

Рецидивная зобная трансформация и послеоперационный гипотиреоз — аргументы к выполнению органосохраняющих операций на щитовидной железе

Галян А.Н.¹, Попов О.С.¹, Тихонов В.И.¹, Завадовская В.Д.¹,
Гаспарян С.Н.¹, Удут В.В.²

Recurrent goitrous transformation and postoperative hypothyroidism — the arguments to execution of organ-preserving thyroid surgery

Galyan A.N., Popov O.S., Tikhonov V.I., Zavadovskaya V.D.,
Gasparyan S.N., Udut V.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

© Галян А.Н., Попов О.С., Тихонов В.И. и др.

Проведено обследование 557 больных диффузно-узловым коллоидным зобом с разными функциональными состояниями щитовидной железы после традиционных хирургических вмешательств. В послеоперационном периоде диагностировано гипотиреодное состояние и на его фоне рецидив узлообразования в тиреоидном остатке. С целью профилактики развития послеоперационного гипотиреоза предложены органосохраняющие методики операций — локальная криодеструкция патологических образований щитовидной железы и аутотрансплантация неизменной тиреоидной ткани в большой сальник.

Ключевые слова: гипотиреоз, щитовидная железа, аутотрансплантация, криодеструкция.

The study included 557 patients with diffuse nodular colloidal goiter and different functional state of thyroid gland after routine surgeries. In the postoperative period was diagnosed hypothyroidism and in its presence the relapse nodulation in thyroid residue. In order to prevent the development of postoperative hypothyroidism, organopreserve surgical methods of the local cryodestruction of pathologic area thyroid gland and autotransplantation of intact thyroid tissue were suggested.

Key words: hypothyroidism, thyroid gland, autotransplantation, cryodestruction.

УДК 616.441-089.168.1-06:616.441-008.64-036.65-008.61

Введение

Хирургическое вмешательство по праву считается наиболее эффективным и радикальным способом лечения больных с разнообразной патологией щитовидной железы (ЩЖ). Однако оно часто сопровождается развитием таких специфических осложнений, как кровотечение, повреждение гортанных нервов, гипопаратиреоз. Частота встречаемости этих осложнений увеличивается с ростом числа хирургических вмешательств, их объема, а также при рецидиве зоба, особенно если операции выполняются в непрофиль-

ных стационарах. Этим объясняется стремление многих хирургов к выполнению малотравматичных органосохраняющих операций, позволяющих предупредить или уменьшить проявления еще одного неизбежного осложнения радикального вмешательства — послеоперационного гипотиреоза. Но стремление к сохранению максимально возможного объема тиреоидной ткани часто становится причиной рецидивной зобной трансформации, приводящей к повторным хирургическим вмешательствам с еще более высоким риском развития послеоперационных осложнений.

Цель представленной работы — опираясь на исследование специфического гормонального статуса и рецидивирования зубной трансформации, аргументировать возможность и рациональность клинического применения разработанных органосохраняющих методов хирургической коррекции диффузно-узловатого коллоидного зоба, таких как криодеструкция патологических образований ЩЖ и аутотрансплантация неизменной ткани ЩЖ в большой сальник как самостоятельно, так и в сочетании с применением аутологичных полипотентных мезенхимальных стромальных клеток (АПМСК).

Материал и методы

В исследование включены 557 больных диффузно-узловатом коллоидным зобом (ДУКЗ) II—IV степени увеличения ЩЖ (по О.В. Николаеву). Средний возраст женщин (493 пациентки) составил $(57,4 \pm 4,4)$ года, а мужчин (64 пациента) — $(51,2 \pm 3,6)$ года. Традиционные оперативные вмешательства выполнены 521 пациенту (267 — тиреоидэктомия, 110 — гемитиреоидэктомия, 67 — субтотальная резекция ЩЖ, 56 — гемитиреоидэктомия в сочетании с резекцией второй доли ЩЖ, 21 — резекция обеих долей); 30 пациентам в сочетании с традиционными вмешательствами выполнена локальная криодеструкция патологических очагов ЩЖ, а 6 больным после тиреоидэктомии проведена аутотрансплантация неизменной ткани ЩЖ в большой сальник. В предоперационном периоде 23 пациента находились в гипотиреоидном состоянии и получали корректирующее гормональное лечение, а 498 — в состоянии эутиреоза, из которых 396 получали гормональные тиреоидные препараты. Все пациенты (36 женщин), которым выполнялась криодеструкция и аутотрансплантация неповрежденной ткани ЩЖ, находились перед операцией в состоянии эутиреоза.

