

1
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.441-008.64-089.843

ХРЫЩАНОВИЧ

Владимир Янович

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА
ПУТЕМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПАРАТИРОЦИТОВ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Минск 2015

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный консультант: **Третьяк Станислав Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Гаин Юрий Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Руммо Олег Олегович, доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по хирургии учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска, руководитель Республиканского научно-практического центра «Трансплантации органов и тканей»

Холодова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор

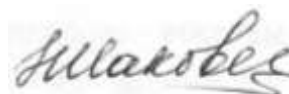
Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 19 мая 2015 г. в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; [e-mail rector@bsmu.by](mailto:rector@bsmu.by) (тел. (375-17) 272 55 98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» апреля 2015 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



Н.В. Шаковец

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая паратиреоидная недостаточность является одной из сложнейших биомедицинских проблем современной эндокринологии и эндокринной хирургии. По данным разных авторов частота перманентного гипопаратиреоза после хирургических вмешательств на щитовидной и паращитовидной железах может достигать 68% [Королевская Л.И., 2003; Дубский С.В. и др., 2004; Shen W. et al., 2003; Rosato L. et al., 2004; Bergenfelz A. et al., 2008]. До настоящего времени безальтернативным методом лечения гипопаратиреоза остается использование экзогенно вводимых лекарственных средств: солей кальция, витамина Д, его метаболитов и/или аналогов, что позволяет достичь удовлетворительной компенсации заболевания у определенной части пациентов [Мохорт Т.В., Катушкина А.П., 2001; Bilezikian J. et al., 2011]. Однако, по-прежнему, сохраняется существенное количество пациентов, течение гипопаратиреоза у которых проходит в тяжелой форме с частыми клинико-метаболическими декомпенсациями, развитием осложнений как самого заболевания, так и длительной заместительной терапии (тетания, полиорганный кальциноз, нефролитиаз и нефрокальциноз, катаракта, желудочно-кишечные расстройства, аллергические реакции, постинъекционные некрозы мягких тканей) [Королева А.А., 2004; Fredriech K. et al., 2003; Rastogi R. et al., 2003; De Sanctis V. et al., 2010]. Наряду с серьезными экономическими расходами, связанными с оказанием им амбулаторной и стационарной лечебно-диагностической помощи, в последние годы активно изучается влияние гипопаратиреоза на снижение показателей качества жизни пациентов, что прямо или косвенно отражается на их трудоспособности, производительности труда и степени социальной реабилитации [Gunnarsson T. et al., 2001; Arlt W. et al., 2002; Radanovic-Grguric L. et al., 2003; Wekking E. et al., 2005]. В то же время, в отличие от целого ряда гипофункциональных эндокринных заболеваний (сахарный диабет, гипотиреоз, гипопитуитаризм, гипокортицизм, гипогонадизм), гормонзаместительная терапия гипопаратиреоза паратгормоном не нашла клинического применения в силу многих объективных причин: отсутствуют сведения о безопасности и режимах дозирования препарата, необходимость многократных ежедневных инъекций, низкий коммерческий интерес со стороны потенциальных производителей, быстрое (в течение 10 месяцев) развитие резистентности, возможный риск развития остеосаркомы [Winer K. et al., 1996; Tashjian A., Goltzman D., 2008]. Одним из решений проблемы лечения пациентов с тяжелыми формами гипопаратиреоза может быть разработка методов трансплантации клеток или ткани паращитовидной железы.

Клеточная ксенотрансплантация не получила широкого применения в клинической практике вследствие развития реакции отторжения и наличия трансплантат-ассоциированных инфекционных рисков [Fishman J., 1994; Chapman L. et al., 1995]. Несомненно, что для трансплантационного лечения гипопаратиреоза лучшим источником гормонпродуцирующей ткани является аллогенная паратиреоидная ткань, главным образом из-за схожей антигенной структуры. Аденоматозная или гиперплазированная аллогенная паратиреоидная ткань также может рассматриваться в качестве потенциального источника паратироцитов, однако, исследования в этой области все еще находятся в рамках научного эксперимента или представляют собой единичные клинические сообщения [Tolloczko T. et al., 1996; Ulrich F. et al., 2004; Torregrosa N. et al., 2005; Cabane P. et al., 2009]. При этом период эффективного функционирования аллогенных паратиреоидных трансплантатов в этих сообщениях колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев, даже на фоне иммуносупрессивной терапии. Вместе с тем, результаты отечественных экспериментально-клинических исследований по изучению судьбы различных тканевых объектов, помещенных в ток крови, показали, что ткани, имеющие диффузионный тип питания, могут длительное время сохраняться, не подвергаясь реакции отторжения [Шотт А.В., Третьяк С.И., 1982; Третьяк С.И., 1996; Прохоров А.В. и др., 2002].

