

УДК 616.447-008.6-089.168.1-06

А.В. Аюшеева, Е.А. Ильичева, С.А. Лепехова

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ГИПОПАРАТИРЕОЗ, СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Послеоперационный гипопаратиреоз до настоящего времени остается актуальной проблемой хирургической тиреодологии. Несмотря на значительные изменения в подходах к лечению заболеваний щитовидной железы, улучшение технического обеспечения операционных, использование увеличительной оптики частота развития послеоперационного гипопаратиреоза остается высокой. Традиционная терапия гипопаратиреоза препаратами кальция и витамина D имеет ряд недостатков и не всегда позволяет обеспечить нормальное качество жизни пациентов. В настоящей работе представлены и обсуждены современные представления авторов об основных способах профилактики и коррекции послеоперационного гипопаратиреоза. Перспективными считаются трансплантационные методы, поскольку происходит непосредственное замещение функции околощитовидных желез паратиреоидным гормоном. Изучением влияния трансплантации околощитовидных желез ученые занимаются на протяжении многих лет. Ауто трансплантация является наиболее распространенным видом трансплантации околощитовидных желез, имеет низкую эффективность, в связи с чем предлагается улучшать результаты путем выбора зоны трансплантации. В изучении алло- и ксенотрансплантации обсуждаются способы подготовки трансплантатов, необходимость криоконсервации и микроинкапсулирования клеток, выбор оптимальных режимов и технических подходов. Большинство существующих методов экспериментально обоснованы, однако до настоящего момента не существует единой стандартизированной техники замещения функции околощитовидных желез с использованием трансплантации, что определяет интерес к данной проблеме.

Ключевые слова: послеоперационный гипопаратиреоз, трансплантация

POSTOPERATIVE HYPOPARATHYREOSIS, WAYS OF PREVENTION AND CORRECTION

A.V. Ayusheeva, E.A. Iljicheva, S.A. Lepekhova

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

Postoperative hypoparathyroidism to present day is actual problem of surgical thyroidology. In spite of significant changes in approaches to the treatment of thyroid gland diseases, improvement of technical supplying of operating rooms, use of magnifying optics the frequency of development of postoperative hypoparathyroidism is still high. Traditional therapy of hypoparathyroidism by calcium and vitamin D preparations has number of disadvantages and doesn't always allow to provide good quality of life for patients. The article presents and discusses modern conceptions of authors about causes of development, existing ways of prevention and correction of postoperative hypoparathyroidism. Transplantation methods are considered prospective because parathyroid glands functions are directly replaced by parathyroid hormone. Scientists study influence of transplantation of parathyroid glands during many years. Autotransplantation is the most common method of transplantation of parathyroid glands, has low effectiveness and that's why it's offered to improve the results by choosing of transplantation zone. Ways of preparation of transplants, necessity of cryopreservation and microencapsulation of the cells, choice of optimum modes and technical approaches are discussed during the study of allo- and xenotransplantation. Most of existing methods are experimentally proved but before now there's no united standard technique of replacement of parathyroid glands functions with use of transplantation that explains interest to this problem.

Key words: postoperative hypoparathyroidism, transplantation

Гипопаратиреоз является эндокринопатией, характеризующейся низким уровнем сывороточного кальция, повышенным сывороточным уровнем фосфора и отсутствием или чрезмерно низким уровнем паратиреоидного гормона в циркулирующей крови [9]. Гипопаратиреоз может быть врожденным (связанным с генетическими дефектами, среди которых нарушение биосинтеза ПТГ, его секреции, развития парашитовидных желез или деструкции функциональной ткани парашитовидных желез) и приобретенным. Наи-

более распространенной причиной приобретенного гипопаратиреоза у взрослых является послеоперационный гипопаратиреоз [24]. К развитию послеоперационного гипопаратиреоза приводят операции на щитовидной, околощитовидных железах или других органах шеи, в частности при злокачественных поражениях глотки, гортани. Нарушение кровоснабжения околощитовидных желез при оперативных вмешательствах приводит к снижению их функциональной активности, что проявляется снижением уровня ПТГ и кальция

вены обеих задних конечностей, через 4, 5, 6 недель выполняли программированную частичную паратиреоидэктомию методом удаления фрагментов вены с расположенными в них аутотрансплантатами околощитовидных желез, в результате чего наблюдали этапное снижение уровня паратиреоидного гормона и кальция крови [2].

