

С.М. Черенько, О.С. Ларін, Р.М. Січинава, В.Г. Хоперія, Б.Д. Черпак

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПООПЕРАЦІЙНОГО ГІПОПАРАТИРЕОЗУ У ТИРЕОЇДНІЙ ХІРУРГІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ НОВОГО МЕТОДУ АВТОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПРИЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

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

ВСТУП

Проблема специфічних ускладнень у тиреоїдній хірургії стоїть дуже гостро як в Україні, так і у світі. Це пов'язано з великою абсолютною кількістю операцій на щитоподібній залозі (в Україні – 11-12 тисяч операцій на рік) і невпинною тенденцією до зростання частоти захворювань, які вимагають втручань на щитоподібній залозі (так, рак щитоподібної залози посідає перше місце серед солідних раків людини за темпами щорічного приросту, а автоімунний тиреотоксикоз дедалі частіше розцінюється як хірургічна проблема через ліпше розуміння патогенезу хвороби). Серед основних специфічних ускладнень у тиреоїдній хірургії (пошкодження гортанних нервів із наступним парезом гортані та гіпопаратиреоз із гіпокальціємічним синдромом) саме поопераційне зниження секреції паратгормону є найчастішим різновидом небажаних наслідків операцій, що трапляється у 20-60% пацієнтів і викликає суттєве погіршення якості та тривалості їх життя. На щастя, лише на 1-5% пацієнтів очікуватиме постійний гіпопаратиреоз із поганою компенсацією синдрому гіпокальціємії [1, 2, 4], проте у масштабах країни це становить серйозну медико-соціальну проблему через накопичення таких хворих у суспільстві та складність і високу вартість медикаментозних методів лікування. Таке лікування носить характер довічної підтримуючої терапії або препаратами вітаміну D і кальцію, або рекомбінантним паратгормоном [1, 5]. Останній показав себе високоефективним методом патогенетичного лікування, але його висока вартість і необхідність кількаразового парентерального введення суттєво знижують можливість широкого клінічного застосування навіть у розвинутих країнах (до того ж, в Україні він ще не зареєстрований).

Методи органної трупної алотрансплантації прищитоподібних залоз на судинних ніжках або вільної пересадки шматочків паратиреоїдної паренхіми не набули розповсюдження через дрібний калібр живлячих судин, швидке автоімунне

руйнування трансплантатів і необхідність застосування постійних режимів імуносупресії.

Анатомічне розташування впритул до щитоподібної залози та кінцеве кровопостачання прищитоподібних залоз робить їх вкрай вразливими до хірургічних дій на шиї та щитоподібній залозі, надто під час цілковитого видалення органа (тиреоїдектомії) та систематичного вирізання лімфатичних вузлів центральної ділянки шиї, чого вимагає онкологічний протокол лікування тиреоїдного раку. Найбільш слушним методом профілактики поопераційного гіпопаратиреозу визнано прецизійний характер хірургічних маніпуляцій із ретельним дотриманням тактико-технічних вимог до оператора: вчасно ідентифікуй прищитоподібні залози, делікатно мобілізуй, збережи їх кровопостачання. Водночас малі розміри прищитоподібних залоз та їх судин, труднощі ідентифікації, анатомічні та ембріологічні особливості локалізації цих органів, системна гіперкоагуляція часто роблять неможливим їх збереження цілісними структурно та без ішемії [1, 4, 5].

Ще на початку ХХ сторіччя F. Lahey було запропоновано метод автотрансплантації прищитоподібних залоз (залози) під час тиреоїдних операцій, коли прищитоподібні залози неможливо відокремити від щитоподібної без порушення кровопостачання, або коли їх було випадково чи свідомо відсічено від живлячих судин [3]. Метод полягає у подрібненні прищитоподібної залози на маленькі (1×1×0,5 мм) шматочки з негайним наступним вільним підсаженням їх до м'язових кишеньок у ділянці шиї (претиреоїдні м'язи, груднино-ключице-сосцеподібний м'яз) [1, 3]. Найчастіше це стосується нижніх прищитоподібних залоз, які можуть розташовуватись у паратрахеальній клітковині або тимусі та видаляються під час центральної лімфатичної дисекції шиї. Ефективність такої вільної автотрансплантації прищитоподібних залоз різниться за даними окремих авторів від високої [2, 8] до вкрай низької, що навіть вимусило багатьох дослідників

наголошувати, що ліпше залишати ішемізовані прищитоподібні залози *in situ*, ніж видаляти та пересаджувати [6].