Через 7 сут после хирургического лечения всем пациентам назначали тиреоидные препараты в индивидуальных дозах в зависимости от объема операции и исходного гормонального статуса. Исследовались уровни тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), свободные T_4 , T_3 до операции и через 1 мес после операции. Ультразвуковое исследование ЩЖ выполнялось на аппаратах Sonoline G-40 (Siemens, Германия) и Aloka SSD-1700 (Япония) по стандартной методике до операции, через 6 и 12 мес

после операции. Исследование проводилось в серошкальном изображении с использованием режима цветного доплеровского картирования (ЦДК). Сцинтиграфическое исследование проводилось также через 6 и 12 мес после операции на гамма-камере Searle Scintiview (США) с использованием ^{99m}Tc -пертехнетата.

Методика криодеструкции патологических образований ЩЖ заключалась в следующем. После традиционно выполненных этапов выделения ЩЖ, ее ревизии и интраоперационного получения цитологического подтверждения доброкачественности процесса производилась локальная криодеструкция узловатых образований при помощи криоапликатора с рабочими насадками диаметром до 2 см трехкратно по 1 мин с интервалом в 1 мин (патент на изобретение 2151579 «Способ лечения заболеваний щитовидной железы» от 27.06.2000 г.). Методика аутотрансплантации неповрежденной ткани ЩЖ в большой сальник заключалась в следующем. После традиционно выполненной тиреоидэктомии из удаленной ткани ЩЖ высекались 6—8 неизменных фрагментов тиреоидной ткани размером 4×10 мм, которые после интраоперационного цитологического подтверждения доброкачественности процесса трансплантировались в большой сальник через микролапаротомный доступ.

Экспериментальный раздел по трансплантации неизменной ткани ЩЖ в большой сальник с применением АПМСК выполнялся на тиреоидэктомированных 150 шестимесячных крысах-самцах линии Вистар массой тела 300—350 г. Животные были разделены на группы: I — с трансплантацией участка ткани ЩЖ (32 крысы); II — с трансплантацией тканевого гомогенизата ЩЖ (32 крысы); III — с трансплантацией участка ткани ЩЖ и введением в трансплантат 500 тыс. АПМСК (32 крысы); IV — с трансплантацией тканевого гомогенизата ЩЖ и введением в трансплантат 500 тыс. АПМСК (34 крысы). Контрольную группу составили 20 интактных крыс.

АПМСК готовили по следующей методике. Получали суспензию костномозговых клеток в 1 мл препаративной среды, содержащей 95% RPMI-1640 и 5% эмбриональной телячьей сыворотки. После фильтрации через капроновый фильтр и отмывания клеток путем центрифугирования при 1 500 об/мин в течение 10 мин взвесь клеточных элементов в 5 мл препаративной среды помещали в чашке Петри в CO_2 -

инкубатор с 5% CO₂ при температуре 37 °С на 90 мин. Путем клонирования *in vitro* в полувязкой культуральной метилцеллюлозной среде с добавлением L-глутамина определяли содержание колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕ-Ф) (коммитированных мезенхимальных предшественников) во вводимой клеточной взвеси. Содержание мезенхимальных стволовых клеток во фракции аутологичных адгезирующих костномозговых клеток определяли методом лимитирующих разведений. Проведенные исследования показали, что содержание КОЕ-Ф во взвеси адгезирующих клеток костного мозга составляло $476,6 \pm 25,6$ на 10^6 нуклеаров, а мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (мезенхимальных стволовых клеток) — 113 ± 12 на 10^6 трансплантируемых клеток. Адгезирующие элементы отделяли с помощью 0,25%-го раствора трипсина и 0,02%-го раствора ЭДТА в соотношении 1 : 1 в течение 15 мин при тех же условиях. После двукратного отмывания клетки разводили до необходимой концентрации и вводили в трансплантат по 500 тыс. клеток в 0,2 мл препаративной среды.

