

## Ауто трансплантация околощитовидных желез в профилактике послеоперационного гипопаратиреоза

Попов О.С.<sup>1</sup>, Логвинов С.В.<sup>1</sup>, Лян Н.И.<sup>1</sup>, Ларионов М.М.<sup>1</sup>, Галян А.Н.<sup>1</sup>, Гаспарян С.Н.<sup>2</sup>, Гейдаров Р.Я.<sup>1</sup>, Галян Е.В.<sup>3</sup>, Байков А.Н.<sup>1</sup>, Удут В.В.<sup>2</sup>

## Parathyroid glands autotransplantation in the postoperative hypoparathyroidism prevention

Popov O.S., Logvinov S.V., Lyan N.I., Larionov M.M., Galyan A.N., Gasparyan S.N., Geydarov R.Ya., Galyan Ye.V., Baikov A.N., Udut V.V.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

<sup>3</sup> МЛПМУ «Межвузовская больница», г. Томск

© Попов О.С., Логвинов С.В., Лян Н.И. и др.

Проведен анализ результатов хирургического лечения 615 пациентов с различной патологией щитовидной железы. Послеоперационный гипопаратиреоз развивался в 1,14% случаев. С целью профилактики послеоперационного гипопаратиреоза в эксперименте разработана методика эндовазальной ауто трансплантации случайно удаленных или лишенных кровоснабжения околощитовидных желез.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, околощитовидные железы, ауто трансплантация, щитовидная железа.

The surgery results analysis of 615 patients with various thyroid disorders was carried out. The percentage of postoperative hypoparathyroidism amounted 1,14%. In order to prevent postoperative hypoparathyroidism in the course of experiment, the method of endovascular autotransplantation of accidentally removed or deprived of supply parathyroid glands was developed.

**Key words:** hypoparathyroidism, parathyroid glands, autotransplantation, thyroid gland.

УДК 616.447-089.844-089.168.1-008.6-039.71

### Введение

В настоящее время наиболее эффективным и радикальным методом в лечении больных с патологией щитовидной железы (ЩЖ) является хирургическая коррекция [3]. В то же время оперативное лечение нередко сопровождается развитием специфических осложнений, существенно снижающих качество жизни пациентов в послеоперационном периоде. Частота послеоперационных осложнений зависит как от нозологических вариантов тиреопатий, так и от объема хирургического вмешательства. Существующая тревожная статистика развития этих осложнений становится мотивацией к разработке или совершенствованию методов их профилактики и коррекции [1, 2].

Цель исследования — разработать новый метод профилактики послеоперационного гипопаратиреоза

путем эндовазальной ауто трансплантации случайно поврежденных околощитовидных желез (ОЩЖ).

### Материал и методы

Проведен анализ хирургического лечения 615 пациентов (574 женщины и 41 мужчина) с различной патологией ЩЖ в возрасте от 14 до 82 лет, находившихся на лечении в клинике общей хирургии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) в период с 2005 по 2009 г. Наиболее уязвимым для заболеваний ЩЖ оказался возрастной диапазон 45—55 лет. Распределение пациентов по нозологии заболеваний и степени зобной трансформации представлено в табл. 1. Объем хирургической коррекции проводился традиционно с учетом характера заболевания и степени зобной трансформации (табл. 2).

Таблица 1

Нозологические варианты и степень зубной трансформации у оперированных пациентов, абс. (%)

Нозология	Всего	Степень зубной трансформации (по О.В. Николаеву)				
		I	II	III	IV	V
Диффузно-токсический зоб	37 (6)	0	0	18 (48,7)	16 (43,2)	3 (8,1)
Многоузловой зоб	210 (34,3)	0	48 (22,9)	96 (45,7)	58 (27,6)	8 (3,8)
Узловой зоб	134 (21,8)	0	29 (21,6)	94 (70,2)	11 (8,2)	0
Аутоиммунный тиреоидит	144 (23,5)	0	0	132 (91,7)	12 (8,3)	0
Аденомы	36 (5,9)	7 (19,4)	9 (25)	20 (55,6)	0	0
Кисты	32 (5,3)	0	9 (28,1)	23 (71,9)	0	0
Рецидивный зоб	22 (3,6)	0	8 (36,4)	14 (63,6)	0	0

