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

**ІНСТИТУТ НЕВІДКЛАДНОЇ І ВІДНОВНОЇ ХІРУРГІЇ ІМ. В.К. ГУСАКА**

**АМН УКРАЇНИ**

# Афонін Дмитро миколайович

## УДК 616.441-008.64:611.018.72:616-089.843

**Комплексна ІНТРАОПЕРАЦІйНА ГЕТЕРОТОПІЧНА**

**АВТОТРАНСПЛАНТАЦІЯ ТКАНИН ЩИТОПОДІБНОЇ ТА**

**ПаРаЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ У ХІРУРГІЧНОМУ**

**ЛІКУВАННІ БАГАТОВУЗЛОВОГО ЗОБА**

(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.03 – хірургія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

# Донецьк-2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, **Бабенков Геннадій Дмитрович,** Луганський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри хірургії та урології.

**Офіційні опоненти:**

академік АМН України, доктор медичних наук, професор, заслужений працівник вищої школи, лауреат Державних премій України, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри факультетської хірургії **Павловський Михайло Петрович**.

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, Донецького національного медичного університету ім. М.Горького МОЗ України,завідувач кафедри хірургічних хвороб стоматологічного факультету, анестезіології та реаніматології **Грінцов Олександр Григорович**.

Захист відбудеться „\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р. о 14 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.559.01 в Інституті невідкладної і відновної хірургії

ім. В.К. Гусака АМН України (83045, м.Донецьк, Ленінський пр-т, 47)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України (83045, м.Донецьк, Ленінський пр-т, 47).

Автореферат розісланий „ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2007 року.

В.О. вченого секретаря

спеціалізованої вченої ради,

д.мед.н., професор \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ **Е.Я.Фісталь**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) є однією із найбільш розповсюджених серед захворювань ендокринної системи. За даними МОЗ України близько 15 млн. чоловік проживають у районах ендемічного зоба, а частота його становить близько 3000 на 100000 населення, більш того, в останні роки визначається зростання кількості цих хворих (Ларін О.С. та співав., 2001).

Багатовузловий зоб (БВЗ) є розповсюдженою формою патології ЩЗ. Практично всі різновиди ендемічного зоба у тому або іншому ступені набувають структурні ознаки множинного вузлоутворення (Pons Rocher F. et al., 2000). Щорічно в Україні виконують близько 12000 операцій на ЩЗ, причому більшість з них (60-75%) становлять операції з приводу БВЗ (Черенько С.М. та співав., 2002). Питання необхідного обсягу резекції, профілактики післяопераційних ускладнень остаточно не вирішені. Органозберігальний метод лікування патології ЩЗ призводить до виникнення низки істотних післяопераційних проблем: неможливість надійно встановити відсутність малігнізації у частині паренхіми, що залишається; не менш актуальною залишається проблема рецидиву БВЗ, частота якого, за свідченням різних авторів, становить від 20 до 40% (Бригис Г.І. , 1985; Реут А.А., 1990; Седов В.М. и соавт., 1999; Ларін О.С. и соавт., 2001). При цьому, при необхідності виконання повторних операційних втручань ризик виникнення таких післяопераційних ускладнень як парез зворотного нерва, гіпопаратиреоз і гіпотиреоз зростає у кілька разів (Романчишен А.Ф., 1998). Запобігти рецидиву захворювання дозволяє тиреоїдектомія. Проте, при виконанні тиреоїдектомії у більшості пацієнтів виявляються ознаки післяопераційного гіпотиреозу (ПОГТ), а іноді і гіпопаратиреозу (ПОГПТ) (Тронько М.Д. и соавт., 1998; Sinard R.J. et al, 2000; Pons Rocher F. et al, 2000).

Застосування замінної гормональної терапії після тиреоїдектомії не завжди ефективно, крім того, при цьому неможливо адекватно регулювати обмін речовин протягом доби, оскільки відсутній зворотний зв'язок між рівнем гормону, що вводиться, та потребою в ньому організму (Анастасій Л.В. та співав., 2000). Одним із можливих шляхів зменшення ризику виникнення післяопераційних гормональних розладів при дотриманні умов достатньої радикальності є трансплантація тканин ЩЗ та паращитоподібних залоз (ПЩЗ) (Комісаренко І.В. та співав., 2000, ГрищенкоВ.І., 2001; Тронько М.Д. та співавт.,2002; Kihara М. еt а1, 2000). Сьогодні для лікування ПОГТ та ПОГПТ використовуються методи трансплантації кріоконсервованих тканин (Македонская В.А., 1986; Исмаилов С.И. и соавт., 1987; Цариковская Н.Г., 1988; Грищенко В.И., 2001; Лях И.А., 2004), алотрасплантації кадаверних тканин (Зурнаджьянц В.А.

и соавт., 2002) та ксенотрансплантації тканин різних тварин (Турчин И.С. и соавт., 2000; Тронько М.Д. и соавт., 2000), але більш патогенетично обґрунтованим та доцільнішим можна вважати автотрансплантацію тканин ЩЗ та ПЩЗ для профілактики виникнення післяопераційних гормональних розладів (Павловский М.П. та співавт., 1990; Назарочкин Ю.В., 2005; Островский К. А., 2004). Водночас, у доступній літературі більшість повідомлень свідчать лише про застосування трансплантації окремо тканин ЩЗ для профілактики гіпотиреозу чи окремо тканини ПЩЗ для запобігання гіпопаратиреозу (Комісаренко І.В. та співав., 2000; Shimizu K еt а1., 2002).

Вивчення в експерименті та клініці морфогістологічних, біохімічних, імунологічних особливостей комплексної інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації тканин ЩЗ і ПЩЗ під час виконання тиреоїдектомії з метою запобігання післяопераційним гормональним розладам не проводилось та не вивчалась ефективність такої корекції.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Оптимізація хірургічного лікування вузлових форм зоба» кафедри госпитальної хірургії Луганського державного медичного університету (№держ. реєстрації - 0104U004204), в якій здобувач був співвиконавцем.

 **Мета роботи:** підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на багатовузловий зоб шляхом опрацювання і впровадження методу комплексної інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації автотрансплантації тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз для профілактики розвитку післяопераційних гіпотиреоза та гіпопаратиреоза під час виконання тиреоїдектомії.

Для досягнення мети поставлені наступні завдання:

1. Вивчити в експерименті можливість приживлення і регенерації тканин тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз після інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації.

2. В умовах експерименту встановити рівень гормональної активності комплексного гетеротопічного автотрансплантата.

3. Опрацювати метод комплексної автотрансплантації тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз у клініці.

4. Оцінити функціональну ефективність автотрансплантатів тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз у хворих на багатовузловий зоб після тиреоїдектомії.

5. Вивчити характер змін імунологічного статусу хворих на багатовузловий зоб перед і після комплексної інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз.

*Об'єкт дослідження* - післяопераційні гіпотиреоз і гіпопаратиреоз в експерименті на тваринах та при хірургічному лікуванні хворих на багатовузловий зоб.

*Предмет дослідження* – розробка метода комплексної гетеротопічної автотрансплантації тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз, вивчення динаміки морфологічних змін автотрансплантата автотрансплантації тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз в експерименті, дослідження функціональної спроможності комплексного автотрансплантата у тварин в експерименті та у хворих в клініці.