Исходя из вышеизложенного, поиск эффективного метода хирургического лечения гипопаратиреоза является важной задачей, стоящей перед современной эндокринной трансплантологией.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами), темами

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы 2-й кафедры хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» «Разработка и усовершенствование способов диагностики и лечения больных с гепатопанкреатобилиарной патологией» (№ государственной регистрации 2008365 от 12.03.2008 г.), в рамках государственного научно-технического проекта «Разработать и внедрить способ хирургического лечения больных гипотиреозом и гипопаратиреозом путем ксенотрансплантации тироцитов и паратироцитов» (№ государственной регистрации 20101562 от 12.07.2010 г.), в рамках государственного инновационного проекта «Разработать и внедрить метод хирургического лечения гипопаратиреоза» (№ государственной регистрации 20132515 от 06.12.2013 г.). Тема диссертации утверждена на заседаниях ученого Совета

УО «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 9 от 12.11.2013 г.), ученого медицинского Совета Министерства здравоохранения Республики Беларусь (письмо № 09-13/625 от 03.12.2013 г.) и соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом путем разработки принципиально новой технологии аллотрансплантации клеток паращитовидной железы.

Задачи исследования:

1. Установить причины, распространенность и тяжесть послеоперационного гипопаратиреоза у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на щитовидной железе в Республике Беларусь.

2. Оценить эффективность стандартной заместительной терапии послеоперационного гипопаратиреоза и гипотиреоза средней и тяжелой степени тяжести на основании анализа показателей качества жизни, фосфорно-кальциевого и тиреоидного гомеостаза.

3. Разработать комплекс мероприятий, направленных на выделение тироцитов и паратироцитов из ксеногенных щитовидной и паращитовидной желез.

4. Разработать и внедрить в клинику эффективный, безопасный и малотравматичный метод хирургического лечения гипотиреоза и гипопаратиреоза путем ксенотрансплантации макроинкапсулированной культуры тироцитов и паратироцитов в сосудистое русло реципиента.

5. Разработать метод выделения аллогенных паратироцитов из гиперплазированной паращитовидной железы живых неродственных доноров с гиперпаратиреозом, определить их жизнеспособность и функциональную активность, а также возможность длительного криосохранения без ущерба структурно-функциональной целостности.

6. Разработать метод лечения послеоперационного гипопаратиреоза средней и тяжелой степени тяжести путем внутриартериальной аллотрансплантации макроинкапсулированных паратироцитов в глубокую бедренную и внутреннюю подвздошную артерии, на основании клинико-лабораторных показателей изучить его терапевтическую эффективность в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

7. Разработать новый метод эндоваскулярной аллотрансплантации неинкапсулированных паратироцитов в селезеночную артерию, провести сравнительный анализ его возможных преимуществ и недостатков с «открытой» операцией. Изучить эффективность использования других малоинвазивных методов свободной паратиреоидной аллотрансплантации в паренхиму печени и мышцы предплечья.

8. Определить влияние паратиреоидной аллотрансплантации на основные параметры качества жизни пациентов с гипопаратиреозом и установить зависимость этих параметров от показателей сывороточных паратгормона и кальция.

Научная новизна

1. Впервые установлены причины и истинная частота транзиторного и перманентного гипопаратиреоза, неврологических и более редких осложнений хирургических вмешательств на щитовидной железе в Республике Беларусь.

2. Впервые проведена комплексная оценка эффективности стандартного лечения хронического гипопаратиреоза с использованием валидных анкет-опросников SF-36 и NAIF, а также изучено влияние показателей фосфорно-кальциевого обмена на основные параметры качества жизни пациентов.

