

С.М. Черенько, О.С. Ларін, А.В. Підаєв, О.А. Товкай, Р.М. Січінава

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ АВТОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ ПООПЕРАЦІЙНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Сучасна концепція хірургічного лікування більшості захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) передбачає виконання тотальної тиреоїдектомії, що безумовно викликає поопераційний гіпотиреоз. Це стосується як злоякісних, так і доброякісних форм тиреоїдної патології, за виключенням односторонніх доброякісних вузлів ЩЗ. Якщо операція в комплексі інших лікувальних заходів з приводу тиреоїдного раку або хвороби Грейвса (дифузного токсичного зоба) апіорі вимагає цілковитої абляції тиреоїдної паренхіми та відсутності епітелію ЩЗ для полегшення контролю вилікування (моніторинг тиреоглобуліну крові) або припинення антигенної стимуляції (для регресії титру антитіл до рецептора тиреотропіну за хвороби Грейвса), то у випадку багатовузлового зоба існує можливість залишення частини тиреоїдної паренхіми або ортотопічно, або в іншій добре васкуляризованій ділянці тіла. Останній варіант є доцільнішим, оскільки ризик рецидиву вузлуотворення в куксі залози може вимагати повторної операції, яка загрожує ускладненнями внаслідок рубців у зоні втручання. Крім того, нерідкою знахідкою під час гістологічного дослідження видаленої частково ЩЗ із вузлами стає тиреоїдний рак, що робить неадекватним первинне хірургічне лікування (вимагає остаточного видалення) та перешкоджає проведенню абляції радіоактивним йодом і моніторингу стану вилікування за рівнем тиреоглобуліну у крові. Різними авторами було запропоновано у разі операцій з приводу доброякісних новоутворень ЩЗ виконувати інтраопераційну вільну автотрансплантацію функціонально спроможної тиреоїдної тканини [1-4] або алотрансплантацію кріоконсервованої (за -196°C) тканини ЩЗ у віддалений поопераційний період (трансплантат отримувався з кріобіологічного банку). Обидва підходи мали суттєві вади: у першому

варіанті неможливо було виключити наявність осередків прихованого раку в препараті видаленої ЩЗ, а у другому суттєво знижувалася регенераторна властивість тиреоїдної паренхіми як за рахунок низькотемпературного пошкодження та тривалого зберігання, так і внаслідок імунної реакції організму на чужорідні антигени в умовах відсутньої імуносупресорної медикаментозної підтримки.

Нами було запропоновано оригінальний метод [5] короткотермінової кріоконсервації у помірно низьких температурних режимах протягом 4-8 діб після тиреоїдектомії з метою виконання вільної автотрансплантації практично здорової подрібненої тиреоїдної паренхіми, що викраювалася з макропрепарату багатовузлового зоба субопераційно та зберігалася до моменту отримання остаточного гістологічного діагнозу (для виключення випадків прихованого раку ЩЗ, а також масивного автоімунного лімфоцитарного ураження залозистої тканини). Трансплантація здійснювалася у м'язи передньої черевної стінки. Попередні дослідження показали високу ефективність профілактики поопераційного гіпотиреозу в терміни до 12-18 місяців [6]. Через рік по операції повної компенсації поопераційного гіпотиреозу було досягнуто у 54% пацієнтів, часткової – у 37%, які перебували на замісній терапії тироксином у невеликій дозі (30-50% від розрахункової фізіологічної). Водночас клінічні спостереження протягом тривалішого терміну мають суперечливі результати та вимагають ретельного дослідження.

Мета роботи – оцінити довгострокові віддалені функціональні результати вільної гетеротопічної автотрансплантації тиреоїдної тканини, проведеної у ранній поопераційний період у хворих на багатовузловий зоб після короткого терміну низькотемпературного зберігання.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для клініко-лабораторного обстеження в терміни від 5 до 8 років було залучено 46 пацієнтів із числа 57, яким було виконано вільну автотрансплантацію тиреоїдної криоконсервованої паренхіми в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України протягом 2005-2008 рр. Спостереження решти пацієнтів було припинено з різних причин. Було проаналізовано такі параметри, як вихідний функціональний тиреоїдний стан, стан гіпофізарно-тиреоїдних взаємин через 12-18, 36-48 і 60-72 місяці, маса трансплантованої тканини, термін її низькотемпературного зберігання, вираженість морфологічних автоімунних змін у видаленій паренхімі, динаміка концентрації анти-тиреоїдних автоантитіл (АТ-ТПО та АТ-ТГ), а також застосування замісної терапії синтетичними тиреоїдними гормонами.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Виконано 57 автотрансплантацій у пацієнтів, які зазнали тотальної (субтотальної) тиреоїдектомії з приводу багатовузлового зоба. Вік пацієнтів складав від 23 до 67 років (41 ± 7 років), жінок було 54, чоловіків – 3. В усіх пацієнтів було виключено рак ЩЗ на підставі ретельного патогістологічного дослідження. До дослідження не увійшли хворі, які перебували у стані легкого гіпотиреозу перед операцією, а також пацієнти з вираженими ознаками супутнього хронічного лімфоцитарного автоімунного тиреоїдиту в тканині видаленої ЩЗ.