Таблица 2

Объем выполненных операций по нозологиям, абс. (%)

Объем операции	Нозология						
	ДТЗ	МУЗ	УЗ	АИТ	Аденомы	Кисты	Рецидивный зоб
Тиреоидэктомия	29 (78,4)	179 (85, 2)	—	138 (95,8)	—	25 (78,1)	18 (81,8)
Гемитиреоидэктомия	0	0	113 (84,3)	0	31 (86,1)	0	0
Варианты субтотальной резекции ЩЖ	8 (21,6)	31 (14,8)	0	6 (4,2)	0	7 (21,9)	4 (18,2)
Субтотальная резекция доли ЩЖ	0	0	21 (15,7)	0	5 (13,9)	0	0

Верификация диагноза осуществлялась общепринятыми методами диагностики: ультразвуковое исследование ЩЖ выполнялось на аппаратах Siemens Sonolin SI-450 (Германия), Shimadzu SDU-450 (Япония) с использованием мультисигментного линейного датчика с частотой 5—7,5 МГц (В-режим и режим цветного доплеровского картирования). Сцинтиграфическое исследование проводилось на гамма-камерах Siemens DIACAM (Германия) и Searle LFOV (Великобритания) с использованием радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-пертехнетат. Применялись методы тонкоигольной аспирационной биопсии, интраоперационного экспресс-цитологического исследования и гистологического исследования операционного материала. Специфический гормональный статус включал исследование тиреотропного гормона, свободного тироксина, трийодтиронина, свободного трийодтиронина, паратгормона (ПТГ), исследовались АТ к ТП, АТ к ТГ. В крови определяли уровень общего кальция.

Экспериментальный раздел работы выполнен на 14 беспородных собаках обоего пола. Разработана экспериментальная модель методики эндоваскулярной аутотрансплантации ОЩЖ с последующим гистологическим исследованием аутотрансплантированной ткани в сроки 4, 8, 12 нед после операции и анализом уровня ПТГ, общего кальция в сыворотке крови животных.

Обработку полученных результатов выполняли при помощи методов вариационной статистики с ис-

пользованием стандартного набора статистических программ Statistica 6.0 для Windows. Для каждой выборки вычисляли среднее значение величины признака *X* и ошибку средней величины *m*. Проверка гипотезы о равенстве средних проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Из 615 оперированных пациентов общее количество осложнений, включая кровотечения, травматический парез гортанных нервов и гипопаратиреоз, составило 42 (6,9%). При этом на долю травматического гипопаратиреоза пришлось 17 (40,5%) случаев, что составило 2,8% от общего количества пациентов. Транзиторный гипопаратиреоз с незначительными клиническими проявлениями и снижением уровня общего кальция в сыворотке до 2,0 ммоль/л отмечен у 10 (1,6% от общего числа оперированных) больных, более стойкий гипопаратиреоз, сопровождающийся снижением уровня общего кальция в сыворотке менее 1,8 ммоль/л отмечен у 7 (1,1%) оперированных больных.

Установлена зависимость развития послеоперационного гипопаратиреоза от нозологического варианта заболеваний и степени зубной трансформации. Наиболее часто (6 случаев) осложнение отмечено у пациентов, оперированных по поводу диффузно-токсического зоба (ДТЗ) III и IV степени зубной трансформации, затем у пациентов с многоузловым зобом (МУЗ) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) III и IV степени увеличения ЩЖ (по 4 случая) и у 3 пациентов, опери-

