

В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, В.А. Горанов, А.В. Романович
**Первый клинический опыт хирургического лечения
щитовидно-паращитовидной недостаточности**

Белорусский государственный медицинский университет

Разработан хирургический способ лечения гипотиреоза и гипопаратиреоза, заключающийся в имплантации щитовидно-паращитовидного ксенотрансплантата, размещенного в микропористом полиамидном биоконтейнере, в глубокую бедренную артерию.

Ключевые слова: гипотиреоз, гипопаратиреоз, ксенотрансплантация.

Введение

История изучения щитовидной и паращитовидной желез в норме и при целом ряде патологических состояний насчитывает не одно столетие. В то же время, распространенность заболеваний щитовидной и паращитовидной желез в популяции разных стран и континентов не имеет тенденции к снижению [1]. Следует отметить, что на фоне всей тиреоидной патологии гипотиреоз по частоте и социальной значимости занимает далеко не последнее место. Пик заболеваемости гипотиреозом приходится на наиболее трудоспособный возраст, а наиболее частая причина его возникновения – аутоиммунный тиреоидит и радикальные операции на щитовидной железе [2]. Несмотря на то, что принципы консервативной заместительной терапии гипотиреоза детально разработаны, до настоящего времени существуют непреодолимые трудности, связанные с возможными осложнениями длительного приема левотироксина, развитием гормонорезистентности, а порой и невозможностью достичь полной компенсации заболевания – эутиреоза [3]. Еще более серьезную проблему представляет лечение гипопаратиреоза, который может осложнять послеоперационный период не менее чем у 20-40% пациентов, перенесших радикальные операции на щитовидной железе [4]. Следует отметить, что в последние годы появилось большое количество пациентов, страдающих одновременно послеоперационным гипотиреозом и гипопаратиреозом. Анализ данных литературы последних лет показал, что обоснованной и эффективной альтернативой консервативным мероприятиям может служить хирургическое лечение гипотиреоза и гипопаратиреоза посредством трансплантации не целых эндокринных органов, а их тканей и клеток [5, 6]. Положительные результаты собственных экспериментальных исследований [7], касающиеся получения функционально-активного трансплантата, а также разработки способа его имплантации в организм реципиента, послужили основанием для внедрения нового метода лечения щитовидно-паращитовидной недостаточности в клиническую практику.

Материал и методы

В клинике были оперированы 3 женщины, страдающие послеоперационным гипотиреозом более 10 лет, у 2 больных послеоперационный период осложнился

развитием перманентного гипопаратиреоза. Несмотря на адекватный объем экзогенной медикаментозной терапии, имели место клинические симптомы, характерные для щитовидно-паращитовидной недостаточности (таблица 1). Изучив лабораторные показатели до операции, у 2 пациенток была отмечена гипокальциемия, у 1 больной некомпенсированный гипотиреоз (таблица 2). Результаты ультрасонографии и скинтиграфии ложа щитовидной железы и ретростернального пространства указали на отсутствие резидуальной или эктопической тиреоидной ткани.

Таблица 1 – Клиническая характеристика реципиентов

Пациент, пол	Возраст, лет	Заболевание	Операция	Ре-операция	Длительность гипотиреоза, лет	Послеоперационные осложнения	Симптомы	Лечение
1 Женский	59	многоузловой зоб	тотальная т/э	нет	10	парез п. гессигена	общая слабость головная боль сонливость отеки	L-T ₄ 100 мкг
2 Женский	55	болезнь Грейвса	тотальная тэ	нет	14	парез п. гессигена гипопаратиреоз	общая слабость головная боль сонливость отеки судороги	L-T ₄ 225 мкг Ca-D3 AT-10
3 Женский	69	многоузловой зоб	субтотальная т/э	да	23	гипопаратиреоз	общая слабость головная боль сонливость отеки судороги	L-T ₄ 175 мкг Ca-D3 AT-10