*Методи дослідження –* загальноклінічні - для оцінки загального стану організму; ультразвуковий - для дослідження стану паренхіми ЩЗ, кількості, розмірів та локалізації вузлових утворень, а також для виконання тонкоголкової пункційної аспіраційної біопсії під ультразвуковим контролем; морфологічні - для вивчення процесів адаптації та регенерації автотрансплантата в експерименті; цитологічні та патогістологічні - для дослідження наявності або відсутності атипії клітин ЩЗ та ПЩЗ; біохімічні - для оцінки рівня кальцію у сироватці крові; імунологічні - для дослідження рівнів вивчаємих гормонів та вивчення стану та змін системного імунітету у хворих на БВЗ, радіологічні - для вивчення спроможності автотрансплантату ЩЗ накопичувати радіоізотоп І131; біомеханічні - для дослідження міцності кісток тварин в експерименті з метою оцінювання функціональної достатності автотрансплантату ПЩЗ.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі проведених досліджень:

- вперше в експерименті на тваринах виконана комплексна інтраопераційна гетеротопічна автотрансплантація тканин ЩЗ та ПЩЗ;

- за допомогою комплексних морфологічних, біохімічних та біомеханічних методів дослідження в експерименті доведено можливість виконання комплексної гетеротопічної автотрансплантації тканин ЩЗ та ПЩЗ в м’язи шиї та її функціональну спроможність у віддалені терміни спостереження;

- запропоновано та виконано у клініці комплексну інтраопераційну гетеротопічну автотрансплантацію тканин ЩЗ та ПЩЗ і доведено її ефективність щодо профілактики ПОГТ і ПОГПТ у хворих на БВЗ у випадках виконання їм тиреоїдектомії;

- вперше вивчено тиреоїдний та імунологічний статуси хворих, яким було виконано комплексну інтраопераційну гетеротопічну автотрансплантацію тканин ЩЗ та ПЩЗ у терміни до 1,5 року після операції;

- знайдено важливі імунологічні показники, які дозволяють вже у ранньому післяопераційному періоді прогнозувати результати запропонованої методики.

**Практичне значення роботи і впровадження в практику.** Для практичної охорони здоров’я та сучасної наукової практики запропоновано алгоритм обстеження та нову хірургічну тактику лікування хворих на багатовузловий зоб.

Розроблений і впроваджений новий спосіб хірургічної лікування хворих на БВЗ, яким у випадках виконання тиреїдектомії з метою профілактики ПОГТ та ПОГПТ виконували комплексну інтраопераційну гетеротопічну автотрансплантацію тканин ЩЗ і ПЩЗ, пріоритетність якого підтверджена патентом України на винахід № 73435 від 15.07.2005.

Клінічне використання запропонованого способу хірургічного лікування дало можливість покращити якість життя та зменшити тяжкість і кількість ПОГТ у 51,9% хворих на БВЗ, яким було виконано тиреоїдектомію. Завдяки застосуванню розробленої методики, незважаючи на транзиторні прояви, у віддаленому періоді не спостерігалось майже жодного хворого на ПОГПТ.

Отримані результати впроваджено у практичну роботу хірургічних відділень Луганської обласної клінічної лікарні, міських лікарень № 3, 4 м. Луганська та Стаханівської центральної міської лікарні. Матеріали досліджень впроваджено у навчальний процес кафедри хірургії та урології Луганського державного медичного університету, кафедри хірургічних хвороб стоматологічного факультету Донецького національного медичного університету ім. М.Горького та кафедри трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії Запорізької медичної академії післядипломної освіти.

Застосування результатів роботи можливо у загальнохірургічних та спеціалізованих відділеннях міських, обласних і республіканських лікувально-профілактичних установ.

**Особистий внесок здобувача.** Автором за допомогою наукового керівника здійснено вибір теми та програми дослідження. Здобувачем самостійно визначено мету, завдання дослідження та виконана експериментальна частина дисертації. Безпосередньо автором проведено збір клінічного матеріалу, аналіз і обробку даних отриманих в результаті досліджень; у обстежених хворих приймав участь в клінічному обстеженні, в операційному втручанні, визначав лікувальну тактику і здійснював подальше лікування 52 (91,2%) хворих на БВЗ; викликав й обстежував пацієнтів протягом терміну диспансерного спостереження. Особисто виконав статистичне обчислення, аналіз і узагальнення отриманих результатів; підготував наукову працю до захисту. У спільних надрукованих роботах автору належить більш ніж 75% ідей та розробок. Співавторство інших співавторів в наукових роботах, опублікованих за матеріалами дисертації, полягало в консультативній допомозі та участі в лікувально-діагностичному процесі. Формулювання основних положень і висновків проведено з науковим керівником проф. Бабенковим Г.Д.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційного дослідження викладено автором й обговорено на науково-практичних конференціях: «Хірургія XXI століття» (Київ, 2001); «Нове в хірургії XXI століття», (Київ, 2003); І-ій Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми біомінералогії» (Луганськ, 2004); науково-практичній конференції «Йододефіцитні захворювання як медико-соціальна проблема» (Чернівці, 2004); «Ювілейній науково-практичній конференції викладачів, присвяченій 10 - річчю існування Луганського державного медичного університету», (Луганськ, 2004); «III з'їзді трансплантологів України» (Донецьк, 2004); науково-практичній конференції «Досягнення молодих вчених - майбутнє медицини», присвяченій 350-річчю м.Харкова (Харків, 2004), а також на міжкафедральному засіданні кафедр хірургії з урологією, хірургії та професійної патологіїї та кафедри педіатрії з дитячими інфекційними хворобами та дитячою хірургією (Луганськ, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 робіт, із них 7 статей (5 самостійних) у наукових фахових виданнях, затверджених ВАК України, 1 тези доповіді на науковій конференції. Отримано 1 деклараційний патент України на винахід № 73435.

**Обсяг і структура дисертації.** Матеріали дисертації викладено на 145 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів і висновків. Список використаної літератури включає 265 робіт, з яких 154 – кирилицею і 111 - латиницею. Дисертація містить 14 таблиць, 27 рисунків.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Матеріал і методи дослідження.** Групу спостереження становило 117 дорослих самців безпородних білих щурів масою тіла 150-200 г, із них 20 (17,1 %) ввійшло у контрольну групу, а інші 97 (82,9 %) – основну, яку було розділено на 3 підгрупи, тваринам кожної з яких виконували різні операційні втручання. Тваринам першої підгрупи – 50 (42,7 %) щурів під загальним інгаляційним ефірним наркозом в асептичних умовах проводили гемітиреоїдектомію з інтраопераційною гетеротопічною автотрансплантацією тканини ЩЗ. У другій підгрупі – 23 (19,7 %) щурі, їм виконували тиреоїдектомію, моделюючи тим самим стійкий гіпотиреоз, а в 3-й підгрупі – 24 (20,5 %) щурів – розширену тиреоїдектомію (з видаленням паращитоподібних залоз) з одномоментною комплексною гетеротопічною автотрансплантацією тканини ЩЗ та ПЩЗ у паратиреоїдні м'язи.

Для вивчення динаміки процесів приживлення та регенерації тканини ЩЗ і ПЩЗ проводили морфологічні дослідження. Для цього на 7, 14, 28-у добу по 10 тварин з першої підгрупи основної групи виводили з експерименту у кожний із вказаних термінів та 20 щурів через 6 міс. після операції з урахуванням вимог Ванкуверської конвенції про біомедичні експерименти. Ділянки претиреоїдних м'язів видаляли гострим шляхом, при чому м'язовий масив з імплантованою тканиною ЩЗ та ПЩЗ видаляли єдиним блоком. Матеріал фіксували, заливали у парафін, виготовляли зрізи товщиною 5±1 мкм за стандартним методом й фарбували гематоксиліном та еозином і за Ван-Ґізоном.

Функціональну ефективність автотрансплантата ЩЗ визначали за рівнем тиреоїдних гормонів і тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові щурів. Рівні Т3, Т4 та ТТГ визначали через 7 діб, 1 та 6 міс. після операції за допомогою тест-систем ІФА виробництва “HUMAN” (Німеччина). Лабораторні дослідження здійснювали за допомогою фотометра МСС 340 (“Лабсістем”, Фінляндія), інкубатора COBAS INCUBATOR (“Roche”, Швейцарія) і автоматичного промивача для мікропланшетів (“Рубін”, Росія). Дозування сироваток і реагентів здійснювали мікродозаторами “Ependorff” (Німеччина).