В усіх хворих мав місце клінічний і лабораторний гіпотиреоз протягом 1-3 місяців по операції. Такий стан підтверджується підвищенням рівня тиреотропного гормону до $13,4 \pm 3,2$ мМОд/мл і зниженням рівня вільного тироксину до $5,2 \pm 1,8$ пмоль/л. Але через 3-5 місяців по операції у більшості хворих тяжкість гіпотиреозу зменшувалась до субклінічного (легкий гіпотиреоз), пацієнти суб'єктивно відзначали поліпшення загального стану, реєструвалася нормалізація рівня FT_4 до $12,8 \pm 2,4$ пмоль/л, але вміст ТТГ залишався підвищеним ($8,2 \pm 1,2$ мМОд/мл). Цілковиту компенсацію гіпотиреозу без приймання екзогенного тироксину ми спостерігали у 31 хворого (54,4%). Але частина пацієнтів (21 особа – 36,8%) вимушені були приймати помірні дози L-тироксину (50-75 мкг/добу), що становить менше від 0,6-0,8 мкг/кг/добу, за наявності клінічної та лабора-

торної гормональної компенсації (рівень ТТГ $2,7 \pm 1,4$ мМОд/мл). Для 5 хворих довелось повернутися до повної замісної добової дози левотироксину (1,5-1,6 мкг/кг/добу) через прогресування симптомів гіпотиреозу. З огляду на загальний стан, результати лабораторних досліджень (ТТГ, FT_4), супутню патологію всім цим хворим, що становить 8,8%, було призначено замісну терапію левотироксином натрію з комбінацією препаратів калію йодиду 100 мкг/добу. Динаміка гормонального статусу спостерігалась на першому етапі протягом 24-36 місяців (рис. 1).

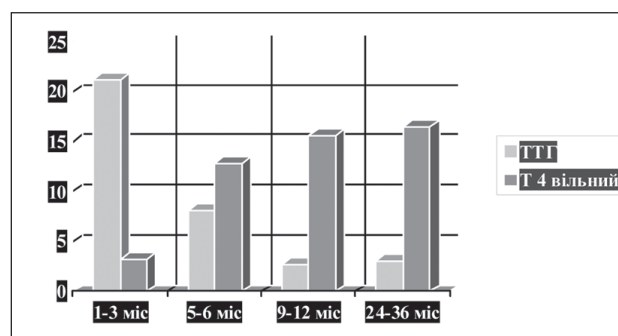


Рис. 1. Динаміка вмісту тиреоїдних гормонів протягом перших 36 міс. після автотрансплантації тиреоїдної тканини.

Слід відзначити, що на етапі передопераційного обстеження всім хворим на двобічний багатовузловий зоб визначали рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну (АТ-ТПО та АТ-ТГ), який не перевищував нормальних показників ($17,8 \pm 2,6$ і $24,6 \pm 3,4$ МОд/мл відповідно). У поопераційний період у більшості пацієнтів титр антитіл також не перевищував референтних значень.

2009-2013 роками нами обстежено 46 (81%) пацієнтів, яким виконувалась автотрансплантація тиреоїдної тканини у ранній період по операції з приводу двобічного багатовузлового зоба. Загалом абсолютна та відносна кількість пацієнтів, які залишались вільними від вживання замісної дози левотироксину, поступово зменшувалась протягом періоду спостереження. Так, через 4-5 років після хірургічного втручання кількість пацієнтів, які обходились без приймання екзогенного гормону щитоподібної залози, зменшилася до 6 (13%). Кількість хворих, які отримували часткову замісну терапію, збільшилася до 31 (67,4%). Також збільшилася до 9 (19,6%) кількість хворих, яким було призначено повну замісну терапію левотироксином виходячи з фізіологічних потреб організму.