Существующие методы аллотрансплантации околощитовидных желез требуют обязательной иммуносупрессивной терапии. С учетом высокого риска развития осложнений, нежели в результате заместительной терапии препаратами кальция и витамином D, применение этого метода ограничено.

Активно дискутируется решение проблемы отторжения трансплантатов путем выбора места трансплантации: одни авторы считают привилегированным местом семенник [12], другие — надпочечники [22] или латеральный желудочек мозга [39], что теоретически обосновано наличием гистогематических барьеров. Однако эти методики представляются сложно выполнимыми применительно к человеку.

В литературе описаны методы техники микроинкапсулирования для преодоления иммунного барьера и продления жизни клеток. На экспериментальной модели гипопаратиреоза у крыс C. Hasse et al. проводили ксенотрансплантацию микроинкапсулированных околощитовидных желез человека. Наблюдение за животными продолжалось до 210 дней, у большинства определялся нормальный уровень кальция и человеческого паратиреоидного гормона, гистологически подтверждалась сохранность паратиреоидной ткани в интактных сферах [17]. Тем не менее, клинические данные об эффективности этой методики малы.

При изучении некоторых методик криоконсервации и культивирования клеток выявилась способность этих методик снижать степень иммуногенности. После 6 недель культивирования и замораживания клеток околощитовидных желез человека I. Nawrot et al. отмечают снижение экспрессии их лейкоцитарного антигена (HLA) 1-го класса и отсутствие HLA 2-го класса. После трансплантации таких клеток у 50 % реципиентов без применения иммуносупрессии аллотрансплантаты выполняли их эндокринную функцию более 2 месяцев [26].

Для трансплантации наиболее часто используют в качестве источника клеток удаленные на операции нормальные околощитовидные железы либо околощитовидные железы пациентов с гиперплазией или аденомой. В эксперименте на «голых» мышцах Y. Tanaka et al. трансплантировали участки нормальной, гиперплазированной и аденоматозной ткани околощитовидных желез человека. Сывороточные уровни паратиреоидного гормона у мышей с трансплантатами из гиперплазированной и аденоматозных околощитовидных желез были значительно выше таковых у реципиентов ткани нормальных околощитовидных желез, хотя без существенного различия между мышами с транс-

плантатами желез с гиперплазией и аденомой. Во всех трех группах на введение диеты со сниженным содержанием кальция трансплантаты реагировали пропорциональным повышением уровня паратиреоидного гормона через 4 недели [35].

Важным этапом в развитии трансплантационных методов является создание банка клеток. Криоконсервация — метод, направленный на сохранение жизнеспособности и функциональной активности трансплантата. Перед криоконсервацией интраоперационные препараты парашитовидных желез разделяют на 30–40 фрагментов размерами 1 × 1 × 1 мм, затем погружают в стерильный флакон со льдом и солевым раствором, в таком виде транспортируют к месту хранения. Типичная среда для замораживания содержит раствор Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, большинство учреждений используют 80% RPMI 1640. Dimethyl sulfoxide (DMSO) в 10% концентрации добавляют в качестве цитоплазматического стабилизатора. Последним компонентом среды является либо 10–30% аутологичная сыворотка, либо 10–20% эмбриональная телячья сыворотка. Цель криоконсервации — сохранение функции клетки путем сохранения ее целостной структуры с помощью изменения температуры. Техника охлаждения, разработанная в клинике Mayo предполагает размещение флаконов в ящик с сухим льдом температурой 55–60 °C на 1 час, что позволяет образцам охлаждаться со скоростью 10 °C в минуту [19]. В настоящее время применяют специальные морозильные камеры с возможностью программирования скорости охлаждения. Затем флаконы с образцами тканей погружаются в жидкий азот и хранятся при одной из рекомендуемых температур: –170 °C, –180 °C, –190 °C, –196 °C.