Низка дослідників пропонували різні методи підвищення ефективності вільної інтраопераційної автотрансплантації прищитоподібних залоз, наприклад, подрібнення їх паренхіми ножицями у скляній пробірці та ін'єкцію такої маси, розбавленої фізіологічним розчином, шприцом у товщу м'язів шиї [9]. Інші пропонують попередню спробу «реанімувати» ішемізовані залози ін'єкцією 2% розчину лідокаїну перед тим, як вирішувати питання про видалення та автотрансплантацію однієї або кількох залоз [7]. Для визначення необхідності трансплантації де-васкуляризованої прищитоподібної залози обговорюється питання доцільності інтраопераційного визначення концентрації паратгормону в крові та виконання автотрансплантації лише якщо рівень паратгормону падає нижче від 10 нг/л через 10-20 хвилин після тиреоїдектомії [10].

Недостатнє відновлення та регенерацію паратиреоїдної тканини пов'язують із малою поверхнею контакту паренхіми залози з капілярами, процесами запалення, склерозу та некрозу паратиреоцитів, перехресними аутоімунними реакціями з тиреоїдними антигенами [1, 4, 5].

Найбільшу інформацію про здатність прищитоподібних залоз до регенерації у разі вільної трансплантації їх фрагментів дали спостереження пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом, де найбільш поширеними методами хірургічного лікування є субтотальна паратиреоїдектомія та тотальна паратиреоїдектомія з автотрансплантацією фрагмента однієї залози у м'язи передпліччя або шиї. Було доведено високу функціональну активність трансплантатів вже через кілька тижнів після підсадки у м'язи, хоча максимум регенерації та секреції паратгормону може спостерігатися і через 2-4 роки [11].

Для 10-20% пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом регенерація автотрансплантованої прищитоподібної залози стає навіть надмірною та викликає рецидив захворювання, що вимагає повторного втручання [11, 12].

У процесі хірургічного лікування спадкових форм первинного гіперпаратиреозу в обсязі субтотальної паратиреоїдектомії (насамперед синдрому МЕН I) або вторинного гіперпаратиреозу шляхом субтотальної або тотальної паратиреоїдектомії пропонується зберігати видалені прищитоподібні залози шляхом кріоконсервації протягом кількох тижнів-місяців для вільної підсадки

подрібнених шматочків залози у м'язи у випадку розвитку стійкого важкого гіпаратиреозу [12]. Така процедура виконується після розморожування тканини та відмивання від поживного або кріопротекторного середовища. Клініко-лабораторна ефективність такої автотрансплантації становить 2-90% і залежить від термінів зберігання тканини, її подрібнення та адекватної васкуляризації місця підсадки. Загалом визнано, що автотрансплантація пізніше 24 місяців зберігання паратиреоїдної тканини має мізерні шанси на функціональну відповідь [1, 12].

Неможливість провести рандомізовані клінічні дослідження ефективності автотрансплантації прищитоподібних залоз через складність добору груп порівняння робить висновки щодо доцільності та надійності подібної процедури прерогативою окремих клінічних серій або персональної думки експертів.

Отже, проблема залишається невирішеною, а ризик поопераційного гіпаратиреозу – стабільно високим попри вдосконалення хірургічної техніки.

Мета роботи – поліпшити функціональні результати автотрансплантації прищитоподібних залоз у випадку визнання їх нежиттєздатними під час операцій на щитоподібній залозі.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Як робочу гіпотезу недостатньої ефективності інтраопераційної автотрансплантації прищитоподібних залоз у тиреоїдній хірургії було прийнято невизначеність критеріїв нежиттєздатності прищитоподібних залоз і недостатність площі контакту трабекул паратиреоцитів із капілярним руслом і позаклітинною рідиною в умовах вільної трансплантації шматочків паренхіми.