Виразність післяопераційного гіпопаратиреозу в щурів оцінювали за вмістом іонів Са2+ у сироватці крові і наявністю тетанії. Рівень кальцію у сироватці крові щурів визначали уніфікованим колориметричним методом (Barnett R.N., et al., 1973) за допомогою набору реактивів, вироблених ТОВ НВП "Філісіт діагностика" (Україна). Контроль ефективності автотрансплантації тканини ПЩЗ у щурів здійснювали також шляхом вивчення в експерименті міцності кісток щурів. Для біомеханічного дослідження виділяли і скелетували плечові кістки. Біомеханічні характеристики кісток визначали при вигині на універсальній навантажувальній машині Р-0,5 зі швидкістю навантаження 0,25 мм/хв до руйнування (Ковешников В.Г. та співавт., 2000). Розраховували питому стрілу прогину, межу міцності, модуль пружності і мінімальну роботу руйнування кістки.

Для підтвердження ефективності запропонованого методу в клініці обстежено 57 хворих на евтиреоїдний БВЗ, які знаходилися на лікуванні у хірургічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні. Жінок було 54 (94,7 %), чоловіків – 3 (5,3%) у віці від 19 до 62 років. Середній вік хворих дорівнював 48,4±1,8 року. Термін захворювання на БВЗ при надходженні у хірургічний стаціонар за даними анамнезу становив від 3 до 6,5 року. Усіх хворих поділено на 2 групи залежно від методу хірургічного втручання: основну групу (n=27) і групу порівняння (n=30). Обидві групи були рандомізовані за віком, супровідною патологією, характером і тяжкістю основного процесу.

Перед госпіталізацією у хірургічне відділення усім хворим виконували тонкоголкову аспіраційну біопсію з подальшим цитологічним дослідженням для уточнення діагнозу і вибору обсягу операційного втручання, а також для ствердження відсутності злоякісного процесу в ЩЗ. У випадку виявлення клітинної атипії і підозрі на злоякісний характер процесу пацієнтів виключали з основної групи.

Хворим групи порівняння виконували тиреоїдектомію, виходячи з того, що всі вони мали дифузне збільшення паренхіми ЩЗ із численними вузлами, що унеможливлювало виконання типової субтотальної резекції ЩЗ. Особливу увагу приділяли збереженню ПЩЗ. Для корекції ПОГТ призначали замінну терапію *l*-тироксином у дозі 50-100 мкг на добу.

Хворим основної групи, які мали таку ж саму патологію, що й у групі порівняння, виконували тиреоїдектомію у поєднанні з інтраопераційною комплексною гетеротопічною автотрансплантацією тканин ЩЗ та ПЩЗ. При цьому, інтраопераційно з ЩЗ, що видаляється, забирали візуально незмінені шматочки, відмивали у фізіологічному розчині і при відсутності патологічних змін (після цитологічного дослідження) підсаджували у м'язи шиї. У випадках анатомічної атипії і розташування ПЩЗ у товщі паренхіми ЩЗ, їх виділяли гострим шляхом.Оптимальна загальна маса трансплантата дорівнювала 2±0,12 г. Проте, у 6 (22,2%) хворих маса незміненої паренхіми була менша і становила 1,6±0,23 г.

Із метою діагностики наявності ПОГТ та визначення ефективності його корекції у обстежених хворих вивчали рівні тиреоїдиних гормонів: тироксину (Т4), трийодтироніну (Т3) і тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу. Дослідження проводили при надходженні хворих у стаціонар, у ранньому післяопераційному періоді (7-10 доба), через 1 та 6 міс. після операції. Дослідження функціонального стану автотрансплантата тканини ЩЗ проводили шляхом визначення його йодонакопичувальної функції у тесті захоплення радіонуклідів з йодидом натрію 131I (Сиваченко Т.П. та співав.,1991). Наявність ПОГПТ визначали за клінічними ознаками, рівнем іонів Са2+ у сироватці крові хворих та рівнем паратгормону в сироватці крові за допомогою тест-систем компанії «DSL» (США). Дослідження проводили у ранньому післяопераційному періоді і через 6 місяців після операції. Інтраопераційно проводили цитологічне дослідження експрес методом для виключення онкологічної патології: вилучену тканину ЩЗ відправляли на патогістологічне дослідження.

Вивчали показники системного імунітету: клітинні показники імунітету у цитотоксичному тесті за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ); використовували комерційні МКАТ класів СD3+ (загальна популяція Т-лімфоцитів), CD4+ (Т-гелпери/індуктори), CD8+ (Т-супресори/кілери), CD22+ (В-лімфоцити) фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (USA); вміст імуноглобулінів основних класів (А, М, G) у сироватці крові - методом радіальної імунодифузії в гелі за Mancini E.А. (1965); вміст циркуляційних імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові та їх молекулярний склад – методом преципітації за Digeon E.A. у модифікації В.М.Фролова зі співав. (1987).

Фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ) досліджували оригінальним чашковим методом, при цьому обчислювали такі показники як фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс перетравлення (ІП). Як тест-об’єкт фагоцитозу використовували живу добову культуру музейного штаму №505 St. aureus.

Імунна природа гострої реакції відторгнення автотрансплантата визначає важливість дослідження продукції цитокіну інтерлейкін-2 (IL-2), що відіграє головну роль у реалізації клітинної імунної відповіді на трансплантат. З'ясування ролі IL-2 у патогенезі гострої реакції відторгнення (ГРВ) може забезпечити основу для удосконалення тактики післяопераційного моніторингу хворих, яким виконували автотрансплантацію. Динаміку продукції IL-2 у хворих визначали в такі періоди: перед операцією (фонові показники); на 3, 10 добу та через 1-1,5 місяця після операції. IL-2 продукційну здатність мононуклеарів периферійної крові визначали етапами:

а) одержання супернатантів (Spiess P.S., Rosenberg S.A., 1981);

б) визначення активності IL-2 (De Vos C., Libert W., 1989);

в) пробний аналіз (Farrar J. et al., 1980).

Статистичне обчислення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері на базі процесора Celeron із використанням пакета статистичних програм для медико-біологічних досліджень ”Biostatistics” (Statistical Graphics Corp., USA), Version 4.03. Отримані цифрові результати обчислювали статистично за допомогою критерію Стьюдента. Розбіжність середніх величин вважали вірогідними при р<0,05. Для визначення ступеня лінійної залежності між досліджуваними показниками обчислювали коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона rxy., значимість якого визначали за допомогою спеціальної таблиці критичних значень коефіцієнтів кореляції для відповідних ступенів волі. Усі використані одиниці вимірів і параметри приведено у відповідність з міжнародною системою одиниць.