3. Впервые разработана методика выделения жизнеспособной культуры аллогенных паратирицитов с высокой секреторной активностью из парашитовидной железы живых неродственных доноров с первичным и вторичным гиперпаратиреозом, а также изучено влияние длительного криосохранения на морфо-функциональные свойства культивируемых паратирицитов.

4. Впервые разработаны и апробированы в клинической практике методики внутриартериальной ксено- и аллотрансплантации тироцитов и паратирицитов из артериотомического (с макроинкапсуляцией клеток) и малоинвазивного эндоваскулярного (без инкапсуляции клеток) доступов.

5. Впервые установлено, что в сосудистом русле возможно длительное сохранение жизнеспособности аллогенной культуры паратирицитов без использования иммуносупрессивной терапии, а микропористая макроинкапсуляция способствует увеличению сроков функциональной активности трансплантата.

6. Впервые установлены прогностические факторы выживаемости клеточного паратиреоидного аллотрансплантата.

7. Впервые изучено влияние паратиреоидной аллотрансплантации на качество жизни пациентов с гипопаратиреозом, а также установлена взаимосвязь паратгормона с основными параметрами физического и психического здоровья реципиентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота развития перманентного и транзиторного гипопаратиреоза после хирургических вмешательств на щитовидной железе в Республике Беларусь соответствует общемировым статистическим показателям.

2. Стандартная медикаментозная терапия послеоперационного гипопаратиреоза и гипотиреоза средней и тяжелой степени тяжести не всегда приводит к полноценному восстановлению фосфорно-кальциевого и тиреоидного гомеостаза и качества жизни пациентов.

3. Комплекс мероприятий, включающих использование дополнительной ферментативной обработки щитовидной и паращитовидной желез новорожденных кроликов, специальной культуральной подложки, ростостабилизирующих добавок и адаптогенов, интермиттирующих температурных режимов культивирования, позволяет получить культуру тироцитов и паратирицитов с высокой функциональной активностью и устойчивостью к трансплантационному стрессу и обеспечить долговременное выживание трансплантата.

4. Разработанный метод клинической ксенотрансплантации макроинкапсулированной культуры тироцитов и паратирицитов в глубокую бедренную артерию является безопасным, малотравматичным хирургическим пособием, обеспечивает долговременный терапевтический эффект у пациентов с гипотиреозом и гипопаратиреозом, заключающийся в снижении гормонопотребности и улучшении симптомов заболевания. Двойная иммуноизоляция ксеногенных тироцитов и паратирицитов путем макроинкапсуляции и трансплантации в иммунологически выгодную зону (сосудистое русло) предотвращает иммуноопосредованную деструкцию ксенотрансплантата и позволяет отказаться от применения иммуносупрессивной терапии.

5. Разработанный способ получения культивируемых паратирицитов из гиперплазированной паращитовидной железы человека с применением режимов 18-часовой инкубации с ферментами при температуре 4°C и последующей 10-минутной инкубацией при 37°C позволяет получить высокую плотность роста клеточной культуры, выделить достаточное для трансплантации количество клеток с высокой жизнеспособностью и секреторной активностью. Длительная криоконсервация аллогенных паратирицитов позволяет сохранить их жизнеспособность и функциональную активность на высоком уровне.

6. Метод внутриартериальной (глубокая бедренная и подвздошная артерии) аллотрансплантации макроинкапсулированных паратирицитов позволяет продлить сроки функционирования клеточного трансплантата не применяя иммуносупрессивную терапию, уменьшить объем заместительной терапии кальций-витамин Д содержащими лекарственными средствами, избавить пациентов от необходимости парентерального введения солей кальция, купировать или улучшить симптомы заболевания, избежать развития осложнений окклюзионно-тромботического характера.

7. Новый метод эндоваскулярной аллотрансплантации суспензии паратироцитов в селезеночную артерию, наряду с достоинствами «открытой» операции, обладает минимальной травматичностью, хорошим косметическим эффектом и возможностью его выполнения под местной анестезией, экономической эффективностью, сокращает время оперативного вмешательства и длительность пребывания пациентов в стационаре, связан с отсутствием лимитирующих факторов для осуществления ре-аллотрансплантации. Паренхима печени и мышечная ткань не относятся к иммунопривилегированным средам, поэтому их использование в качестве места трансплантации негативно сказывается на сроках функционирования паратиреоидного аллогraftа.