Було розроблено оригінальний спосіб паратиреоїдної автотрансплантації, який полягає у підготовці суспензії з прищитоподібної залози, яку протягом операції на щитоподібній залозі визнано за комплексом ознак нежиттєздатною, культивуванні впродовж 1-1,5 годин механічно подрібненої паратиреоїдної паренхіми з розчином колагенази та подальшій вільній автотрансплантації цієї суспензії шляхом ін'єкції шприцом до груднино-ключице-сосцеподібного м'яза шиї.

Спосіб вирішує декілька завдань, об'єднаних однією метою – збільшення секреції паратгормону власною паратиреоїдною тканиною, а саме: 1) визначення нежиттєздатності однієї або більше прищитоподібних залоз (випадково видалених, ішемізованих, позбавлених власного природного

кровопостачання) за умов залишення *in situ* під час проведення операцій на щитоподібній залозі або центральної лімфатичної дисекції шиї; 2) видалення нежиттєздатної прищитоподібної залози, подрібнення та культивування її паренхіми зі 100 КОд колагенази в 1 мл фізіологічного розчину протягом 1-1,5 години для зменшення кількості сполучнотканинних міжтрабекулярних перетинок і збільшення площі контакту паратиреоцитів; 3) вільна автотрансплантація відмитої фізіологічним розчином суспензії паренхіми прищитоподібної залози шляхом ін'єкції шприцом через товсту голку у м'язи шиї.

За найближчий аналог запропонованої методики (традиційний метод профілактики гіпаратиреозу у разі пошкодження прищитоподібних залоз) взято спосіб автотрансплантації нативної паренхіми прищитоподібної залози, який здійснюється шляхом подрібнення ножицями паренхіми прищитоподібної залози, розбавленні її 1-2 мл фізіологічного розчину, аспірації вмісту пробірки 3 мл шприцом із наступною ін'єкцією вмісту до м'язових структур шиї, великого грудного м'язу або м'язів передпліччя [8]. Недоліком цих методів є неможливість передбачити адекватність живлення паратиреоцитів із капілярного русла м'язової тканини через недостатню площу контакту паратиреоїдних клітинних трабекул із позаклітинною рідиною, що пов'язано з неможливістю суто механічного відокремлення трабекул епітелію від сполучнотканинних перетинок.