**Результати й обговорення.** Через 1 тиждень після автотрансплантації при патогістологічному досліджені спостерігали дистрофічні зміни епітелію фолікулів, клітин навколо розташованих м’язів, остаточні судинні реакції на травму та клітинну інфільтрацію. На 14 добу на межі автотрансплантату з м’язами шиї почала з’являтися тонка сполучнотканинна капсула. Деякі фолікули розтягнуті колоїдом та значно збільшені у розмірах, що свідчило про труднощі його поглинання. Фолікули, що загинули, замінялися сполученою тканиною. При цьому вже можна було побачити багато повнокровних капілярів, які проростали між фолікулами. В цих фолікулах спостерігалась резорбція колоїду у вигляді вакуолей. Звертало на себе увагу регресія запальної реакції. Через 4 тижні експерименту в трансплантаті ЩЗ на тлі репаративних процесів дистрофічні зміни були відображені мінімально. Автотрансплантат мав добре сформовану капсулу, часточкову будову та був добре васкуляризований. Знайдені ознаки резорбції колоїду, міжфолікулярна проліферація тироцитів, перебудова фолікулярного епітелию на окремих ділянках у високий циліндричний. Через 6 міс. після автотрансплантації паренхіма ЩЗ була розділена на часточки сполученою тканиною. Грубі рубцеві зміни в більшості випадків були відсутні. В дрібних фолікулах спостерігалися ознаки активного поглинання секрету: колоїд іноді лише наполовину заповняв простір фолікула, відмічалась крайова вакуолізація секрету. Трансплантована тканина відрізнялась достатньою васкуляризацією. Артеріальні судини повнокровні, капіляри утворювали густу сіть між фолікулами. Запальна інфільтрація та дистрофічні зміни тироцитів були виявлені тільки в одному випадку, де при гістологічному дослідженні в м’язах біля пересадженої тканини було знайдено інкапсульований мікроабсцес навколо лігатури. Не відзначено запальних інфільтратів, ознак відторгнення або атрофії тканини автотрансплантату. На основі макро- та мікроскопічних досліджень автотрансплантата ПЩЗ також можна зробити висновок про морфологічну адаптацію та помірну функціональну активність пересадженої тканини ПЩЗ за відсутності процесів відторгнення та атрофії.

Перед операцією рівень гормонів у крові щурів був таким: в основній групі Т3 – 1,084±0,067 нг/мл, Т4 – 2,184±0,178 мкг/Дл, у групі порівняння – Т3 – 1,092±0,064 нг/мл, Т4– 2,197±0,183 мкг/Дл. Таким чином, рівні гормонів перед операцією не мали істотних відмінностей між групами. У тварин основної групи через 1 місяць після тиреоїдектомії рівень гормонів Т3, Т4 у сироватці крові був знижений на 37,6 % (0,684±0,053 нг/мл) та 41,7 % (1,258±0,063 мкг/Дл ) відповідно, відносно показників тварин групи контролю (р< 0,05). При цьому рівень ТТГ у щурів групи дослідження підвищився у 23,3 раза, що складало 11,88±0,681 мкМО/мл (р< 0,05).

У тварин основної групи, яким виконували тиреоїдектомію з комплексною автотрансплантацією, через 1 місяць відзначено тенденцію до зниження вмісту гормонів Т3 і Т4  у сироватці крові, при цьому не відмічено істотних відмінностей при порівнянні з контрольною групою. Вміст ТТГ при цьому був 4,607±0,091 мкМО/мл, що у 9 разів перевищувало вміст у контрольній групі (р<0,05).

У тварин основної групи, яким виконували гемітиреоїдектомію з комплексною автотрансплантацією рівень гормонів у сироватці крові через 1 місяць практично не відрізнявся від рівня аналогічних гормонів у тварин контрольної групи: Т3 і Т4  становили відповідно 1,342±0,063 нг/мл і 1,864±0,093 мкг/Дл, ТТГ – 0,621±0,072 мкМО/мл (р>0,05)(рис. 1).

Через 6 міс. після операції ми спостерігали істотні розходження у концентраціях тиреоїдних гормонів у сироватці крові тварин як між основною і контрольною групами, так й у підгрупах основної групи. У тварин основної групи після тиреоїдектомії спостерігали стійке статистично істотне зниження концентрації цих гормонів у порівнянні з тваринами контрольної групи: Т3 – у 2,26 раза (0,494±0,029 нг/мл; р<0,01), Т4 – у 2,91 раза (0,758±0,041 мкг/Дл; р<0,01), рівень ТТГ перевищував норму у 26,3 раза (4,66±1,112 мкМЕ/мл; р<0,001).

У тварин основної групи, яким виконували тиреоїдектомію з комплексною автотрансплантацією тканин ЩЗ та ПЩЗ через 6 місяців відзначалась картина відновлення тиреоїдної активності пересадженої тканини ЩЗ, що виявлялось підвищенням концентрації тиреоїдних гормонів у сироватці крові. При цьому, їх рівень не тільки сягав аналогічного у контрольній групі, але й перевищував його: Т3  – у 1,41(1,575±0,086нг/мл) раза, а рівень Т4  був у 1,61(1,369±0,069мкг/Дл) раза нижче ніж у інтактних щурів, при цьому ТТГ був вищим у 2,9 (1,615±0,081 мкМЕ/мл) раза у порівнянні з контролем (р<0,05). На нашу думку це можна пояснити, виходячи з того, що тиреоїдектомія стимулює вироблення ТТГ, що за принципом зворотного зв'язку сприяє виробленню тиреоїдних гормонів у кількостях, що перевищують контроль.

У тварин основної групи, яким виконували гемітиреоїдектомію з автотрансплантацією, рівень гормонів у сироватці крові був таким: Т3 - 1,937±0,096 нг/мл, Т4 – 3,761±0,113 мкг/Дл, що у 1,73раза (р<0,05) та в 1,7 раза (р<0,05) перевищувало аналогічні показники у контрольній групі. Водночас ТТГ залишався у межах норми - 0,563±0,038 мкМЕ/мл. Це передусім обумовлено тим, що наявність повноцінної функціонуючої тканини ЩЗ, залишеної під час операції, на відміну від інших підгруп, не призводить до значного підвищення рівня ТТГ у крові (рис. 2).

Таким чином, вивчення гормональної активності трансплантованої автотканини ЩЗ дає підставу говорити про її достатню компенсаційну активність, що виявляється статистично достеменним підвищенням рівнів гормонів Т3 і Т4 у підгрупі щурів після тиреоїдектомії та гемітиреоїдектомії у поєднанні з автотрансплантацією у порівнянні з групою тварин, яким виконували тільки тиреоїдектомію.

Видалення ПЩЗ у більшості щурів призводило до тетанії та їх загибелі на 3-5 добу після операції. Для дослідження ефективності трансплантації ПЩЗ ми провели вивчення рівня кальцію у сироватці крові. Інтраопераційна автотрансплантація ПЩЗ ефективно корегувала явища ПОГПТ: в основній групі вміст кальцію за час спостереження знаходився на постійному рівні у межах 2,83±0,14 ммоль/л та істотно не відрізнявся від рівню цього показника у інтактних тварин. У щурів контрольної групи, які вижили, рівень кальцію знижувався до 2,32±0,11 ммоль/л.

Дослідження біомеханічних властивостей кісток щурів, яким виконано тиреоїдектомію з автотрансплантацією показали, що після гетеротопічної автотрансплантації тканин ЩЗ і ПЩЗ міцність плечових кісток практично не змінювалася: значення межі міцності і мінімальної роботи руйнування кістки (тобто показники, що відбивають стан мінеральної фази кісткової речовини) не відрізнялися від значень контрольної групи тварин. Водночас, показники, що відбивають стан органічної фази кісткової речовини, змінювалися істотно: значення питомої стріли прогину перевершувало контрольні показники на 12,51% (р<0,05), а значення модуля пружності, навпаки, зменшувалося на 14,62% (р<0,05). Така динаміка показників свідчить про те, що якісні зміни в органічному матриксі кісток в умовах експерименту не розвивалися, що можна пояснити збільшенням темпів синтезу органічного матриксу на тлі підвищеного рівня тиреоїдних гормонів, що циркулюють у крові. Отже, при комплексній гетеротопічній автотрансплантації тканин ЩЗ і ПЩЗ біомеханічна міцність кісток не порушується, що підтверджує функціональну повноцінність гетеротопічного автотрансплантата тканини ПЩЗ.

Найчастішим клінічним симптомом у хворих на БВЗ була наявність пухлиноподібного утворення на передній поверхні шиї у 52 (91,2%) хворих. При аналізі скарг хворих виявлено, що почуття дряпання у горлі відзначали 28 (49,1%) хворих, почуття стороннього тіла при ковтанні – 36 (63,2%), сухий кашель – 13 (22,8%), неприємні відчуття в області шиї при рухах – 11 (19,3%) пацієнтів.