рованных по поводу рецидивной зубной трансформации, при этом у всех троих отмечался транзиторный гипопаратиреоз после первой операции. Всем пациентам выполнялись операции в объеме тиреоидэктомии. Не отмечалось явлений послеоперационного гипопаратиреоза у пациентов с узловым зобом (УЗ), с аденомами и кистами ЩЖ, которым выполнялись операции меньшего объема — варианты резекций, гемитиреоидэктомия. Следует отметить, что в период, выбранный для анализа, операции выполнялись с приемами визуализации возвратных нервов и ОЩЖ. При этом четыре ОЩЖ в типичной локализации обнаружены в 197 (32,0%) случаях. От одного до трех ОЩЖ определялись у 283 (46,0%) пациентов. Интратиреоидная локализация одного или двух ОЩЖ (подтверждено гистологически) установлена у 6 (10%) больных. У 129 (21,0%) пациентов интраоперационно ОЩЖ достоверно не визуализированы. Интраоперационное установление факта случайного удаления ОЩЖ (обнаружены при исследовании препарата) имело место у 12 (1,9%) больных, частичное их повреждение — у 18 (2,9%) пациентов, установление признаков нарушения адекватного кровоснабжения или кровоизлияний в ОЩЖ — у 17 (2,8%) больных. В 3 (0,48%) случаях выявлена травматизация двух ОЩЖ. В 2 случаях произведена аутоотрансплантация случайно удаленных ОЩЖ или их фрагментов в сформированный карман грудинно-ключично-сосцевидной мышцы. При этом у данных пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечены клинические проявления транзиторного гипопаратиреоза и снижение концентрации общего кальция в сыворотке до 1,8 ммоль/л.

Полученные результаты стали мотивацией к разработке в эксперименте методики эндовазальной аутоотрансплантации случайно удаленных или лишенных кровоснабжения ОЩЖ с целью ее возможного применения при хирургическом лечении пациентов группы риска, к которой были отнесены больные ДТЗ, АИТ, МУЗ с III и IV степенью зубной трансформации. Эксперименты выполнены на 14 беспородных собаках обоего пола массой тела от 6 до 14 кг. Под эндотрахеальным наркозом производились две операции: первоначально выделяли обе доли ЩЖ, визуализировали наружные (верхние) ОЩЖ, деликатно выделяли их из ткани ЩЖ и помещали в охлажденный до +4 °С 0,9%-й раствор хлорида натрия.

Затем выполняли вторую операцию — производили выделение на внутренней поверхности бедра основного ствола большой подкожной вены и ее ближайшего притока. Под устье притоковой вены подводили поддерживающую лигатуру. Вторую поддерживающую лигатуру подводили под притоковую вену на 3—4 см дистальнее первой лигатуры. С помощью этих лигатур временно прекращали кровоток в выбранном сегменте притоковой вены. Производили вскрытие просвета вены путем продольного разреза длиной до 3 мм. Удаленные ОЩЖ рассекались на два-три фрагмента, которые поочередно прошивались атрауматичными иглами с нитью 6/0 и с помощью иглы заводились в просвет притоковой вены к проксимальной и дистальной поддерживающим лигатурам и фиксировались к интимае. Затем выполняли наложение сосудистых швов на произведенное «окно» в вене, при помощи проксимальной поддерживающей лигатуры уменьшали диаметр устья притоковой вены, а дистальную лигатуру-держалку удаляли, тем самым восстанавливали кровоток в притоковой вене.

Целью предлагаемого способа аутоотрансплантации ОЩЖ являлось сохранение их жизнеспособности и функциональной активности при случайном удалении или повреждении во время операций на ЩЖ. Эффективность предлагаемого способа обеспечивается функциональной активностью интимы венозной стенки и другими эффектами. В частности, происходит выработка вазоактивных факторов — эндотелина, ангиотензина I, ангиотензина II и тромбосана, осуществляющих гемостаз и формирование тромба. В ответ на это по принципу обратной связи в венозном сосуде в зоне трансплантации происходит выработка веществ, препятствующих коагуляции, способствующих фибринолизу, а именно — простаглицлина и NO — естественных дезагрегантов, а также образование тканевого активатора плазминогена, тромбомодулина — белка, способного связывать тромбин и гепариноподобные гликозаминогликаны. Все это приводит к восстановлению кровотока в сосуде с имплантированными фрагментами ОЩЖ.

