/00. опубл. 15.09.2004. – Бюл. № 9.
7. Товкай О.А. Деякі аспекти аутотрансплантації щитоподібної залози як метода лікування післяопераційного гіпотиреозу // Тези 57-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини». – Київ, 17-20 вересня 2002 р. – С. 155.
8. Товкай О.А., Черенько С.М., Савченко В.Г. Деякі аспекти аутотрансплантації щитоподібної залози у ранньому післяопераційному періоді // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні напрямки розвитку ендокринології» (Другі Данилевські читання). – Харків, 2003. – С. 196-197.
9. Товкай О.А. Аутотрансплантація тиреоїдної тканини як метод лікування та профілактики післяопераційного гіпотиреозу // Матеріали VII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 21-23 травня 2003. – С. 74.
10. Товкай О.А. Стан аутотрансплантата щитоподібної залози після хірургічного лікування багатовузлового зоба методом тиреоїдектомії з аутотрансплантацією кріоконсервованої тиреоїдної тканини // Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 10-12 травня 2004 р. – С. 62.
11. Товкай О.А., Січинава Р.М., Шептуха А.І., Маньковська О.Л., Шептуха С.А. Роль аутотрансплантації тканини щитоподібної залози у хворих після тиреоїдектомії з приводу двобічного багатовузлового зоба // Матеріали ХХI з`їзду хірургів України, 5-7 жовтня 2005. – Запоріжжя. – том 2. – С. 266-267.
12. Товкай А.А., Черенько С.М., Ларин А.С. Целесообразность аутотрансплантации тиреоидной ткани в хирургическом лечении многоузлового зоба // Материалы Первого Украинско-Российского симпозиума по эндокринной хирургии с международным участием «Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии». Киев, 13-14 октября 2006 г. – С. 73-74.
13. Cherenko S., Larin O., Tovkay O. Autotransplantation of thyroid tissue after total thyroidectomy in patients with multinodular goiter as a way of prevention of severe hypothyroidism // European Society of Surgery. ESS 2005 Annual Meeting. Abstracts of Free Papers and Posters. – Vienna, November 11-12, 2005. – P. 24.
14. Tovkay O., Larin O., Cherenko S., Gorobeyko M., Kvitka D. Choice of treatment of multinodular goiter in view of functional results // European Society of Endocrine Surgeons ESES. 2-nd Biennial Congress. – Krakow, May 18-20, 2006. – P. 156.

**АНОТАЦІЯ**

Товкай О.А. Аутотрансплантація тиреоїдної тканини у ранньому післяопераційному періоді в хірургічному лікуванні двобічного багатовузлового зоба. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2008.

Дисертацію присвячено вивченню та розробці хірургічного метода лікування двобічного багатовузлового зоба з подальшою аутотрансплантацією тиреоїдної тканини у ранньому післяопераційному періоді з метою компенсації післяопераційного гіпотиреозу.

Ретроспективно було оцінено особливості хірургічного лікування 724 пацієнтів із передопераційним діагнозом «багатовузловий зоб» (контрольна група 1). Шляхом анкетування та об’єктивного лабораторно-інструментального дослідження обстежено 118 пацієнтів (контрольна група 2). Дослідну групу склали пацієнти, яким було виконано тиреоїдектомію (42 особи) або субтотальну резекцію щитоподібної залози (15 осіб) із подальшою аутотрансплантацією фрагментів тиреоїдної тканини у ранньому післяопераційному періоді – всього 57 пацієнтів.

Розроблено спосіб лікування післяопераційного гіпотиреозу, який включає тиреоїдектомію та аутотрансплантацію тиреоїдної тканини у ранньому післяопераційному періоді. Проведено гормональні, радіонуклідні дослідження та їх аналіз.

Встановлено, що аутотрансплантація тиреоїдної тканини у ранньому післяопераційному періоді після тиреоїдектомії з приводу двобічного багатовузлового зоба суттєво поліпшує стан хворих і сприяє досягненню тривалого клінічного ефекту, забезпечуючи еутиреоїдний стан. Здатність аутотрансплантата продукувати гормони спостерігається понад 36 міс.

Ключові слова: післяопераційний гіпотиреоз, щитоподібна залоза, аутотрансплантація.

**АННОТАЦИЯ**

Товкай А.А. Аутотрансплантация тиреоидной ткани в раннем послеоперационном периоде в хирургическом лечении двустороннего многоузлового зоба. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2008.

Диссертация посвящена изучению и разработке хирургического метода лечения двустороннего многоузлового зоба с дальнейшей аутотрансплантацией тиреоидной ткани в раннем послеоперационном периоде с целью компенсации послеоперационного гипотиреоза.

Ретроспективно проведена оценка особенностей хирургического лечения 724 пациентов с дооперационным диагнозом «многоузловой зоб» (контрольная группа 1). 118 пациентов, которые составили контрольную группу 2, были обследованы методом анкетирования и объективными лабораторно-инструментальными методами. Всем пациентам проводилось хирургическое лечение в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины в 2000-2004 гг. Все респондированные пациенты с целью заместительной терапии в послеоперационном периоде принимали тироксин в дозах от 0,8 мкг/кг/сутки до 2,2 мкг/кг/сутки. Большинство пациентов отмечали жалобы, характерные для тиреоидной недостаточности, несмотря на лабораторный эутиреоз или субкомпенсированный гипотиреоз. 57,6% опрошенных пациентов оценили свое состояние как плохое. 21 (17,8%) пациент вынуждены были оформить инвалидность в послеоперационном периоде.