Ультразвукове дослідження ЩЗ виконували усім хворим при надходженні у стаціонар. Виражені гіпертрофічні та деструкційні процеси у хворих на БВЗ при ультразвуковому дослідженні характеризувалися неоднорідністю ехоструктури у 51(89,5 %) хворих. Ехогеність була різною у значних межах – від слабопозитивної до значно зниженої. Склеротичні процеси характеризувалися дифузними порушеннями, частіше у вигляді ехопозитивних утворів різних розмірів і форми. Таким чином, за результатами ультразвукових досліджень в обстежених хворих на БВЗ встановлено різноспрямовані структурні зміни у паренхімі ЩЗ.

Перед операцією рівень гормонів в обстежених хворих був таким: в основній групі Т3 – 1,137±0,155 нг/мл, Т4 – 118±15,5 мкг/Дл, ТТГ 2,92±0,093 мкМЕ/мл; у групі порівняння – Т3 – 1,216±0,04 нг/мл, Т4 – 122,3±6,14 мкг/Дл, ТТГ 2,74±0,102 мкМЕ/мл. Таким чином, рівні гормонів перед операцією не мали істотних відмінностей між групами (р>0,05).

Через 3-4 тижні після операції спостерігалось істотні розходження у концентраціях тиреоїдних гормонів у сироватці крові хворих основної і контрольної груп. У хворих контрольної групи статистично суттєво стійко знижувалась концентрація цих гормонів у порівнянні з передопераційним рівнем: Т3 – 0,706±0,046– у 1,7 раза (р<0,001), Т4 – 65,21±3,42– у 1,9 раза (р<0,001), а також підвищення ТТГ - 12,63±0,84– у 4,6 раза. Це вимагало призначення замінної терапії *l*-тироксином у дозі 50-100 мкг на добу. У хворих основної групи через 3-4 тижні після операції відзначено відновлення тиреоїдної активності пересадженої тканини ЩЗ, що виявлялося підвищенням концентрації тиреоїдних гормонів у сироватці крові. При цьому рівень гормонів ЩЗ залишався нижчим, а рівень ТТГ – вищим ніж передопераційний рівень: Т3  – 0,73±0,033 (р<0,05) і Т4  – 91,83±5,92 (р<0,05), ТТГ – 3,81±0,124 (р<0,05).

Через 6 міс. після операції в обох групах ми відзначили тенденцію до нормалізації тиреоїдного статусу. Проте, якщо в контрольній групі це досягалося внаслідок призначення *l*-тироксину, то в основній групі – внаслідок функціонування пересадженої тканини ЩЗ. Проте, у 11 (40,7 %) хворих основної групи тиреоїдний статус знаходився на рівні субклінічного гіпотиреозу, що вимагало додаткового призначення невеликих доз *l*-тироксину – 25-50 мг. На нашу думку це обумовлено тим, що пересаджена тканина цілком не компенсувала функцію щитоподібної залози.

Через 1,5 року після операції настало зниження рівня гормонів у порівнянні зі строком 6 міс., але достеменних різниць між ними не було. При детальнішому розгляді виявлено, що у 13 з 27 хворих основної групи спостерігали клініку гіпотиреозу. Слід відзначити, що серед цих хворих були ті 6 (22,2%) пацієнтів, маса трансплантату ЩЗ у яких становила 1,6±0,23 г. Водночас у 14 (51,9 %) хворих через 1-1,5 року після операції були відсутні клінічні ознаки гіпотиреозу, що підтверджувалося даними лабораторних досліджень. Таким чином, вивчення стану гормональної активності гетеротопічно трансплантованої автотканини ЩЗ дає підставу говорити про її достатню компенсаційну активність (якщо маса пересадженої тканини ЩЗ становила не менш ніж 2±0,12 г), що виявляється статистично істотним підвищенням рівнів гормонів Т3 і Т4 в основній групі у порівнянні з контрольною групою.

Поряд з дослідженням тиреоїдного статусу, ми провели вивчення рівня кальцію у сироватці крові. В основній групі вміст кальцію під час спостереження знаходився на постійному рівні – у межах 2,33±0,025 ммоль/л при нормі 2,25-2,75 ммоль/л. У хворих контрольної групи рівень кальцію знижувався до 2,18±0,043 ммоль/л.

Рівень кальцію у сироватці крові через 6 місяців після операції становив 2,44±0,14 і 2,32±0,12 ммоль/л в основній і контрольній групах відповідно. Рівень паратгормону у сироватці крові хворих у період 6 міс. після операції становив 24,23733±3,015 пг/мл в основній групі та 14,13765±1,591 пг/мл – у контрольній. У ранньому післяопераційному періоді в основній групі транзитний післяопераційний гіпопаратиреоз визначали у 2 (7,4%) хворих, тоді як у контрольній групі - у 9 (30 %). Через 6 місяців після операції в основній групі післяопераційний гіпопаратиреоз не відзначався, а в контрольній - був у 5 (16,7 %) хворих. Тетанію виявлено у 2 (6,7%) хворих контрольної групи і не відзначали у хворих основної групи. Таким чином, клінічні спостереження показали, що використання комплексної інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації тканин ЩЗ та ПЩЗ при виконанні тиреїдектомії дає можливість попередити розвиток ПОГТ та ПОГПТ більш ніж у половини хворих, що більш доказово простежується через 1-1,5 року.

У результаті імунологічних досліджень встановлено, що в обстежених хворихна БВЗ перед операцією були чітко виражені порушення імунологічного гомеостазу. Виявлялось істотне зниження рівня загальної популяції Т-клітин (СD3 - лімфоцитів) у середньому до 52,5±1,6% або 0,68±0,02\* 109/л (р<0,01 у порівнянні з нормою), що було в 1,3 раза менше від норми у відносному й у 2,1 раза в абсолютному обчисленні. За норму вважали середньостатистичні регіональні значення вивчаємих показників. Виявлено дисбаланс вмісту регуляційних субпопуляцій Т-клітин із зниженням як циркулюючих Т-гелперів (40,9±2,1%, р<0,01), так і Т-супресорів (17,2±1,4% р<0,01). Імунорегуляційний індекс, що характеризує співвідношення гелперно-супресорних субпопуляцій Т-лімфоцитів (СD4/СD8), мав тенденцію до підвищення та складав 2,38±0,03 (р<0,01). Встановлено значне підвищення рівня ЦІК у сироватці крові у порівнянні з нормою в середньому до 3,87+0,4 г/л, що в 2,1 раза перевищувало норму (р<0,01). При чому рівень середньомолекулярних ЦІК в абсолютному обчисленні підвищувався у 3,1 раза (р<0,01), дрібномолекулярних ЦІК - у 2,7 раза (р<0,01). Концентрація великомолекулярних ЦІК в абсолютному обчисленні підвищувалася помірно і становила 1,06+0,07 г/л, що було в 1,2 раза вище від норми (р<0,05). Встановлено дисбаланс у змісті імуноглобулінів сироватки крові. Рівень IgA у досліджених хворих мав тенденцію до зниження і складав в середньому 1,1±0,04 г/л (в 1,7 (р<0,05) раза менший у порівнянні з нормою). Концентрація IgM була в 1,4 раза нижче норми і складала 0,88±0,04 г/л (р<0,01). В той же час вміст IgG помірно збільшувався та склав в середньому 21,5±0,3г/л, що було в 1,4 раза більше норми (р<0,01). У хворих на БВЗ вихідні показники ФАМ, в особливості ІП, вірогідно знижені в середньому в 2,5 раза нижче норми й в обох групах значно не відрізнялися між собою. Під час дослідження IL-2 продукуючої спроможності Тh1 клітин встановлено, що перед операцією середній рівень показників спонтанної продукції IL-2 лімфоцитами периферійної крові у хворих основної групи практично не відрізнявся від середнього значення цього показника у пацієнтів контрольної групи і складав в середньому 12,75± 1,95 (р>0,05).