8. Паратиреоидная аллотрансплантация улучшает параметры качества жизни пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, которые находятся в прямой зависимости от повышения концентрации сывороточного паратгормона и не зависят от показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Личный вклад соискателя ученой степени

Все разделы диссертации выполнены автором самостоятельно (вклад – 90%) на базе 2-й кафедры хирургических болезней, кафедре патологической анатомии и научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», отделения хирургической гепатологии УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска, отделения опухолей головы и шеи УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», УЗ «Минский консультативно-диагностический центр», отделения реабилитации пациентов с эндокринной патологией ГУ «Республиканская больница медицинской реабилитации «Городище», отделения эндокринологии ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения».

В клинике соискатель самостоятельно выполнил все операции по разработанным методикам, совместно с научным консультантом провел наблюдение и обследование пациентов до и после операции, оценку отдаленных результатов разработанного метода лечения (вклад автора – 80%). Биохимические и иммунологические исследования выполнены на базе биохимических и иммунологических лабораторий УЗ «Минский консультативно-диагностический центр», НИЧ БГМУ, ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» при участии врача-лаборанта В.С. Снапкова и старшего научного сотрудника Е.В. Ходосовской. Отбор пациентов для трансплантации паратироцитов и тироцитов проводился в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», ГУ «Республиканская больница медицинской реабилитации «Городище» при участии доктора медицинских наук, профессора Т.В. Мохорт, кандидата

медицинских наук, заведующей отделением эндокринологии Е.И. Кузьменковой, кандидата медицинских наук, заведующей отделением реабилитации пациентов с эндокринной патологией Е.В. Богомазовой. Забор аллогенных паратиреоидных эксплантатов осуществлялся в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» при участии заведующего отделением опухолей головы и шеи А.М. Писаренко. Вклад автора – 80%. Результаты клинических исследований об исходах хирургических вмешательств на щитовидной железе, эффективности стандартных и разработанных методов лечения гипопаратиреоза и гипотиреоза изложены в монографии, патентах, статьях и материалах конференций [1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 71].

Получение, подготовка и культивирование культуры паратироцитов и тироцитов проводилось на базе НИЧ БГМУ при участии заведующих лабораторией биохимических методов исследования кандидата медицинских наук В.А. Горанова и кандидата биологических наук Ж.А. Ибрагимовой, старших научных сотрудников Т.С. Колесниковой и Е.В. Ходосовской, младшего научного сотрудника А.Н. Харламовой, старшего лаборанта Ю.А. Горановой. Вклад автора – 70%. Экспериментальные исследования проводились автором самостоятельно в виварии НИЧ БГМУ при участии в качестве ассистентов заведующей экспериментальной клиникой Л.В. Будько, сотрудника Ж.А. Марковой и врача-ангиохирурга А.В. Романовича. Изготовление и окраска микропрепаратов, морфологические, морфометрические, цитологические и микробиологические исследования проводились на базе НИЧ БГМУ, кафедре патологической анатомии БГМУ при участии доктора медицинских наук, профессора М.К. Недзьведя, кандидата медицинских наук, доцента А.С. Портянко, кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника Ж.С. Цыркуновой. Основные результаты экспериментальных исследований о морфо-функциональной характеристике культуры паратироцитов и тироцитов, влиянии клеточной трансплантации на течение экспериментального гипопаратиреоза и гипотиреоза изложены в монографии, патенте, статьях и материалах конференций [1, 2, 3, 5, 7, 8, 12, 15, 19, 20, 21, 25, 27, 29, 43, 48, 51, 55, 57, 58, 67, 68].