Для практичного застосування способу було опрацьовано методику культивування подрібненої паренхіми прищитоподібної залози зі 100 Од колагенази (розчиненої в 1 мл фізіологічного розчину) в 5 мл пробірці протягом 1-1,5 години за кімнатної температури з дотриманням умов стерильності на операційному столі під час проведення тиреоїдних операцій. Метою було отримання ефекту дезінтеграції щільного розташування трабекул у паренхімі залози для більшого контакту їх з позаклітинною рідиною та капілярами після автотрансплантації. Експериментальним шляхом було визначено оптимальну концентрацію колагенази для руйнування міжтрабекулярних сполучнотканинних оболонок, а також оптимальний час культивування: 1-1,5 години. Менші концентрація та час культивування не дають достатнього відокремлення трабекул паратиреоцитів, а більша концентрація або експозиція не поліпшують суттєво результати в межах 2-3 годин. Результати різних концентрацій та експозицій наведено на фотографіях гістологічних препаратів (рис. 1-4).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Спосіб здійснюють таким чином. Під час виконання тиреоїдектомії або втручання на лімфатичних вузлах центрального (VI) колектора шиї візуалізують усі чотири прищитоподібні залози, оцінюють їх колір (у нормі він коливається від ніжно-жовтуватого до світло-брунатного) та форму (у нормі вона нагадує сплюснуту краплю з малою товщиною порівняно з шириною). Якщо після мобілізації прищитоподібних залоз одна або кілька з них були випадково відокремленими від живлячих судин, або якщо ці судини були пошкодженими (тромбованими), то внаслідок ішемії органа спостерігається потемніння кольору аж до темно-брунатного, майже чорного, що свідчить про нежиттєздатність залози та малу ймовірність відновлення функції. Доцільно ввести в зону судинної ніжки прищитоподібної залози 2% розчин лідокаїну для можливого розширення судин і поліпшення кровопостачання. Якщо через 15-20 хвилин колір залози не посвітлішав, надсікання капсули скальпелем не викликає капілярної кровотечі, то вона визнається нежиттєздатною. Іншим варіантом пошкодження є набухання залози з потовщенням її та набуттям синюшно-багрового кольору внаслідок порушення венозного відтоку. У такому разі доцільно надікти капсулу залози для декомпресії паренхіми та спостереження капілярної кровотечі. Відновлення форми та світло-брунатного кольору протягом 15-20 хвилин вказує на поліпшення кровопостачання та венозного відтоку. Якщо цього не спостерігається, залоза також визнається нежиттєздатною. Так само це стосується прищитоподібних залоз, знайдених у видаленому препараті щитоподібної залози або клітковини, що оточує трахею, гортань, тимус, і видалених у рамках проведення центральної дисекції шиї. Після визнання прищитоподібної залози (однієї або кількох) нежиттєздатною її в стерильних умовах відокремлюють від оточуючої жирової клітковини та судин, поміщують в низьку скляну пробірку місткістю 5 мл і подрібнюють гострими тонкими ножицями на шматочки, менші від 1×1×1 мм. У пробірку додають розчин 100 КОд кристалічної колагенази в 1 мл фізіологічного розчину, перемішують і витримують за кімнатної температури протягом 1-1,5 години (як правило – до кінця операції). Після зазначеної експозиції у пробірку додають 4-5 мл фізіологічного розчину для вимивання залишку ферменту, шприцом видаляють надосадову рідину. Залишену суспензію паратиреоїдної паренхіми об'ємом близько 1 мл відбирають 2-5 мл стерильним шпри-

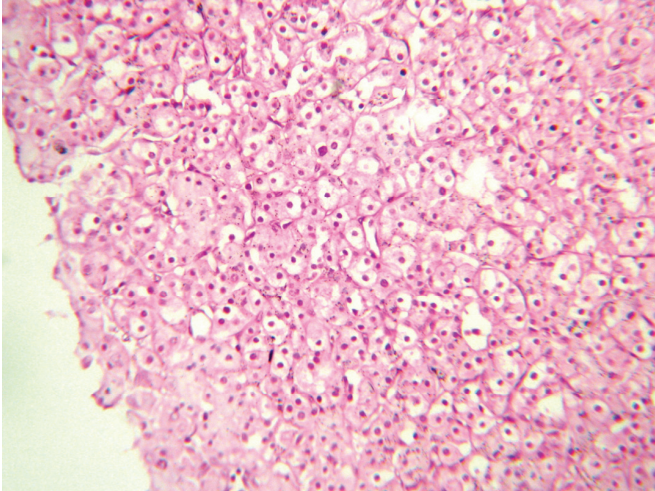


Рис. 1. Гістологічний препарат паренхіми прищитоподібної залози, культивованої зі 100 Од колагенази протягом 0,5 години. Трабекули розташовані щільно, утримуються ніжними сполучнотканинними перетинками.

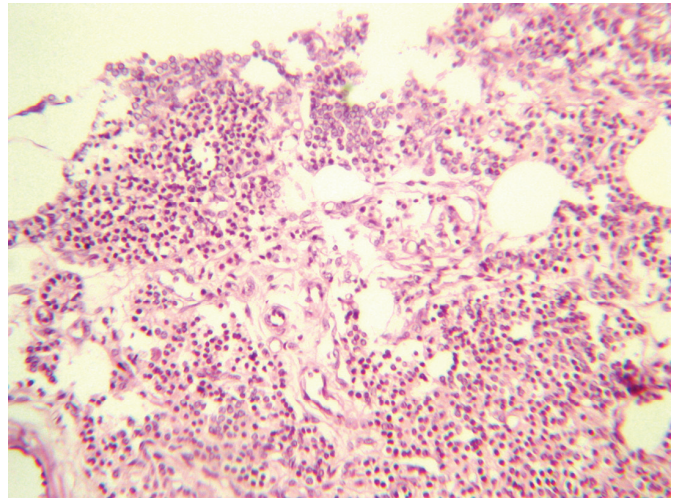


Рис. 3. Гістологічний препарат паренхіми прищитоподібної залози, культивованої зі 100 Од колагенази протягом 1,5 години. Трабекули паратиреоцитів розташовані крихко, часом розпадаються на групи клітин. Сполучна тканина розрихлена.