Через 10 діб після проведеного оперативного лікування в групі порівняння, незважаючи на клінічне поліпшення загального стану, в імунологічному статусі зберігалися патологічні зміни клітинних та гуморальних факторів. Залишався зниженим рівень Т-лімфоцитів - 61,2+1,3% (р<0,01 у порівнянні з попереднім значенням), в абсолютному обчисленні - 0,91±0,02\*109/л, (р<0,01); дисбаланс ґелперно-супресорного співвідношення Т-клітин: число CD4+ клітин склало відповідно 42,3±1,3% (р>0,05) и 0,63±0,02\*109/л (р<0,05), рівень лімфоцитов СD8+ – 20,1±1,4% (р<0,05) и 0,30±0,02\*109/л (р<0,05). Імунорегуляторний індекс приблизився до показників норми і склав 2,1+0,06 (р<0,05). У хворих контрольної групи в цей період після операції спостерігалась висока концентрація ЦІК (3,21±0,1 г/л, р<0,01), при чому зберігався дисбаланс молекулярного складу ЦІК: високий рівень середньо- (1,24± 0,06 г/л, р<0,05) і дрібномолекулярних (0,86±0,07 г/л, р>0,05) імунних комплексів. Після традиційного лікування у пацієнтів групи порівняння зберігався дисбаланс імуноглобулінів сироватки крові: рівень IgA склав 1,24±0,05 г/л (р<0,05), IgM - 1,1±0,06 г/л (р>0,05), IgG - 19,4±0,3 г/л (р>0,05).

В імунному статусі пацієнтів основної групи через 10 діб після операції виявлено позитивну динаміку досліджуваних імунних тестів. Встановлено істотне підвищення числа Т-лімфоцитів до 67,3±1,1% (р<0,05 у порівнянні з попереднім значенням), в абсолютному обчисленні -1,14±0,02 \* 109/л (р<0,01), нормалізація субпопуляційного складу Т-лімфоцитів з одночасним підвищенням рівня як СD4+ (44,5±1,6%, Р<0,05 і 0,76±0,03\*109/л, р<0,01 відповідно), так і СD8+ лімфоцитів (21,2±1,56%, Р<0,05 і 0,36±0,03\*109/л, р<0,01). При цьому імунорегуляційний індекс СD4/СD8 мав тенденцію до зменшення і становив 2,11±0,03 (р<0,05). Рівень СD22+ лімфоцитів (В-клітини) не мав вираженої тенденції до зміни у процесі лікування, хоча в абсолютних числах і підвищувався (0,35±0,03\* 109/л, р<0,05). В цей період встановлено тенденцію до нормалізації показників ФАМ у 21 (77,8%) пацієнта основної групи та 19 (63,4%) хворих групи порівняння. У інших 6 (22,2%) пацієнтів основної групи та у 11 (36,7%) хворих контрольної групи зберігалися чітко виражені здвиги ФАМ, особливо зниження ІП. У клінічному плані ці реконвалесценти характеризовалися апатичними проявами, зниженою фізичною активністю. Таким чином, зберігання патологічних змін у вигляді симптомів гіпотиреоза супроводжувалось зниженням показників ФАМ.

Під час дослідження IL-2 продукційної здатності СD4+клітин І типу у контрольній групі рівень продукції в середньому становив 12,9±1,1 ОД/акт. Середній рівень показників спонтанної продукції IL-2 лімфоцитами периферійної крові у хворих з автрансплантацією практично не відрізнявся від середнього значення у контрольній групі і складав 12,6 ± 2,8 ОД/акт (р> 0,05). Порівняльний аналіз середніх даних у хворих обох груп показав, що через 3 доби після операції динаміка продукції IL-2 лімфоцитами периферійної крові була відсутня (табл.1).

Дуже важливими були особливості продукції IL-2 у хворих у період можливої гострої реакції відторгнення автотрансплантата. Обстеження хворих через 1-1,5 місяця після автотрансплантації дозволило встановити, що наявними є істотні розходження динаміки цитокіну між хворими основної і контрольної груп. Аналіз отриманих результатів показав, що у більшості хворих основної групи відбувалося зниження продукції IL-2 в середньому на 35-50% у порівнянні з передопераційним рівнем, а у пацієнтів групи порівняння динаміка показчика була або відсутня або його рівень знижувався на 10-20%. У 52 % обстежених цей показник був у межах від 3,4 Од/акт до 7,5 Ед/акт, у 23% хворих цей показник був вище 16 Од/акт. Це дозволяє зробити висновок про те, що секреція IL-2, що продукується Тh1 і відображає функціональний стан цих клітин, значно пригнічена у більшості хворих, яким виконували автотрансплантацію. У 7 (25,9%) хворих основної групи динаміка продукції IL-2 була або несуттєвою або відрізнялася від передопераційного рівня зниженням не більш ніж на 25 % через 1-1,5 місяця після операції. Вивчення тиреоїдної активностї протягом 1,5 років показало, що у цих хворих були присутні прояви гіпотиреозу, незважаючи на те, що маса трансплантату у них становила більш ніж 2±0,12 г. У пацієнтів контрольної групи динаміка показника була або відсутньою або спостерігалося його зменшення в середньому на 10-20%.

*Таблиця 1*

Динаміка продукції IL-2 у обстежених хворих

|  |  |
| --- | --- |
| Клінічніперіоди | Продукція IL-2, Од/акт |
| Основна група (n=27) | Контрольна група (n=30) |
| До операції | 12,6 ± 2,8 | 12,9 ± 1,1 |
| 3 доби після операції | 12,8 ± 1,6 | 12,3 ± 1,4 |
| 10 діб після операції | 8,3±1,5\* | 10,5±1,8 |
| 1-1,5 місяця після операції | 6,2±1,5\*\* | 9,6±1,4 |

Примітка: \* різниця з відповідними показниками у пацієнтів

 контрольної групи достовірна, р< 0,05, \*\* – р< 0,01.

Таким чином, динамічне спостереження за продукцією IL-2 дає можливість вже у перші дні після автотрансплантації прогнозувати можливість гострої реакції відторгнення. Отримані результати дозволяють стверджувати, що не існує залежності між передопераційним рівнем продукції IL-2 і ризиком виникнення гострої реакції відторгнення автотрансплантата. Вважаємо за доцільне використання динамічного дослідження продукції IL-2 у хворих після пересадження автотканини для прогнозу зворотності гострої реакції відторгнення автотрансплантата. Послідовне зниження рівня продукції IL-2 CD4+ клітинами I типу хворих з автотрансплантацією є позитивною ознакою пригнічення реакції клітин на автотрансплантат. Збереження продукції IL-2 на рівні вихідних показників обидва зниження його менш ніж 25 % від передопераційного рівня є ознакою неефективності автотрансплантації та потреби призначення замінної гормональної терапії.

Проведені дослідження наочно доводять, що застосування комплексної інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації тканин ЩЗ та ПЩЗ дозволило запобігати розвитку ПОГТ та ПОГПТ більш ніж у половини хворих, яким була виконана тиреоїдектомія і може бути рекомендовано для використання у більшості клінік.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального наукового завдання - підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на БВЗ шляхом розробки і впровадження методу комплексної інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації тканин ЩЗ та ПЩЗ для профілактики розвитку ПОГТ і ПОГПТ під час виконання тиреоїдектомії.