Совместно с научным консультантом подготовлены и утверждены инструкции по применению методов хирургического лечения гипопаратиреоза и гипотиреоза. Автором лично составлена компьютерная база данных по всем разделам диссертационной работы. Статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертации, практические рекомендации и выводы сформулированы автором лично.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международной конференции «Young Scientists' Forum» (г. Познань, 2006 г.), XIII, XIV и XV съездах хирургов Республики Беларусь (г. Гомель, 2006 г., г. Витебск, 2010 г., г. Брест, 2014 г.), заседании общества хирургов г. Минска и Минской области (г. Минск, 2007, 2011, 2012, 2014 гг.), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстренной хирургии» (г. Минск, 2009 г.), Международном научном форуме «Патология околощитовидных желез: современные принципы диагностики и лечения» (г. Санкт-Петербург, 2010 г.), молодежном инновационном форуме «ИНТРИ – 2010» (г. Минск, 2010 г.), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринной хирургии» (г. Гомель, 2011–2013 гг.), 65-м и 66-м Конгрессах общества хирургов Польши (г. Лодзь, 2011 г., г. Варшава, 2013 г.), выставке инновационных разработок и инвестиционных проектов, проводимой в рамках Белорусской инновационной недели (г. Минск, 2011 г.), II Международной конференции «Regulatory Requirements for Xenotransplantation Clinical Trials» (г. Женева, 2011 г.), юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (г. Минск, 2011 г.), городской научно-практической конференции «Итоги работы эндокринологической службы за 2011 год. Инновации в эндокринологии» (г. Минск, 2012 г.), XXIV Международном конгрессе общества трансплантологов (г. Берлин, 2012 г.), VI Международном научно-практическом симпозиуме «Белорусско-польские дни хирургии» (д. Каменюки, 2013 г.), VI Всероссийском съезде трансплантологов (г. Москва, 2012 г.), Республиканском конкурсе инновационных проектов (г. Минск, 2012 г.), ярмарке инновационных идей 2013 (г. Минск, 2013 г.), Международной научной конференции «Современные аспекты европейской медицины: инновации в науке и образовании» (г. Минск, 2014 г.), ярмарке инновационных разработок «Инновационные технологии в медицинской технике» (г. Минск, 2014 г.).

Результаты диссертации внедрены в хирургических отделениях УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. Клиническая трансплантация тироцитов и паратироцитов выполнена жителям Брестской, Витебской, Гомельской, Гродненской, Могилевской областей, г. Минска.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертационного исследования опубликована 71 печатная работа, из них одна монография, 26 статей (27,58 авторских листов)

в рецензируемых журналах, включенных в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, из них 3 – в зарубежных журналах, и 39 тезисов; получены три патента на изобретения. По результатам диссертации подготовлены 2 инструкции по применению «Метод лечения послеоперационного гипотиреоза и гипопаратиреоза путем ксенотрансплантации тироцитов и паратироцитов», «Метод лечения гипопаратиреоза путем трансплантации паратироцитов, полученных из аллогенной паращитовидной железы» (утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 23.12.2011 г., 27.11.2014 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 235 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, четырех глав с изложением основных результатов исследования, заключения, библиографического списка использованных источников и публикаций автора. В работе содержится 40 таблиц, 101 иллюстрация и 10 приложений, занимающих объем 59 страниц. Библиографический список включает 35 отечественных, 325 зарубежных и 71 публикацию соискателя.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Результаты различных по объему оперативных вмешательств на щитовидной железе и связанных с ними послеоперационных осложнений были изучены у 1291 пациента с опухолевой и узловой тиреоидной патологией. Для анализа эффективности стандартной медикаментозной терапии из группы оперированных больных были выделены 95 пациентов с гипотиреозом в возрасте $49,4 \pm 12,4$ лет, у 69 из которых имело место сочетание гипотиреоза и гипопаратиреоза (таблица 1). Качество жизни оценивали с помощью трех валидных анкет-опросников: SF-36 (Health Status Survey v. 2TM), NAIF (New Assessment and Information form to Measure Quality of life), GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). С целью выявления симптомов гипопаратиреоза и гипотиреоза на фоне хронической заместительной терапии была разработана анкета, которая содержала 16 вопросов. Степень выраженности симптомов определяли в баллах от 0 (отсутствие) до 3 (резко выражен).