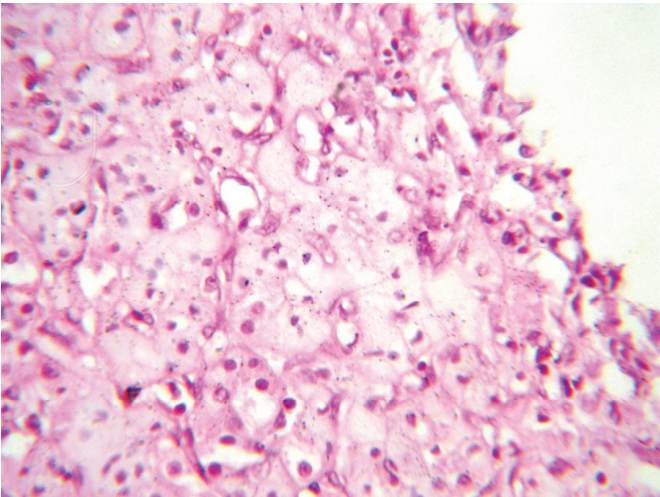


Рис. 2. Гістологічний препарат паренхіми прищитоподібної залози, культивованої зі 100 Од колагенази протягом 1 години. Трабекули паратиреоцитів відокремлюються, сполучна тканина розрихлена.

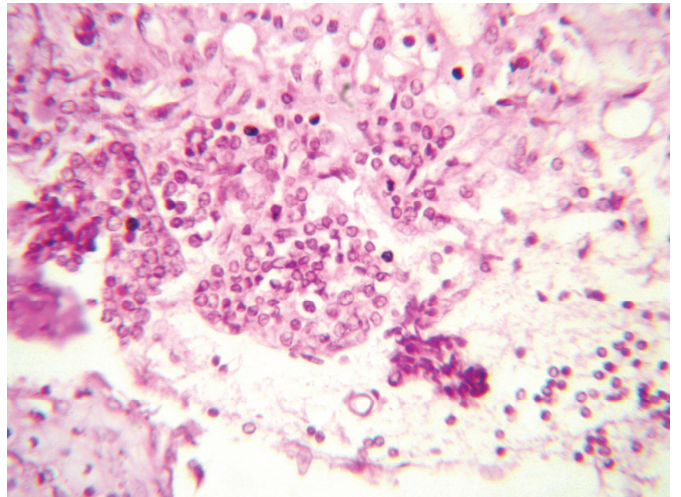


Рис. 4. Гістологічний препарат паренхіми прищитоподібної залози, культивованої зі 100 Од колагенази протягом 3 годин. Трабекули дезінтегровані, сполучна тканина уривчаста, спостерігається подекуди лізис клітин.

цом (рис. 5) і через товсту голку (10-14 G) вводять у товщу груднино-ключице-сосцеподібного м'яза (*m.sternocleidomastoideus*) переважно з боку, протилежного розташуванню пухлини щитоподібної залози.

Контроль функціональної ефективності автотрансплантованої прищитоподібної залози здійснюють лабораторним шляхом через вимірювання концентрації паратгормону та іонізованого кальцію у крові через 1-2, 6-7, 28-30 і 150-180 днів по операції.

Клінічні приклади запропонованого та традиційного методів автотрансплантації

Пацієнтка С., 57 років, перебувала на лікуванні в хірургічному відділенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації



Рис. 5. Відбирання суспензії паренхіми прищитоподібної залози після культивування з розчином колагенази шприцом через товсту голку для введення в м'язи.