Функциональное состояние трансплантированной ткани ЩЖ оценивали через 1 и 3 мес после операции. Крыс под наркозом забивали методом дислокации шейных позвонков, полученные при этом 5—7 мл крови центрифугировали и отбирали 3—4 мл сыворотки по стандартной методике для исследования ТТГ, Т₄, Т₃, свободных Т₄, Т₃, далее выполняли лапаротомию и извлекали трансплантат (патент на изобретение № 2290086 «Способ восстановления функции щитовидной железы» от 27.12.2006 г.). Гистологическое исследование и морфометрию трансплантата проводили по стандартной методике (увеличение 160).

Количественные показатели выражались в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего. Внутри- и межгрупповые различия показателей оценивались с использованием непараметрического U -критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследования специфического гормонального статуса убедительно свидетельствуют, что коррекция гипотиреоидного состояния в предоперационном периоде стабилизирует состояние в границах эутиреоза. Так, у

пациентов с исходным гипотиреозом корригирующая терапия привела к снижению уровня ТТГ от $(4,5 \pm 0,02)$ до $(3,1 \pm 0,02)$ мкМЕ/мл и повышению показателей Т₄ с $(48,4 \pm 4,1)$ до $(88,5 \pm 8,1)$ нмоль/л, свободного Т₄ с $(8,7 \pm 2,7)$ до $(18,2 \pm 3,0)$ нмоль/л, Т₃ с $(0,97 \pm 0,03)$ до $(2,3 \pm 1,0)$ нмоль/л ($p < 0,05$), свободного Т₃ с $(3,5 \pm 0,7)$ до $(5,1 \pm 1,4)$ нмоль/л. В послеоперационном периоде у больных ДУКЗ с исходным гипотиреозом вновь отмечаются девиации гормонального статуса в сторону усиления гипотиреоидного состояния. Отмечено повышение уровня ТТГ до $(6,3 \pm 0,9)$ мкМЕ/мл и снижение значений Т₄ до $(63,7 \pm 6,4)$ нмоль/л, Т₄ до $(9,4 \pm 2,1)$ нмоль/л (значимые отличия $p < 0,05$), Т₃ до $(1,2 \pm 0,8)$ нмоль/л, свободного Т₃ до $(5,0 \pm 1,2)$ нмоль/л.

У больных ДУКЗ с исходным эутиреозом в послеоперационном периоде исследуемые показатели достигли следующего уровня: ТТГ — $(5,1 \pm 0,8)$ мкМЕ/мл, Т₄ — $(99,4 \pm 9,8)$ нмоль/л, свободного Т₄ — $(14,1 \pm 2,7)$ нмоль/л, Т₃ — $(1,5 \pm 0,07)$ нмоль/л, свободного Т₃ — $(5,0 \pm 1,1)$ нмоль/л.

Таким образом, у всех пациентов с ДУКЗ в послеоперационном периоде, несмотря на достигнутый дооперационный эутиреоз, вновь развивается гипотиреоидное состояние, которое при неадекватной последующей коррекции у пациентов с нерадикально выполненными операциями будет способствовать рецидивной зубной трансформации тиреоидных остатков. Данное представление подтверждено результатами ультразвукового (УЗ) исследования и сцинтиграфии 95 больных диффузно-узловым зобом и выполненными традиционными оперативными вмешательствами через 6 и 12 мес после хирургического лечения.

Объемы операций включали: тиреоидэктомий — 35, гемитиреоидэктомий — 30, гемитиреоидэктомий с резекцией второй доли — 30. По результатам УЗИ и сцинтиграфии в послеоперационном периоде пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 76 пациентов, у которых независимо от объема операции в тиреоидном остатке и в ложе щитовидной железы после тиреоидэктомии признаков рецидивирования не обнаружено. У 10 пациентов второй группы в тиреоидных остатках были выявлены узловые образования, характеризующиеся как изоэхогенные однородные узлы до $4,6 \times 9,3$ мм с тонким анэхогенным ободком и перинодулярным типом кровотока,

расцененные как рецидивирование узловой трансформации тиреоидного остатка. Третью группу составили 9 пациентов после тиреоидэктомии с УЗ-признаками остаточной тиреоидной ткани. При скитиграфическом исследовании во всех наблюдениях установлены участки накопления радиофармацевтического препарата (РФП).