Метод криоконсервации позволяет сохранять ткани околощитовидных желез пациента в течение длительного времени для трансплантационных методов, что позволяет использовать материал в отдаленном послеоперационном периоде при установлении стойкой гипопаратиреоза. Становится возможным избежать «ненужной» аутотрансплантации при первичной операции [25].

Длительность времени хранения, при котором ткань парашитовидной железы остается функционально активной, до сих пор точно не определена. M.A. Guerrero et al. исследовали образцы парашитовидной ткани, криоконсервированные в период с 1991 по 2006 гг. Случайным образом отбирали от 4 до 12 образцов парашитовидной ткани из каждого года криоконсервации, всего 106 образцов (21 %). Использовалась световая оптика, анализ всех образцов проводился одним техником. Клетки, которые не окрашивались трипановым синим, были признаны жизнеспособными. При нарушении целостности клеточных мембран краситель проникал в клетки, их цитоплазма окрашивалась в голубой цвет, и они признавались нежизнеспособными. Из 106 образцов только 11 (10 %) были признаны жизнеспособными. Статистическая значимость различий в количестве жизнеспособных клеток

была установлена между группами образцов, хранившимся менее или ровно 24 месяца (71 %) и более 24 месяцев (1 %) [14].

Важность длительности криоконсервации отмечается и другими авторами. M.S. Cohen et al. показали отсутствие функциональной активности трансплантатов, хранившихся более 22 месяцев [10]. На основе этих исследований авторами предложено ограничивать срок хранения и утилизировать образцы со сроком хранения более 24 месяцев, что позволит минимизировать затраты и биологические риски, освободить пространство для сохраненных образцов в банке тканей.

C.E. Vargeira et al. провели исследование по изучению сроков, при которых сохраняется нормальная структура клеток околощитовидных желез от момента забора до криоконсервации. Установлено, что при температуре транспортного раствора +4 °C структура клеток сохраняется до 12 часов [8].

Перспективными выглядят исследования в области тканевой инженерии. Изначально клетки околощитовидных желез выращивали в монослойную культуру, которая очень быстро теряла способность реагировать на уровень внеклеточного кальция, что может быть объяснено нарушением межклеточного взаимодействия, снижением экспрессии на поверхности клетки кальций-чувствительного рецептора. В настоящий момент, имеются в работы, в которых культуру ткани околощитовидной железы выращивают на трехмерной коллагеновой матрице, что позволяет сохранять нормальную архитектуру ткани, исключает ее дисперсный рост. *In vitro* такие клетки сохраняют функциональную активность до 10 недель. Более того, такая система способна реагировать на физиологические стимулы (при увеличении концентрации внеклеточного кальция продукция паратиреоидного гормона существенно снижалась) [20, 32].

Большинство предложенных методов обсуждаются в эксперименте, сообщения о клинических результатах встречаются относительно редко.

Для изучения послеоперационного гипопаратиреоза в эксперименте общепринятой считается выполнение паратиреоидэктомии. После моделирования послеоперационного гипопаратиреоза наблюдали гипокальциемию, максимальные сроки, описанные в работах, — до 3 недель. Если удаление околощитовидных желез было неполным, уровень кальция повышался к третьей неделе. Однако процент таких исходов не указывается, равно как и нет однозначных сведений о пожизненности послеоперационного гипопаратиреоза у животных после паратиреоидэктомии, возможности коррекции гипокальциемии, летальности. [18] Вследствие чего экспериментальная модель послеоперационного гипопаратиреоза нуждается в усовершенствовании. Необходимо изучить механизмы течения экспериментального гипопаратиреоза, его особенности и критерии оценки.