ендокринних органів і тканин МОЗ України з 21 по 28 квітня 2013 року з приводу папілярного раку щитоподібної залози. Під час проведення тиреоїд-ектомії одну прищитоподібну залозу (ліву нижню) було вимушено видалено у рамках центральної перед- і паратрахеальної дисекції жирової клітковини з лімфатичними вузлами. Було виконано автотрансплантацію паренхіми залози за описаним вище способом. Поопераційний період перебігав без ускладнень. Рівень паратгормону 18 нг/л, Ca^{++} 1,08 ммоль/л (на 6-й день по операції). Гіпопаратиреозу та гіпокальціємії протягом 6 місяців спостереження не зафіксовано.

Пацієнтка Р., 53 роки, перенесла хірургічне втручання з приводу неінвазивного папілярного раку щитоподібної залози з центральною дисекцією шиї. Обидві нижні прищитоподібні залози дещо потемнішали, ліву визнано нежиттєздатною та проведено її вільну трансплантацію після подрібнення нативної паренхіми до груднино-ключице-сосцеподібного м'яза. У поопераційний період спостерігались тривалі явища гіпокальціємічного синдрому, які вимагали внутрішньовенного введення розчину кальцію та призначення препаратів активного вітаміну D3 із препаратами кальцію. Рівні паратгормону та іонізованого кальцію у крові були зниженими: 9 нг/л і 0,89 ммоль/л; 12 нг/л і 0,93 ммоль/л; 15 нг/л і 0,97 ммоль/л через 1, 4 і 12 тижнів відповідно.

Запропонований спосіб було застосовано у 23 пацієнтів із 47 хворих, які потребували паратиреоїдної автотрансплантації за даними інтраопераційного спостереження прищитоподібних залоз під час операцій в обсязі тотальної тиреоїд-ектомії з приводу раку щитоподібної залози та багатовузлового зоба, що складає 12% пацієнтів, які лікувались у хірургічній клініці впродовж дослідного періоду 2013-2014 рр. Явища тимчасової гіпокальціємії з падінням рівня паратгормону нижче від 16 нг/л і кальцію нижче від 1,0 ммоль/л мали місце у 4 пацієнтів (17,4%) і тривали 4-27 діб ($6,6 \pm \pm 2,3$ доби у середньому). Випадків постійного гіпопаратиреозу та тривалої гіпокальціємії не спостерігали.

Серед 24 пацієнтів, яким виконували трансплантацію нативної подрібненої тканини прищитоподібної залози без попередньої обробки колагеназою, гіпокальціємічний синдром був більш вираженим і тривалішим (від 9 діб до 4-37 тижнів; $19,8 \pm 3,7$ доби у середньому) та розвинувся у 15 хворих (62,5%), що вірогідно більше, ніж у дослідній групі ($p < 0,05$). В одній особі (4,2%) відновлення

нормальних рівнів паратгормону та кальцію не відбулося навіть через 6 місяців, хоча й спостерігається позитивна динаміка зростання цих показників. Пацієнтка продовжує приймати препарати кальцитріолу та кальцію.

ВИСНОВКИ

1. На відміну від традиційного способу попередження гіпопаратиреозу шляхом паратиреоїдної автотрансплантації, запропонований спосіб автотрансплантації обробленої колагеназою суспензії паренхіми прищитоподібної залози дозволяє забезпечити значно більшу площу контакту трабекул паратиреоцитів із капілярами та тканинною рідиною, поліпшити їх живлення, прискорити регенерацію та функціональну активність щодо секреції паратгормону та відновлення нормокальціємії.
2. Застосування способу дозволило значно зменшити частоту тимчасової та тривалої гіпокальціємії, зменшити термін перебування хворих у лікарні та на лікарняному листі.
3. Впровадження даного способу в протокол хірургічного лікування пацієнтів із тиреоїдною хірургічною патологією дасть змогу суттєво підвищити ефективність та безпеку операцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Moffett J.M., Suliburk J.* Parathyroid autotransplantation // *Endocr Pract.* – 2011. – Vol. 17, Suppl. 1. – P. 83-89.
2. *Ahmed N., Aurangzeb M., Muslim M., Zarin M.* Routine parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy: a procedure with predictable outcome // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 63 (2). – P. 190-193.
3. *Lahey F.H.* The transplantation of parathyroids in partial thyroidectomy // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1926. – Vol. 62. – P. 508-509.
4. *Saxe A., Gibson G.* Cryopreservation of parathyroid tissue. In: *Clark O.H., Duh Q.Y., Kebebew E., eds. / Textbook of Endocrine Surgery.* – Vol. 1. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005. – P. 530-535.
5. *Randolph G.W.* Surgery of the thyroid and parathyroid glands. – Elsevier Science (USA), 2003. – 620 p.
6. *Promberger R., Ott J., Kober F., Mikola B., Karik M., Freissmuth M., Hermann M.* Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy // *Thyroid.* – 2010. – Vol. 20 (12). – P. 1371-1375.
7. *Kuriloff D.B., Kizhner V.* Parathyroid gland preservation and selective autotransplantation utilizing topical lidocaine in total thyroidectomy // *Laryngoscope.* – 2010. – Vol. 120 (7). – P. 1342-1344.
8. *Palazzo F.F., Sywak M.S., Sidhu S.B., Barraclough B.H., Delbridge L.W.* Parathyroid autotransplantation during