Тэ, тиреоидэктомия; L-T₄, левотироксин

Таблица 2 – Лабораторные показатели реципиентов до трансплантации

Пациент	[†] TSH, μ IU/L	[‡] FT4, пмоль/л	[*] FT3, пмоль/л	Ca ⁺⁺ , ммоль/л
1.	0.5	18.4	2.6	2.2
2.	3.44	14.2	2.5	1.166
3.	23.0	9.55	2.1	1.081

[†]TSH, тиреотропный гормон; [‡]FT4, свободный тироксин; ^{*}FT3, свободный трийодтиронин

Культуру тироцитов и паратироцитов для пересадки получали от плодов кроликов третьего триместра беременности по методике В.Н.Блюмкина и соавт. (1986) в собственной модификации [8, 9]. Перед трансплантацией суспензию эндокринных клеток помещали в μ синтетическую микропористую капсулу размером 5×30 мм с диаметром пор 1-2. Объем и характер оперативного вмешательства у всех больных был одинаковым – инкапсулированный клеточный трансплантат имплантировали в просвет глубокой бедренной артерии правой нижней конечности. В послеоперационном периоде иммуносупрессия не применялась, осложнений оперативного вмешательства отмечено не было.

Результаты

Период посттрансплантационного наблюдения составил 6, 12 и 34 месяца. Потребность в заместительной терапии левотироксином на фоне нормальных показателей тиреогормонов в среднем уменьшилась вдвое. Следует отметить, что наступила длительная нормокальциемия и купировался судорожный синдром у пациенток с гипопаратиреозом (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика реципиентов в посттрансплантационном периоде

Пациент	Период наблюдения (месяцев)	Гормоно-потребность	TSH, μ IU/L	FT4, пмоль/л	FT3, пмоль/л	Ca ⁺⁺ , ммоль/л
1.	6	25 мкг (– 80%)	11.83	16.0	3.2	2.2
2.	34	125 мкг (– 55.5%)	0.5	21.7	1.5	2.2
3.	12	100 мкг (– 42.9%)	13.8	16.0	2.9	2.27

Ультразвуковое ангиосканирование артерий в области вмешательства через 1 месяц и через 12 месяцев после операции выявило фиксированный трансплантат в просвете глубокой бедренной артерии, признаков тромбоза и сужения артерии отмечено не было (рисунок 1). Радиоизотопное исследование, выполненное через 6 месяцев после операции, выявило изолированную область накопления изотопа трансплантатом (рисунок 2).