Альтернативным методом компенсации послеоперационного гипотиреоза может быть аутотрансплантация фрагментов неизмененной тиреоидной ткани в раннем послеоперационном периоде.

Проведено гистологическое и иммуногистохимическое (активность тиреоидной пероксидазы с МоАт 47, определение тиреоглобулина) исследование тиреоидной ткани, подвергнутой различному температурному воздействию (охлаждение до 0˚С, -14˚С и -40˚С – -42˚С) разной длительности (1, 3, 5, 7, 10 и 21 суток). Структура криоконсервированной тиреоидной ткани сохранялась при температурном режиме -14˚С, что подтверждено гистологическими и иммуногистохимическими методами. Доказано, что кратковременное (5-8 суток) криоконсервирование при температуре -14˚С фрагментов щитовидной железы сохраняет жизнеспособность гормон-продуцирующих клеток.

Из 60 пациентов с дооперационным диагнозом «многоузловой зоб» у 57 патогистологическое заключение констатировало его доброкачественный характер. У 3 пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия, выявлены папиллярные микрокарциномы с многофокусным ростом. Опытную группу составили пациенты, которым была выполнена тиреоидэктомия (42 человека) или субтотальная резекция щитовидной железы (15 человек) с дальнейшей аутотрансплантацией фрагментов тиреоидной ткани в раннем послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде всем пациентам было предложено ответить на вопросы анкеты, проведен мониторинг уровня ТТГ, Т4св, АтТГ в различные сроки послеоперационного периода (1, 3, 6, 12 и 24-36 мес.). Контрольные исследования через 18, 24 и 36 месяцев существенных изменений гормонального гомеостаза не выявили. 31 (54,4%) пациент находится в эутиреоидном состоянии без приема препаратов заместительной терапии, у 21 (36,8%) пациента эутиреоидное состояние достигнуто комбинированным методом (основное количество гормонов синтезирует аутотрансплантат, небольшую часть организм получает экзогенно). С учетом общего состояния, результатов лабораторных исследований, наличия сопутствующей патологии пяти (8,8%) пациентам была назначена заместительная терапия тироксином в комбинации с калия йодидом 100 мкг/сут.

Не отмечалось увеличения титра АтТГ после аутотрансплантации неизмененной тиреоидной ткани, что свидетельствует об отсутствии напряжения гуморального антитиреоидного иммунитета в послеоперационном периоде, отсутствии аутоиммунизации, деструкции или отторжения аутотрансплантата.

Части пациентов было проведено изучение йоднакопительной функции аутотрансплантата методом сцинтиграфии с Na131I места аутотрансплантации и ложа щитовидной железы через 1,5; 6; 12 и 24 месяца после операции, где отмечалось увеличение интенсивности накопления радиофармпрепарата (Na131I) прямо пропорционально увеличению послеоперационного периода.

Разработан метод лечения послеоперационного гипотиреоза, который включает тиреоидэктомию с последующей аутотрансплантацией тиреоидной ткани в раннем послеоперационном периоде.

Установлено, что аутотрансплантация тиреоидной ткани в раннем послеоперационном периоде после тиреоидэктомии по поводу двустороннего многоузлового зоба существенно улучшает общее состояние больных и способствует продолжительному клиническому эффекту, проявляющемуся в достижении эутиреоидного состояния. Способность аутотрансплантата щитовидной железы синтезировать гормоны сохраняется более 36 месяцев.

Ключевые слова: послеоперационный гипотиреоз, щитовидная железа, аутотрансплантация.

**SUMMARY**

Tovkay O. A**.** Autotransplantation of thyroid tissue in early postoperative period of surgical treatment of bilateral multinodular goiter. – Manuscript.

Thesis for the Degree of Candidate of Medical Sciences on a speciality 14.01.03. – surgery. – National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P. L. Shupik, Kyiv, 2008.

Thesis is devoted to study and elaboration of the surgical cure of multinodular goiter with further autotransplantation of thyroid tissue after total thyroidectomy for indemnity (compensation) postoperative hypothyroidism.

The peculiarities of the surgical treatment of 724 patients with preoperative diagnosis multinodular goiter were estimated retrospectively (control group 1). 118 patients were examinated by questionnaire design and impartial laboratory and instrumental checkup (control group 2). The task group contained 57 patients patients after total thyroidectomy with further autotransplantation of cryopreserved fragments of thyroid tissue in early (5-8 days) postoperative period in case of benigne pathology.

A new way of treating postoperative hypothyroidism which includes thyroidectomy and autotransplantation of thyroid tissue in early postoperative period is developed. The hormone levels of the research are analyzed, the analysis of radionuclide research is made.

It is ascertained that autotransplantation of thyroid tissue in early postoperative period after thyroidectomy concerning multinodular goiter improves status of patient greatly and helps to achieve long term clinical effect that leads to euthyroid condition.

Key words: postoperative hypothyroidism, thyroid gland, autotransplantation.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ЩЗ – щитоподібна залоза

БВЗ – багатовузловий зоб

СРЩЗ – субтотальна резекція щитоподібної залози

УЗД – ультразвукове дослідження

ТТГ – тиреотропний гормон

АтТГ – антитіла до тиреоглобуліну

Т4віл – тироксин вільний

РФП – радіофармпрепарат

131I – радіоактивний йод

МоАт 47 – моноклональні антитіла 47

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>