1. В експерименті доведено можливість виконання комплексної інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації тканин ЩЗ і ПЩЗ, що виявлялося відсутністю ознак некрозу, атрофії та відторгнення в терміні до 6 місяців у 95% тварин.
2. В умовах експерименту встановлено, що після тиреоїдектомії у щурів розвивається стійкий гіпотиреоз, а у випадку видалення більшості паращитоподібних залоз щури гинули на 3-5 добу при наявності збільшення судомного синдрому. Функціональна активність автотрансплантатів щитоподібної залози, оцінена за вмістом у сироватці крові тиреоїдних гормонів і ТТГ, у 87,5 % випадків істотно не відрізнялася від групи інтактних тварин. У 97,5 % щурів після автотрансплантації паращитоподібних залоз не розвинулися ознаки гіпопаратиреозу.
3. Опрацьований метод автотрансплантації, який застосовано в умовах етапного морфологічного і гормонального контролю у хворих, яким виконано тиреоїдектомію показав, що стійких гіпотиреоз не розвивається, якщо маса трансплантата становить не менше ніж 2±0,12 г (р<0,05).
4. Через 6 місяців після тиреоїдектомії з комплексною автотранспланта-цією тиреоїдний статус у середньому істотно не відрізнявся від норми у 81,5% хворих, а в інших 18,5 % розвинулися явища гіпотиреозу, що вимагало призначення *l*-тироксину. При чому прояви гіпопаратиреозу у ці терміни не спостерігали. Через 1,5 року після операції збереження функціональної активності автотрансплантату ЩЗ відзначено у 51,9 % пацієнтів.
5. У хворих на багатовузловий зоб відзначали наявність вторинного імунодефіцита: зниження рівня Т-лімфоцитів в 1,3 раза (р<0,01), зменшення кількості циркуляційних CD4+ в 1,9 раза (р<0,01) при збереженні змісту клітин з фенотипом СD8+, при цьому імунорегуляторний індекс мав тенденцію до збільшення CD4/CD8 (р<0,01); пригнічення показників ФАМ, переважно зі зниженням ЭП в средньому 2,5 раза (р<0,05); значне збільшення концентрації ЦІК в крові за рахунок средньомолекулярної (в 3,1 раза; р<0,01) та дрібномолекулярної (в 2,7 раза; р<0,01) фракцій; дисімуноглобулінемія.
6. Динамічне обстеження після операційного лікування з комплексною автотрасплантацією тканин ЩЗ та ПЩЗ показало зниження або ліквідацію вторинного імунодефіцитного стану: збільшення кількості СD3+-клітин у середньому в 1,2 раза (P<0,05), нормалізацію субпопуляційного складу Т-лімфоцитів зі зростанням рівня Т-гелперів/індукторів, при цьому імунорегуляторний індекс CD4/CD8 мав тенденцію до зменшення та досягав меж норми (р<0,05); збільшення показників ФАМ, що свідчить про активацію функціонального стану макрофагальної фагоцитної системи; зниження концентрації ЦІК у крові, з нормалізацією їх молекулярного складу.
7. Аналіз продукції IL-2 лімфоцитами in vitro у хворих на БВЗ перед операційним лікуванням показав, що у 52 % обстежених виявлено зниження його продукції (в 1,7-3,8 раза; р<0,01), а у 23% пацієнтів зареєстровано збільшену продукцію цього показника (в 1,3 раза; р<0,01) у порівнянні із здоровими донорами. Відсутність динаміки зменшення або наявність тенденції до збільшення продукції IL-2 лімфоцитами через 1-1,5 місяця після автотрансплантації тканин ЩЗ і ПЩЗ відносно передопераційного рівня є негативним прогностичним критерієм щодо розвитку гострої реакції відторгнення автотрансплантата.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Афонин Д.Н. Гетеротопическая аутотрансплантация ткани щитовидной железы как метод гормональной компенсации послеоперационного гипотиреоза // Хірургія України - 2003.-№ 3(7).-С. 89-92.
2. Афонин Д.Н. Оценка тиреоидного статуса беспородных крыс методом иммуноферментного анализа // Український медичний альманах. - 2004. - Т.7, № 2. - С. 15-17.
3. Афонін Д.М. Ефективність субопераційної гетеротопічної комплексної автотрансплантації тканини щитоподібної та прищитоподібних залоз в експерименті та клініці // Трансплантологія. - 2004. - Т.7, №3 - С. 235-237.
4. Афонін Д.М. Комплексна гетеротопічна автотрансплантація тканини щитоподібної та прищитоподібних залоз як метод гормональної компенсації післяопераційного гіпотиреозу та гіпопаратиреозу // Буковинський медичний вісник. - Чернівці, 2004.-№ 3-4.-С. 330.
5. Бабенков Г.Д., Афонін Д.М., Кравченко О.В. Експериментальне обгрунтування можливості аутотрансплантації тканини щитовидної залози // Збірка наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. Київ. - 2001. - Вип. 10, кн. 4. - С. 934-937.

 Особисто здобувачем було виконано збір та обробка матеріалу, експериментальна частина та аналіз одержаних результатів.

1. Лузин В.И., Афонин Д.Н. Биомеханические параметры костей скелета при гетеротопической аутотрансплантации комплекса ткани щитовидной железы и паращитовидных желез у крыс в эксперименте // Український медичний альманах. - 2004. - Т.7, № 3. - С.61-63.

Особисто автором виконана вся робота щодо оперативних втручань експериментальної частини роботи.

1. Лузин В.И., Афонин Д.Н. Прочность костей скелета при гетеротопической аутотрансплантации комплекса ткани щитовидной железы и паращитовидных желез у крыс в эксперименте // Український медичний альманах. - 2004. - Т.7, № 5 (Додаток).-С. 61-62.

 Особисто здобувачем було виконано аналіз одержаних даних, статистична обробка результатів.

1. Пат. № 73435 України, МКВ А61В17/00 – Спосіб хірургічного лікування захворювань щитовидної залози // Бабенков Г.Д., Афонін Д.М., Потій В.В., Торба О.В. – 2004031772; Заявлено 01.03.2004; Опубл. 15.07.2005, Бюл. № 7.

 Автор запропонував новий спосіб лікування хворих на БВЗ, брав участь у розробці винаходу і його впровадженні у практику лікувальних закладів.

1. Афонін Д.М. Ефективність комплексної аутотрансплантації тканини щитоподібної та прищитоподібних залоз у корекції післяопераційного гіпотиреозу та гіпопаратиреозу // Матеріали конференції «Досягнення молодих вчених - майбутнє медицини». – Харків. - 2004. - С. 6-7.

**АНОТАЦІЯ**

Афонін Д.М. Комплексна інтраопераційна гетеротопічна автотрансплантація тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз у хірургічному лікуванні багатовузлового зоба. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.03. – хірургія. Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К.Гусака АМН України, Донецьк, 2007.

Дисертація присвячена вивченню можливості профілактики і лікування післяопераційного гіпотиреозу і гіпопаратиреозу у хворих на багатовузловий евтиреоїдний зоб після тиреоїдектомії шляхом субопераційної гетеротопічної автотрансплантації тканин щитоподібної і паращитоподібних залоз.

Матеріалом дисертаційної роботи є результати експериментального дослідження проведеного на 117 дорослих самцях безпородних білих щурів, а також результати клінічного обстеження і лікування 57 хворих на багатовузловий евтиреоїдний зоб. Шляхом комплексного вивчення морфології пересадженої тканин щитоподібної і паращитоподібних залоз, тиреоїдного статусу, рівня паратгормону і кальцію у крові щурів, а також результатів біомеханічного дослідження кісток після автотрансплантації в експерименті доведено функціональну повноцінність комплексного автотрансплантата. Ефективність комплексної інтраопераційної гетеротопічної автотрансплантації тканин щитоподібної і паращитоподібних залоз у клініці підтверджено вислідами імуноферментного дослідження рівнів тиреоїдних гормонів у крові хворих, паратгормону, кальцію, а також результатами радіоізотопного дослідження і вивчення імунної реакції на трансплантацію.