Уменьшить напряженность послеоперационного гипотиреоза помимо назначения корректирующей гормональной терапии позволит применение разработанных авторами методов малоинвазивных и органосберегающих технологий хирургического лечения. Создан алгоритм применения криодеструкции патологических образований ЩЖ, основывающийся на определении объема непораженной узлами тиреоидной ткани. При узловой трансформации в одной доле (до 2 см) рекомендуется выполнять локальную криодеструкцию узлов, а при наличии узлов более 2 см выполнять резекцию доли с криодеструкцией мелких узлов в тиреоидном остатке. В случае незначительной зобной трансформации обеих долей (до 30% каждой доли) с узлами до 2 см рациональна криодеструкция узлов обеих долей или субтотальная резекция доли ЩЖ с наибольшим объемом поврежденной тиреоидной ткани в сочетании с криодеструкцией узлов менее измененной доли. При более значительной зобной трансформации (более 30%) рациональна гемитиреоидэктомия более поврежденной доли в сочетании с резекцией менее поврежденной второй доли и криодеструкцией узлов до 2 см в оставшемся тиреоидном остатке. При диффузно-узловом поражении (узлы более 2 см) обеих долей, где объем поврежденной ткани ЩЖ составляет более 70%, рационально выполнять тиреоидэктомию и рассматривать вопрос об аутотрансплантации неизменной тиреоидной ткани в большой сальник.

При исследовании тиреоидного статуса у 30 больных ДУКЗ с примененной криодеструкцией в предоперационном периоде получены следующие показатели ТТГ — $(3,4 \pm 0,5)$ мкМЕ/мл, T_4 — $(74,1 \pm 5,8)$ нмоль/л, свободного T_4 — $(14,7 \pm 1,9)$ нмоль/л, T_3 — $(1,8 \pm 0,4)$ нмоль/л, свободного T_3 — $(6,1 \pm 1,1)$ нмоль/л, а в послеоперационном периоде произошли следующие изменения: ТТГ — $(3,9 \pm 0,7)$ мкМЕ/мл, T_4 — $(93,5 \pm 6,1)$ нмоль/л ($p < 0,05$), свободный T_4 — $(15,4 \pm 2,2)$ нмоль/л, T_3 — $(2,1 \pm 0,5)$ нмоль/л, сво-

бодный T_3 — $(6,8 \pm 1,2)$ нмоль/л. По данным УЗ-мониторинга (3-летнее наблюдение) у больных этой группы на фоне проводимой гормональной коррекции не отмечено изменений в виде рецидивной зобной перестройки тиреоидных остатков. На скитиграфической картине отмечено диффузное накопление РФП. Методика аутотрансплантации неповрежденной ткани ЩЖ применена у 6 пациенток, которым высеченные из удаленной щитовидной железы неизменные участки тиреоидной ткани трансплантированы в большой сальник через микролапаротомный доступ. Показатели тиреоидного статуса в послеоперационном периоде на фоне проводимой гормональной коррекции фактически соответствовали предоперационным значениям и определялись на следующем уровне: ТТГ — $(3,3 \pm 0,6)$ мкМЕ/мл, T_4 — $(87,4 \pm 4,8)$ нмоль/л, свободный T_4 — $(12,3 \pm 1,7)$ нмоль/л, T_3 — $(1,9 \pm 0,6)$ нмоль/л, свободный T_3 — $(7,2 \pm 1,4)$ нмоль/л, что вместе с полученными через 6 мес данными скитиграфии, показывающими накопление РФП в месте фиксации ауто-трансплантата в большом сальнике, может свидетельствовать о его функциональной состоятельности.

Более перспективно дальнейшее изучение возможности клинического применения методики ауто-трансплантации неизменной ткани ЩЖ в большой сальник в условиях применения АПМСК, которые при введении в тиреоидный трансплантат способны запускать механизмы собственной дифференцировки в тиреоидную ткань. Проведенный через 1 и 3 мес мониторинг тиреоидного статуса и гистологическое исследование трансплантата у экспериментальных животных подтвердили жизнеспособность и функциональную активность трансплантата.

Заключение

В послеоперационном периоде у больных с ДУКЗ, несмотря на эффективную, казалось бы, до операции коррекцию гормонального статуса и достигнутое эутиреоидное состояние, развивается гипотиреоз, несвоевременная и неадекватная компенсация которого способствует возникновению рецидивной зобной трансформации. Снизить напряженность послеоперационного гипотиреоза позволяющие разработанные методики малоинвазивных и органосохраняющих операций — криодеструкция патологических образований щитовидной железы и аутотрансплантация неповрежденной ткани щитовидной железы в большой сальник как

шой сальник как самостоятельно, так и в условиях применения АПМСК.