Существенное значение в формировании кровотока в трансплантате имеет система *Vasa vasorum*. Транспорт гормонов, кислорода, питательных и других биологически активных веществ, в том числе и полипатентных мезенхимальных стромальных клеток (стволовых клеток) с кровотоком обеспечивают условия для сохранения жизнеспособности и функцио-

нальной активности аутооттрансплантата ОЩЖ. Вышеизложенное было подтверждено гистологическим исследованием аутооттрансплантатов в сроки 4, 8, 12 нед и исследованием уровня общего кальция и ПТГ в крови экспериментальных животных. Клиническим доказательством жизнеспособности и функциональной достаточности аутооттрансплантатов служило проведение через 1 мес второго этапа исследования — удаление оставшихся внутренних (нижних) ОЩЖ путем резекции средней и нижней трети долей ЩЖ, в которых и локализируются у собак эти ОЩЖ. Все животные после операции не имели клинических проявлений гипопаратиреоза. Анализ уровня ПТГ показал: при норме (по данным литературы) ПТГ 8,6 пг/мл, в данном исследовании до проведения аутооттрансплантации уровень ПТГ составлял  $(8,0 \pm 0,4)$  пг/мл, через 1 мес после эндовазальной аутооттрансплантации —  $(7,3 \pm 0,6)$  пг/мл, после проведения второго этапа операции (удаление оставшихся нетрансплантированных ОЩЖ) уровень ПТГ был равен  $(5,8 \pm 0,6)$  пг/мл. Концентрация общего кальция в крови до аутооттрансплантации составила  $(2,7 \pm 0,3)$  ммоль/л, через 1 мес после аутооттрансплантации —  $(2,3 \pm 0,3)$  ммоль/л, а после второго этапа исследований —  $(2,0 \pm 0,1)$  ммоль/л. Это указывает на сохранившуюся функциональную активность эндовазально аутооттрансплантированных фрагментов ОЩЖ.

Гистологическое исследование материала через 1 мес после аутооттрансплантации показало, что фрагменты зрелой, преимущественно волокнистой соединительной ткани с участками умеренно инфильтрированных лимфогистиоцитарных клеток с небольшим количеством

лейкоцитов содержат очаги со структурами ОЩЖ. Отмечены лимфогистиоцитарная инфильтрация и многочисленные сосуды капиллярного типа. В настоящее время начато клиническое применение предложенной методики эндовазальной аутооттрансплантации ОЩЖ (пат. РФ 2393776 от 10.07.2010 г.).

## **Выводы**

1. Развитие послеоперационного гипопаратиреоза составляет 2,8% после операций на ЩЖ в объеме тиреоидэктомии и субтотальной резекции.

2. Группу риска развития послеоперационного гипопаратиреоза составляют пациенты с ДТЗ, МУЗ и АИТ III и IV степени зубной трансформации.

3. Разработанная методика эндовазальной аутооттрансплантации ОЩЖ достаточно проста, доступна для широкого клинического применения, обеспечивает жизнеспособность и функциональную активность трансплантированной ткани и может быть заранее запланирована и согласована с пациентами группы риска перед операцией на ЩЖ.

## **Литература**

1. *Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: руководство для врачей / под ред. А.П. Калинина. М.: Видар-М, 2010. 311 с.*
2. *Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидной желез. СПб.: Вести, 2009. 647 с.*
3. *Хирургическая эндокринология / под ред. А.П. Калинина, М.А. Майстренко, П.С. Ветшева. СПб.: Питер, 2004. 960 с.*

Поступила в редакцию 17.12.2010 г.

Утверждена к печати 01.04.2011 г.

## **Сведения об авторах**

*О.С. Попов* — д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии СибГМУ, зав. клиникой общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

*С.В. Логвинов* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ (г. Томск).

*Н.И. Лян* — клинический ординатор кафедры общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

*М.М. Ларионов* — аспирант кафедры общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

*А.Н. Галян* — канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

*С.Н. Гаспарян* — врач ультразвуковой диагностики НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

*Р.Я. Гейдаров* — заочный аспирант кафедры общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

*Е.В. Галян* — врач-эндокринолог МЛПМУ «Межвузовская больница» (г. Томск).

*А.Н. Байков* — д-р мед. наук, профессор, директор ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

**В.В. Удут** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

**Галян Андрей Николаевич**, тел.: 8 (3822) 53-31-82, 8-903-954-4222; e-mail: angalyan@yandex.ru)