Ми детально проаналізували групу пацієнтів, які залишилися в еутиреоїдному стані без вживання тироксину. Відзначено, що без замісної терапії залишилися пацієнти, яким було виконано не повну тиреоїдектомію, а гемітиреоїдектомію та субтотальну резекцію протилежної частки щитоподібної залози. У цій групі пацієнтів було виконано автотрансплантацію фрагментів здорової паренхіми щитоподібної залози на 3-4-ту добу поопераційного періоду. Маса автотрансплантата була не меншою від 5-6 г (у середньому $6,2 \pm 0,5$ г), а приблизний об'єм тиреоїдного залишку – 3-5 мл. Вік усіх цих пацієнтів був меншим від 45 років. Також ми порівняли титр антитиреоїдних антитіл напередодні хірургічного втручання та у віддалений поопераційний період. Вихідний титр антитіл у пацієнтів даної групи був низьким (у середньому $3,4 \pm 0,3$ МОд/мл), що свідчить про практичну відсутність хронічних аутоімунних процесів у паренхімі незміненої тканини щитоподібної залози та мінімальну імунну відповідь організму на антигени, що вивільнились із тиреоцитів (як тиреоїдного залишку, так і автотрансплантата).

Група пацієнтів, що перейшла на повну замісну терапію гормонами щитоподібної залози, збільшилась майже вдвічі – 9 осіб (20%). Слід відзначити, що всім пацієнтам було виконано тотальну тиреоїдектомію. Маса автотрансплантата була вірогідно меншою, не перевищувала 4 г ($3,4 \pm 0,4$ г). У 5 з 9 пацієнтів пересадку було зроблено лише після 6-8 діб зберігання паренхіми ЩЗ за низької температури, тоді як у першій групі термін консервації не перевищував 4 діб. Тож після автотрансплантації у силу фізіологічних та імунних процесів маса автотрансплантата зменшилася ще на 20-30%. Вік пацієнтів цієї групи перевищував 50 років. В усіх випадках відзначалося поступове збільшення титру антитиреоїдних антитіл відносно передопераційних показників (подекуди понад межу референтних значень), що свідчить про посилення аутоімунних реакцій у відповідь на операційну травму та імовірне руйнування трансплантованої тиреоїдної паренхіми внаслідок недостатньої васкуляризації або кріогенного впливу.

Третю, найчисленнішу, групу склали пацієнти після тиреоїдектомії та автотрансплантації тиреоїдної паренхіми у ранній поопераційний період. Усі пацієнти групи приймають невеликі дози левотироксину (50-75 мкг/добу), що ста-

новить менше від 0,6-0,8 мкг/кг/добу, та компенсовані клінічно й лабораторно. Маса автотрансплантата становила близько 4-6 г (у середньому $5,1 \pm 0,5$ г), а рівень АТ-ТПО та АТ-ТГ у поопераційний період не виходив за межі референтних значень. Вік пацієнтів коливався від 23 до 67 років (у середньому $53,1 \pm 7,4$ р.).

Динаміку співвідношення кількості пацієнтів у трьох наведених вище групах тиреоїдного гомеостазу протягом періоду спостереження наведено на рис. 2.

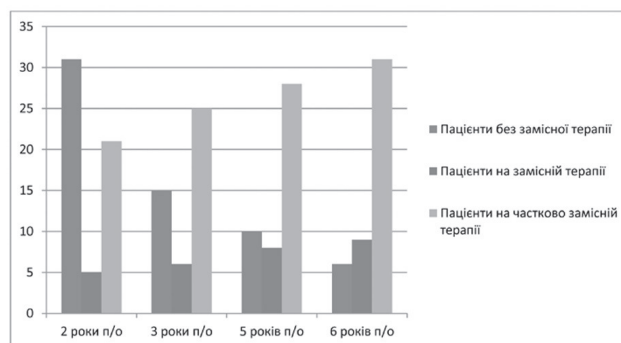


Рис. 2. Динаміка розподілу пацієнтів за станом корекції гіпотиреозу тиреоїдним автотрансплантатом залежно від терміну спостереження по операції.