Литература

1. Бондаренко Т.П., Божок Г.А., Алабедалькарім Н.М. та ін. Ксенотрансплантація кріоконсервованого ендокринного матеріалу як метод корекції гіпофункції залоз в експерименті // Трансплантологія. 2003. Т. 4, № 4. С. 60—63.
2. Галян А.Н., Попов О.С., Удут В.В. Механизмы формирования послеоперационной адаптации при комплексном лечении тиреопатий // Бюл. сиб. медицины. 2009. Т. 8, № 3. С. 5—10.
3. Галян А.Н. Применение клеточной терапии — путь повышения эффективности аутогенной трансплантации щитовидной железы // Бюл. сиб. медицины. 2009. Т. 8, № 4. С. 17—21.
4. Галян А.Н., Попов О.С., Удут В.В. и др. Трансплантация тиреоидной ткани в условиях клеточной терапии // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, прил. 1. С. 20.
5. Галян А.Н., Попов О.С., Удут В.В. и др. Морфологическая характеристика тиреоидного трансплантата в условиях клеточной терапии // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, прил. 1. С. 22.
6. Гнилорыбов Т.Е. Гомотрансплантация эндокринных желез // Трансплантация органов и тканей. М., 1966. С. 667.
7. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удут В.В. и др. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса. Томск, 1996.
8. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Гончаров Г.Ф. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы. М., 1994. 211 с.
9. Калинин А.П., Киселёва Т.П. Аутоиммунный тиреоидит: методические рекомендации. М., 1991. 19 с.
10. Кипренский Ю.В., Ермакова И.П., Аметов А.С. и др. Микрохирургическая аллотрансплантация щитовидно-паращитовидного комплекса // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии: тез. докл. IV съезда эндокринологов УССР. Киев, 1987. С. 176—177.
11. Кулинский В.И., Ольховский В.А. // Успехи современной биологии. 1992. Т. 112, вып. 5—6. С. 697—714.
12. Новицкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С., Шевцова Н.М. Гемопоз, гормоны, эволюция. Новосибирск, 1997.
13. Панин Л.Е. Биохимические механизмы старения. Новосибирск, 1983.
14. Попов О.С., Галян А.Н., Ставрова Л.А. и др. Динамика функционального состояния трансплантата щитовидной железы в условиях стимуляции аутологичными адгезирующими костномозговыми клетками // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2005. № 4. С. 200—202.
15. Попов О.С., Удут В.В., Титов Д.С. и др. Способ профилактики послеоперационного гипотиреоза: патент РФ 2161917 от 20 января 2001 г.
16. Скалецкий Н.Н., Загребина О.В. Флотирующие культуры, получаемые из щитовидной железы плодов человека и трансплантация их больным гипотиреозом // Трансплантация органов. Львов, 1990. С. 24—125.
17. Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И. Клеточная трансплантация как метод лечения послеоперационного гипопаратиреоза и гипотиреоза // Материалы междунар. науч. форума «Патология околощитовидных желез: современные принципы диагностики и лечения». 28—30 мая 2010 г. СПб.: ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава», медицинский факультет СПбГУ, СПбМАПО. С. 142—144.
18. Эндокринология и метаболизм / под ред. Ф. Флеминга. М., 1985. Т. 2.
19. Matsumoto M., Ishiguro H., Tomita Y. et al. The changes of thyroid function after transplantation of marrow in young patients // *Pediatr Int.* 2004. Jun. 46 (3). P. 291—295.
20. Parr E.L., Bowen K.M., Lafferty K.J. Cellular changes in cultured mouse thyroid glands and islets of langerhans // *transplantation.* 1980. V. 30. P. 135—141.
21. Reigh-Yi Lin, Atsushi Kubo, Gordon M. Keller, Terry F. Davies. Ability of stem cells to differentiate into thyrocyte-like cells *in vitro* // *Endocrinology.* 2003. V. 144, № 6. P. 2644—2649.

Поступила в редакцию 15.05.2010 г.

Утверждена к печати 25.05.2010 г.

Сведения об авторах

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

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

В.И. Тихонов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

В.Д. Завадовская — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

С.Н. Гаспарян — аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

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

Для корреспонденции

Галян Андрей Николаевич, тел.: 8 (382-2) 53-42-15, 53-32-81.