Встановлено, що комплексна інтраопераційна гетеротопічна автотрансплантація тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз в експерименті дозволяє запобігти виникненню гіпотиреозу та гіпопаратиреозу після тиреоїдектомії у 87,5% та 97,5% тварин відповідно. Під час застосування методу в клініці достатня працездатність автотрансплантата відзначена тільки у 51,9% пацієнтів. Ці хворі не використовували замінну терапію. Також виявлено деякі важливі зміни імунологічних показників після автотрансплантації.

Проведені дослідження свідчать про можливість використання запропонованого методу, що у віддаленому періоді після операції дозволяє зменшити кількість та тяжкість післяопераційного гіпотиреозу, а також гіпопаратиреозу.

**Ключові слова:** післяопераційний гіпотиреоз, післяопераційний гіпопаратиреоз, інтраопераційна гетеротопічна автотрансплантація тканин щитоподібної та паращитоподібних залоз, тиреоїдний статус.

**АННОТАЦИЯ**

Афонин Д.Н. Комплексная интраоперационная гетеротопическая аутотрансплантация тканей щитовидной и паращитовидных желез в хирургическом лечении многоузлового зоба.- Рукопись.

## Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03. – хирургия. Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака АМН Украины, Донецк, 2007.

Диссертация посвящена изучению возможности предотвращения возникновения послеоперационных гормональных расстройств, в частности гипотиреоза и гипопаратиреоза, у больных с многоузловым эутиреоидным зобом после тиреоидэктомии путём выполнения им комплексной интраоперационной гетеротопической аутотрансплантации тканей щитовидной и паращитовидных желез. В основу настоящего исследования положены результаты экспериментального исследования, проведенного на 117 взрослых самцах беспородных белых крыс, а также результаты клинического исследования и хирургического лечения 57 больных с многоузловым эутиреоидным зобом.

В эксперименте животным выполняли различные объёмы оперативного вмешательства: тиреоидэктомию, гемитиреоидэктомию и тиреоидэктомию в сочетании с комплексной аутотрансплантацией тканей щитовидной и паращитовидных желез. Методика аутотрансплантации заключалась в том, что в асептических условиях, после удаления щитовидной железы с паращитовидными железами ткани имплантировали в сформированное ложе в паратиреоидных мышцах. Изучение динамики морфологических изменений в пересаженных тканях щитовидной и паращитовидных желез на 7, 14, 28 сутки и через 6 месяцев подтвердило возможность приживления комплексного аутотрансплантата. Изучение тиреоидного статуса подопытных животных в различные сроки, уровня кальция в сыворотке крови крыс, а также результатов биомеханических исследований костей после аутотрансплантации в эксперименте доказало и возможность функционирования комплексного тканевого аутотрансплантата. При этом через 6 месяцев у крыс, которым была выполнена тиреоидэктомия в сочетании с аутотрансплантацией ткани щитовидной железы мы наблюдали уровень Т3 в 1,41 раза выше, а Т4 в1,61 раза ниже, чем у интактных животных. Уровень ТТГ у этих животных превышал аналогичный уровень в контрольной группе в 2,9 раз. Удаление паращитовидных желез у большинства подопытных животных приводило к тетании и их гибели. Уровень сывороточного кальция крыс, которые выжили после тиреоидэктомии с удалением максимально возможного числа паращитовидных желез, был на 21% ниже контроля. При этом гибели крыс от тетании, которым была выполнена комплексная тканевая аутотрансплантация не наблюдалось. Установлено, что комплексная интраоперационная гетеротопическая аутотрансплантация ткани щитовидной и паращитовидных желез в эксперименте позволяет предотвратить проявления гипотиреоза и гипопаратиреоза после тиреоидэктомии у 87,5% и 97,5% животных соответственно.

Полученные в эксперименте данные позволили апробировать методику в клинике. Проанализированы результаты хирургического лечения 57 больных с многоузловым зобом. В основную группу вошли 27 пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия в сочетании с интраоперационной гетеротопической аутотрансплантацией тканей щитовидной железы и паращитовидных желез. Группой контроля послужили 30 больных после тиреоэктомии. Тиреоидэктомия выполнялась в тех случаях, когда технически невозможно было оставить культю щитовидной железы, например, при массивном узлообразовании, поражающем более 90% паренхимы, а также при подозрении на малигнизацию.

Алгоритм обследования больных включал общеклинические анализы крови и мочи, УЗИ щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия узловых образований ЩЖ под контролем УЗИ, изучение уровней тиреоидных гормонов и иммунологических показателей в динамике, исследование уровня сывороточного кальция и паратгормона, а также цитологичекое и патогистологическое исследования тканей. Четырём пациентам основной группы через 6 месяцев после операции проводили изучение йоднакопительной функции аутотрансплантата ткани щитовидной железы.

При применении метода в клинике достаточную работоспособность аутотрансплантата ткани щитовидной железы через 1-1,5 года после операции наблюдали у 14 (51,9 %) пациентов. У 13(48,1%) больных в этот период отмечалась клиника гипотиреоза. При детальном анализе установлено, что 6 (22,2%) из этих пациентов были больные, масса трансплантата у которых была 1,6±0,23 г, у 7(25,9%) других отмечены важные изменения иммунологических показателей после аутотрансплантации, котрые свидетельствовали о продолжающейся воспалительной реакции и угнетении функции аутотрансплантата. Эти данные могут быть использованы в качестве прогностических критериев возможного развития реакции отторжения аутотрасплантата. Этим больным назначалась заместительная гормональная терапия *l*-тироксином. Послеоперационного гипопаратиреоза в отдалённом периоде у больных основной группы мы не наблюдали.

Проведенные исследования доказывают, что разработанная методика комплексной интраоперационной гетеротопической аутотрансплантации тканей щитовидной и паращитовидных желез в отдалённом периоде после тиреоидэктомии позволяет уменьшить частоту развития и тяжесть послеоперационных гормональных расстройств более чем у половины пациентов.

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

**SUMMARY**

Afonin D.N. Complex intraoperative heterotopic autotransplantation of thyroid and parathyroid tissues in surgical treatment of multinodular goiter. The manuscript.

The dissertation on competition of scientific degree of candidate of medical sciences behind a specialty 14.01.03 – surgery. Institute of urgent ant reconstructive surgery named by V.K.Gusak. Academy of medical sciences of Ukraine, Donetsk, 2007.

The dissertation is dedicated to studying the possibilities of prophylaxis and treatment of the postoperative hypothyroidism and hypoparathyroidism in the patients with two-sided multinodular goiter after operation for thyreoectomy by means of heterotopic autotransplantation of thyroid and parathyroid tissues.

As a study material we used 117 adult male non-linear rats and the results of clinical observation of 57 patients in the patients with two-sided multinodular euthyroid goiter. A complex study of the morphological properties of the grafted thyroid and parathyroid tissues, serum calcium, and also biomechanical tests after performed grafting we proved functional sufficiency of the complex autografts. Efficacy of postoperative autografting for clinic was also proved by immune tests of serum thyroid and parathyroid hormones levels, thyroid status tracking, blood calcium level measurements and also by radio isotopic assays and immune reactions for grafting.

In this study we demonstrated that intraoperative heterotopic autotransplantation of thyroid and parathyroid tissues allow compensation of hypothyroidism hypoparathyroidism manifestations that develop after thyreoectomy. The analogous results were obtained after clinical application of the method. Here we also noted functional sufficiency of a new endogenic thyroid and PTH source that allows avoiding HRT. Immunity showings after operation were also noted as having positive changes.

The study gives the evidence that the proposed method is effective and allows to reduce the frequency and severity of hypothyroidism and hypoparathyroidism in the late postoperative period.

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

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