Наличие большого количества экспериментальных и клинических исследований и отсут-

ствие однозначных подхода, показаний, алгоритмов к лечению послеоперационного гипопаратиреоза заставляют продолжать исследования в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долидзе Д.Д., Мумладзе Р.Б., Лебединский И.Н., Карадимитров Г.Н. и др. Профилактика повреждения возвратного гортанного нерва при операциях на щитовидной железе // *Анналы хирургии*. — 2008. — № 4. — С. 13–18.
2. Попов О.С., Логвинов С.В., Лян Н.И., Ларионов М.М. и др. Морфологическое и лабораторное подтверждение экспериментальной модели эндовазальной аутоперитрансплантации околощитовидных желез в профилактике послеоперационного гипопаратиреоза и в лечении первичного гиперпаратиреоза // *Сиб. мед. Журнал*. — 2011. — Т. 26, № 4, Вып. 2. — С. 177–178.
3. Романчишен А.Ф., Багатурия Г.О., Зенкова А.В. Профилактика гипопаратиреоза после операций на щитовидной железе // *Вестник хирургии*. — 2010. — Т. 169, № 2. — С. 39–41.
4. Тапперман Ж., Тапперман Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М., 1989. — 656 с.
5. Abboud B., Sargi Z., Akkam M., Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia // *J. Am. Coll. Surg.* — 2002. — Vol. 195 (4). — P. 456–461.
6. Anthony T., Fong P., Goyal F. Development of parathyroid hormone-controlled release system as a potential surgical treatment for hypoparathyroidism // *J. Pediatr. Surg.* — 2005. — Vol. 40. — P. 81–85
7. Asari R., Koperek O., Kaczirek K. et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective study // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143. — P. 132–137.
8. Barreira C.E., Cernea C.R., Brandao L.G., Custodio M.R. et al. Effects of time on ultrastructural integrity of parathyroid tissue before cryopreservation // *World J. Surg.* — 2011. — Vol. 35 (11). — P. 2440–2444.
9. Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T. Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 335–339.
10. Cohen M.S., Dilley W.G., Wells S.A. Jr. et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: A 13-year prospective analysis // *Surgery*. — 2005. — Vol. 138. — P. 1033–1040.
11. Del Rio L., Castro A., Bernaldez R., del Palacio A. et al. Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia // *Acta Otorrinolaringol. Esp.* — 2011. — Vol. 62 (4). — P. 265–273.
12. Dib-Kuri A., Revilla A., Chavez-Peon F. // *Transplantation today*. — NY, 1975. — N 3. — P. 753–756.
13. Falk S.A., Birken E.A., Baran D.T. Temporary postthyroidectomy hypocalcemia // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1998. — Vol. 114. — P. 168–174.