Отже, можна констатувати, що в осіб, прооперованих в обсязі тиреоїдектомії, у віддалений поопераційний період клінічний і лабораторний ефект компенсації гіпотиреозу за рахунок функціонування трансплантата після автотрансплантації тиреоїдної паренхіми значною мірою залежить від маси автотрансплантата, вираженості імунної антитиреоїдної відповіді та віку пацієнта. Найліпший результат отримано для відносно молодих пацієнтів (віком до 45 років) із масою пересадженої тиреоїдної тканини понад 5-6 г і низькими рівнями АТ-ТПО та АТ-ТГ, що не збільшуються в динаміці. За таких умов метод суттєво поліпшує самопочуття та працездатність хворих у віддалений поопераційний період, зменшуючи потребу в синтетичних тиреоїдних гормонах.

ВИСНОВКИ

1. Автотрансплантація здорової тканини щитоподібної залози після короткотермінового зберігання в умовах помірно низьких температур є потенційно ефективним методом запобігання розвитку тяжкого гіпотиреозу.

2. Для підвищення тривалого ефекту необхідно виконувати трансплантацію лише у па-

цієнтів із низьким рівнем антитиреоїдних аутоімунних реакцій, переважно у віці до 45 років із коротким терміном зберігання тканини ЩЗ і достатньою масою трансплантата (понад 6 г).

3. Важливим елементом профілактики агресивних аутоімунних антитиреоїдних реакцій може бути атравматичний характер операції на щитоподібній залозі (без стискання, роздавлювання затискачами) та добра васкуляризація місця розташування трансплантата.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лукавецький О.В. Аутоотрансплантація тканини щитоподібної залози у хворих на полінодозний зоб та аутоімунний тиреоїдит // Львівський медичний часопис. – 1999. – Т. 5, №2. – С. 42-45.
2. Хирургическая эндокринология: Руководство / Под ред. Калинина А.П. – СПб.: Питер, 2004. – 960 с.
3. Черенько С.М., Ларін О.С., Шептуха А.І. та ін. Субопераційна аутоотрансплантація фрагментів щитоподібної та парашитоподібних залоз у хворих, що підлягають тотальній тиреоїдектомії // Трансплантологія. – 2000. – Т. 1, №1. – С. 164-166.
4. Шевердин Ю.П., Цариковская Н.Г., Ткач Ф.С. и др. Аутоимплантация ткани щитовидной железы с целью профилактики послеоперационного гипотиреоза // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1997. – Т. 118, №5. – С. 8-12.
5. Товкай О.А., Черенько С.М., Доготар В.Б. Спосіб лікування післяопераційного гіпотиреозу // Деклараційний патент на винахід. № 70203 А UA A61B17/00. опубл. 15.09.2004. – Бюл. № 9.
6. Товкай А.А., Черенько С.М., Ларин А.С. Целесообразность аутоотрансплантации 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.

РЕФЕРАТ

Отдаленные результаты применения аутоотрансплантации ткани щитовидной железы с целью предупреждения послеоперационного гипотиреоза

С.М. Черенько, А.С. Ларин, А.В. Пίδαев, А.А. Товкай, Р.М. Сичинава

В работе проведен анализ отдаленных результатов наблюдения 46 из 57 пациентов, перенесших тотальную/субтотальную тиреоидэктомию по поводу многоузлового зоба с аутоотрансплантацией здоровой ткани щитовидной железы в мышцы брюшной стенки спустя 3-7 дней после криоконсервации. Доля эутиреоидных пациентов, свободных от заместительной терапии тироксином, с течением времени сократилась с 54% до 13%, а с частичной заместительной терапией – увеличилась с 37% до 67%. Неэффективной аутоотрансплантация оказалась для 9% в первый год после операции и 20% – через 5-7 лет.

Ключевые слова: аутоотрансплантация ткани щитовидной железы, послеоперационный гипотиреоз.

SUMMARY

Long-term follow up results of thyroid tissue autotransplantation as a means to prevent postoperative hypothyroidism

S. Cherenko, O. Larin, A. Pidaev, O. Tovkay, R. Sichinava

The paper analyzed the data of long follow-up results of 46 from total group of 57 patients to whom autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue to the anterior abdominal muscle since 3-7 days after thyroidectomy. The share of patients to whom replacement thyroxine therapy was unnecessary shortened from 54 % to 13 %. Partly dependent on thyroxine therapy patients comprised 67 % (from 37 % at the beginning of observation). Low efficacy of autotransplantation was observed for 9 % during the 1-st year and 20 % after 5-7 years of operation.

Key words: thyroid tissue autotransplantation, postoperative hypothyroidism.

Дата надходження до редакції 12.08.2013 р.