- total thyroidectomy – does the number of glands transplanted affect outcome? // *World J Surg.* – 2005. – Vol. 29 (5). – P. 629-631.
9. *Gauger P.G., Reeve T.S., Wilkinson M., Delbridge L.W.* Routine parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy: the influence of technique // *Eur. J. Surg.* – 2000. – Vol. 166. – P. 605-609.
 10. *Barczyński M., Cichoń S., Konturek A., Cichoń W.* Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during total thyroidectomy as a guide for the surgeon to selective parathyroid tissue autotransplantation // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32(5). – P. 822-828.
 11. *Tominaga Y., Uchida K., Haba T., et al.* More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. Vol. 38 (Suppl. 1). – S. 168-171.
 12. *Guerrero M.A., Evans D.B., Lee J.E., et al.* Viability of cryopreserved parathyroid tissue: When is continued storage versus disposal indicated? // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 836-839.

РЕЗЮМЕ

Предупреждение послеоперационного гипопаратиреоза в тиреоидной хирургии при помощи нового метода аутоотрансплантации паращитовидной железы
С.М. Черенько, А.С. Ларин, Р.М. Сичинава, В.Г. Хоперия, Б.Д. Черпак

В статье проведен комплексный анализ способов предотвращения послеоперационного гипопаратиреоза, а также трудностей, возникающих при применении общепринятой методики аутоотрансплантации паращитовидной железы. Авторы предлагают новый метод аутоотрансплантации паращитовидных желез, основанный на культивировании с коллагеназой измельченной ткани паращитовидной железы при проведении операции на щитовид-

ной железе с повреждением паращитовидной железы. Клинические наблюдения и отдаленные результаты лечения 23 пациентов, получавших терапию по предложенной методике, продемонстрировали значительно более высокую эффективность в предупреждении временного и постоянного гипопаратиреоза и гипокальциемии по сравнению с общепринятым методом аутоотрансплантации паращитовидных желез.

Ключевые слова: аутоотрансплантация паращитовидной железы, послеоперационный гипопаратиреоз, гипокальциемия.

SUMMARY

Postoperative hypoparathyroidism prevention in thyroid surgery using a new method of parathyroid autotransplantation
S. Cherenko, O. Larin, R. Sichinava, V. Hoperia, B. Cherpak

Comprehensive analysis of ways to prevent of postoperative hypoparathyroidism was done in the article as well as obstacles of conventional mode of parathyroid autotransplantation. Authors propose a new method of parathyroid autotransplantation based on cultivation of minced tissue with collagenase in case of thyroid surgery accomplished with parathyroid damage. Clinical observation and follow-up of 23 patients treated by proposed methodic demonstrated significantly higher efficacy to prevent temporary and permanent hypoparathyroidism and hypocalcaemia comparing with conventional parathyroid autotransplantation.

Key words: parathyroid autotransplantation, postoperative hypoparathyroidism, hypocalcaemia.

Дата надходження до редакції 07.08.2014 р.