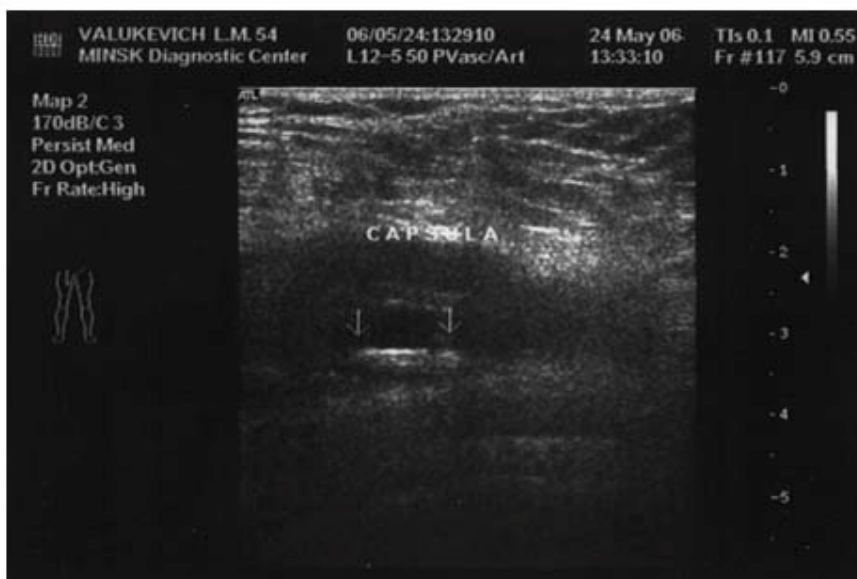


Рисунок 1 – Ультразвуковая картина трансплантата через 12 месяцев после операции

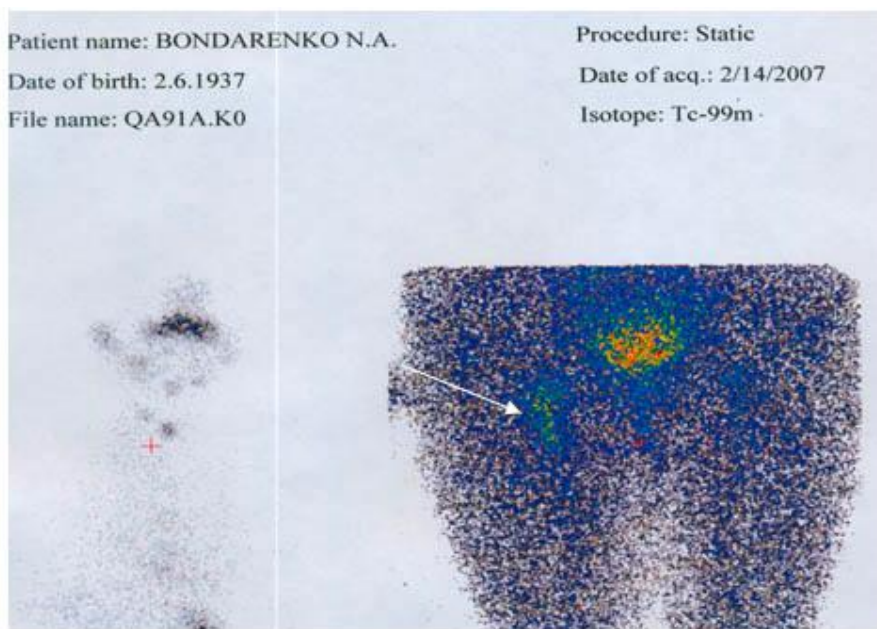


Рисунок 2 – Радиоизотопное сканирование ложа щитовидной железы и трансплантата через 6 месяцев после операции

Обсуждение

По мнению большинства исследователей, расширение объема операции при той или иной тиреоидной патологии оказывает значительное влияние на возникновение послеоперационного перманентного гипопаратиреоза, частота которого колеблется в широких пределах – от 1.7% до 68% [4]. Снижение уровня кальция в крови у больных, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы, нередко обусловлено повреждением или удалением паращитовидных желез в ходе хирургического вмешательства, а также кровоизлиянием в них, развитием фиброзных процессов в послеоперационном периоде [10].

Заместительная медикаментозная терапия гипотиреоза и, в особенности, гипопаратиреоза зачастую не приносит положительного клинико-лабораторного эффекта, а по данным ряда авторов, длительный прием препаратов кальция и аналогов витамина D может приводить к возникновению гиперкальциурии (при нормальном сывороточном уровне кальция) с развитием нефролитиаза, нефрокальциноза и почечной недостаточности [11, 12]. Пероральный прием паратормона также имеет ряд недостатков в связи со сравнительно коротким периодом его полужизни в плазме крови, быстрым разрушением в желудочно-кишечном тракте и низкой биодоступностью вследствие большой молекулярной массы и высокой гидрофильности [13]. Попытки создания депо кальция в организме пациента путем пересадки костного аллотрансплантата с целью пролонгированной коррекции нормокальциемии не увенчались успехом вследствие достаточно быстрой резорбции костной ткани и возникновением клинических симптомов гипопаратиреоза [14]. В настоящее время наиболее перспективным и обоснованным считается трансплантационный метод лечения гипопаратиреоза и других видов эндокринной недостаточности, что подтверждается многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов [6, 15, 16]. По нашим данным, у больных, перенесших операции на щитовидной железе, зачастую имеет место полиэндокринная недостаточность (гипопаратиреоз, гипотиреоз, сахарный диабет, гипофункция яичников), что открывает широкие возможности для применения трансплантационных методов лечения в клинике. В то же время паратиреоидная, а также комбинированная пересадка разнородных эндокринных тканей у больных с полиэндокринной недостаточностью пока не получила своего развития в Республике Беларусь и мировой практике.