14. Guerrero M.A., Evans D.B., Lee J.E., Bao R. et al. // *World. J. Surg.* — 2008. — Vol. 32. — P. 836—839.
15. Guller U., Schonholzer C., Martinoli S. Recurrent hyperparathyroidism in kidney failure patients after total parathyroidectomy and autotransplantation. Case report and review of the literature // *Swiss Surg.* — 2000. — Vol. 6 (4). — P. 179—181.
16. Harris V.W., Jan De Beur S. Postoperative hypoparathyroidism: Medical and surgical therapeutic options // *Thyroid.* — 2009. — Vol. 19. — P. 967—973.
17. Hasse C., Bohrer T., Barth P., Stinner B. et al. Parathyroid xenotransplantation without immunosuppression in experimental hypoparathyroidism: long-term in vivo function following microencapsulation with a clinically suitable alginate // *World J. Surg.* — 2000. — Vol. 24 (11). — P. 1361—1366.
18. Hasse C., Schrezenmeir J., Stinner B., Scharck C. et al. Successful allotransplantation of microencapsulated parathyroids in rats // *World J. Surg.* — 1994. — Vol. 18 (4). — P. 630—634.
19. Herrera M., Grant G., Van Heerden J.A., Fitzpatrick L.A. Parathyroid autotransplantation // *Arch. Surg.* — 1992. — Vol. 127, N 7. — P. 825—830.
20. Iovino F., Armano G., Auriemma P.P., Sergio R. et al. L'ingegnerizzazione tissutale delle cellule paratiroidee // *G. Chir.* — Vol. 31, N 6/7. — P. 312—315.
21. Kowdley K.V., Coull B.M., Orwoll E.S. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism // *Am. J. M. Sci.* — 1999. — Vol. 317 (5). — P. 273—277.
22. Kukreja S.C., Johnson P.A., Ayala G. *Experientia.* — 1979. — N 35. — P. 559—560.
23. Lahey F.H. The transplantation of parathyroids in partial thyroidectomy // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1926. — Vol. 62. — P. 508—509.
24. Marx S.J. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1863—1875.
25. McHenry C.R., Stenger D.B., Calandro N.K. The effect of cryopreservation on parathyroid cell viability and function // *Am. J. Surg.* — 1997. — Vol. 174, N 5. — P. 481—484.
26. Nawrot I., Wozniwicz B., Tolloczko T., Sawicki A. et al. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results // *Transplantation.* — 2007. — Vol. 83 (6). — P. 734—740.
27. Page C., Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goiter: Report of 351 surgical cases // *J. Laryngol. Otol.* — 2007. — Vol. 121. — P. 237—241.
28. Paliogiannis P., Attene F., Torre C., Denti S. et al. IPTH dosage as a prognosis predictor of postoperative hypocalcemia in patients submitted to total thyroidectomy // *Ann. Ital. Chir.* — 2011. — Vol. 82 (2). — P. 111—115.
29. Percival R.C., Hargreaves A.W., Kanis J.A. The mechanism of hypocalcemia following thyroidectomy // *Acta Endocrinol.* — 1985. — Vol. 109. — P. 220—226.
30. Prichard R.S., Edhouse P.J., Sidhu S.B., Sywak M.S. et al. Post-operative partial hypoparathyroidism: an under-recognized disorder // *ANZ J. Surg.* — 2011. — Vol. 81 (7—8). — P. 524—527.
31. Richards M.L., Thompson G.B., Farley D.R., Grant C.S. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring // *Am. J. Surg.* — 2008. — Vol. 196. — P. 937—943.
32. Riter C.S., Slatopolsky E., Santoro S., Brown A.J. Parathyroid cells cultured in collagen matrix retain calcium responsiveness: importance of three-dimensional tissue architecture // *J. Bone Miner Res.* — 2004. — Vol. 19 (3). — P. 491—498.
33. See A.C.H., Soo K.C. Hypocalcemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis // *Br. J. Surg.* — 1997. — Vol. 84. — P. 95—97.
34. Steen S., Rabeler B., Fisher T., Arnold D. Predictive factors for early postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism // *Proceedings (Baylor University. Medical center).* — 2009. — Vol. 22, N 10. — P. 124—127.
35. Tanaka Y., Funahashi H., Imai T., Tobinaga J. et al. Heterotransplantation of human parathyroid glands into nude mice // *Endocrine J.* — 1995. — Vol. 42 (1). — P. 9—14.
36. Thomusch O., Machens A., Sekulla C. et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients // *Surgery.* — 2003. — Vol. 133. — P. 180—195.
37. Tolloczko T., Wozniwicz B., Sawicki A., Gorski A. // *Ibid.* — 1997. — Vol. 29. — P. 998—1000.
38. Veyseller B., Aksoy F., Yildirim Y.S., Karatas A. et al. Effect of recurrent laryngeal nerve identification technique in thyroidectomy on recurrent laryngeal nerve paralysis and hypoparathyroidism // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2011. — Vol. 137 (9). — P. 897—900.
39. Yao C.Z., Ishizuka J., Townsend C.M. Jr., Thompson J.C. Successful intracerebroventricular allotransplantation of parathyroid tissue in rats without immunosuppression // *Transplantation.* — 1993. — Vol. 55 (2). — P. 251—253.
40. Zarnegar R., Brunaud L., Clark O.H. Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2003. — Vol. 32. — P. 483—502.

Сведения об авторах

Аюшеева Анастасия Валерьевна — аспирант ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (902) 567-67-83; e-mail: ava_irk@inbox.ru)

Ильичева Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-78-28)

Лепехова Светлана Александровна — доктор биологических наук, заведующая научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-76-67)