Заключение

Таким образом, наш небольшой клинический опыт, касающийся трансплантационного лечения послеоперационного гипотиреоза и гипопаратиреоза, позволил сделать следующие предварительные выводы:

1. Использование в клинике ксеногенной эндокринной ткани позволяет решить проблему дефицита аллогенного донорского материала и не требует применения иммуносупрессивной терапии, открывает новые возможности использования свободной трансплантации культуры тироцитов в лечении больных с тяжелыми формами тиреоидной недостаточности, является эффективной и долговременной альтернативой заместительной медикаментозной терапии.
2. Полученный нами положительный клинический эффект в отношении

компенсации гипопаратиреоза требует проведения дальнейших углубленных исследований в этом направлении, поскольку существует большое количество больных, страдающих одновременно щитовидно-паращитовидной недостаточностью, резистентной к заместительной медикаментозной терапии.

Литература

1. Helfand, M. Clinical guideline. Screening for thyroid disease: an update / Helfand M., Redfern C.C. // *Ann. Intern. Med.* 1998. Vol. 129, № 6. P. 144–58.
2. Hollowell, J. G. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87 (2). P. 489–499.
3. Refetoff, S. Syndrome to thyroid hormone resistance / S. Refetoff // *Am. J. Physiol.* 1982. Vol. 243. P. 88–89.
4. Wilson, R. B. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: a prospective study / R. B. Wilson, C. Erskine, P. J. Crowe // *World J. Surg.* 2000. V. 24. P. 722–726.
5. Поташов, Л. В. Перспективы трансплантации клеточных культур для коррекции некоторых эндокринных заболеваний / Л. В. Поташов // *Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости.* 1999. № 1. С. 22–24.
6. Cell Culture Preparation of Human Parathyroid Cells for Allograft Transplantation Without Immunosuppression / B. Wozniwicz [et al.] // *Transp. Proc.* 1996. Vol. 28, № 2. P. 3542–3544.
7. Tretyak, S. I. Long-term preservation of vitality of the xenogenic thyrocytes in the recipient after their transplantation into the blood stream / S. I. Tretyak [et al.] // *Advances in Medical Sciences.* 2008. № 53 (1). P. 76–79.
8. Флотирующие культуры, полученные из щитовидной железы плодов человека и животных / В. Н. Блюмкин [и др.] ; под ред. В. И. Шумакова // *Трансплантация и искусственные органы: тр. М., 1986. С. 92–94.*
9. Горанов, В. А. Получение культуры тиреоцитов из фетальной щитовидной железы кроликов *in vitro* для ксенотрансплантации / В. А. Горанов [и др.] // *Бел. мед. журн.* 2004. № 4. С. 44–46.
10. Зографски, С. Эндокринная хирургия / С. Зографски. София: Медицина и физкультура, 1977. 525 с.
11. Ireland, A. W. The crystalline lens in chronic surgical hypoparathyroidism / A. W. Ireland [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 1968. Vol. 122. P. 408–411.
12. Schafer, M. Calcinosis of the basal ganglia and hypoparathyroidism / M. Schafer, A. Ferbert // *Nervenarzt.* 1998. V. 69. P. 873–878.
13. Anthony, T. Development of a parathyroid hormone-controlled release system as a potential surgical treatment for hypoparathyroidism / T. Anthony, P. Fong, A. Goyal // *Journal of Pediatric Surgery.* 2005. V. 40. P. 81–85.
14. Генык, С. Н. Трансплантация околощитовидных желез в эксперименте и клинике: обзор литературы / С. Н. Генык, В. С. Шевчук // *Хирургия.* 1986. № 7. С. 147–151.

15. Трансплантология: рук. для врачей / под общ. ред. В. И. Шумакова. М.: Медицина, 1995. 575 с.

16. Parathyroid-Thyroid Transplantation Without Flushing or Perfusion / С. Yuxin [et al.] // Transpl. Proc. 1998. № 30. P. 2931–2932.