Таблица 1. – Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=95)

Характеристики пациентов	n	(%)
Пол		
Мужской	8	8
Женский	87	92
Показания к операции на щитовидной железе		
Рак щитовидной железы	80	84
Узловая патология щитовидной железы	15	16
Объем операции на щитовидной железе		
Тотальная тиреоидэктомия	89	94
Субтотальная тиреоидэктомия	1	1
Гемитиреоидэктомия	1	1
Ре-операция	4	4
«Изолированный» послеоперационный гипотиреоз	26	28
Послеоперационный гипотиреоз в сочетании с гипопаратиреозом	69	72
После тотальной тиреоидэктомии	65	68
После ре-операции	4	4
Заместительная терапия		
Левотироксин	95	100
Кальция карбонат	69	72
Холекальциферол	65	68
Кальцитриол	4	4
Дигидротахистерол	20	21

Приготовление трансплантатов

Ксеногенные щитовидные и паращитовидные железы для культивирования и последующей трансплантации получали от неонатальных кроликов, промывали в холодной питательной среде 199 с антибиотиками, механически измельчали, инкубировали в растворе коллагеназы и трипсина, периодически встряхивали в течение 15 минут при температуре 27°C, затем в течение 15 минут постепенно повышали температуру до 37°C, отделяли фракцию клеток центрифугированием, разводили до конечной концентрации 150–350 тысяч клеток или их кластеров в 1 мл и культивировали в CO₂-инкубаторе на питательной среде со стабилизированной человеческим альбумином тонкопластинчатой коллагеновой подложкой при 37°C. Один раз в сутки проводили смену питательной среды, в которую, начиная со вторых суток, вносили тиротропин (ТТГ), а с седьмых суток – соматостатин. На двенадцатые сутки постепенно (в течение трех суток) снижали температуру культивирования до 24°C, а затем поднимали ее до 37°C, после чего культуру клеток отделяли от среды культивирования, отмывали и помещали в микропористый биоконтейнер.

Забор паратиреоидных эксплантатов человека осуществляли во время выполнения тотальной паратиреоидэктомии, показанием к которой был вторичный гиперпаратиреоз. Для последующей трансплантации использовали

1-3 парашитовидные железы каждого из семнадцати доноров с диффузной гиперплазией (таблица 2). Время хранения биоматериала в среде Игла–Дюльбекко составляло не более 1 часа при температуре 4°C.

Таблица 2. – Лабораторно-демографическая характеристика доноров аллогенной парашитовидной железы (n=17)

Пол		Возраст, лет Me [25–75]	Са сыворотки, ммоль/л Me [25–75]	Паратгормон, пг/мл Me [25–75]
Мужской (n)	Женский (n)	44 [30,8–52]	2,1 [2,1–2,5]	1581 [1500–1600]
6	11			

Парашитовидную железу освобождали от жировой, соединительной ткани и кровеносных сосудов, измельчали в холодном солевом растворе и обрабатывали раствором ферментов и инкубировали при 37°C. Полученные клетки отмывали центрифугированием, доводили концентрацию для посева до 500–1000 тысяч клеток в 1 мл и культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C. Ростовую среду меняли каждые 3–4 дня, замораживанию в жидком азоте подвергали прикрепленные клеточные культуры и хранили в течение 1–11 месяцев. После размораживания клеток и последующей инкубации при 37°C для трансплантации отбирали культуру паратироцитов с высокой концентрацией паратгормона в культуральной жидкости (2927,5 [1400,5–4847] пг/мл) и степенью жизнеспособности >85%.

Макрокапсулу конструировали в виде полого цилиндра длиной 15–20 мм и диаметром 3–4 мм, для чего использовали микропористую полиамидную мембрану (толщина 144±2 мкм, диаметр пор 1,3–5,5 мкм) или мембрану из поливинилидендифторида (толщина 157±2 мкм, диаметр пор 0,5–1,3 мкм). Объем клеточной суспензии доводили до 2 мл и вводили в стерильную макрокапсулу с помощью шприца. Контейнер находился в культуральной среде до момента имплантации в организм реципиента не более 20–30 минут.

Характеристика реципиентов и методики трансплантации

За период с 2006 года по 2014 год на базе хирургических отделений УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска и УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска 21 пациенту было выполнено 22 клеточных трансплантации. Для контроля за качеством и эффективностью трансплантаций передача информации о всех интервенциях осуществлялась в «Единый регистр трансплантации Республики Беларусь».

Ксенотрансплантация макроинкапсулированных тироцитов и паратироцитов ($n=9-10 \times 10^6$) в глубокую бедренную артерию была произведена 3 женщинам, страдающим послеоперационным гипотиреозом более 10 лет, у двух – в сочетании с гипопаратиреозом (таблица 3).

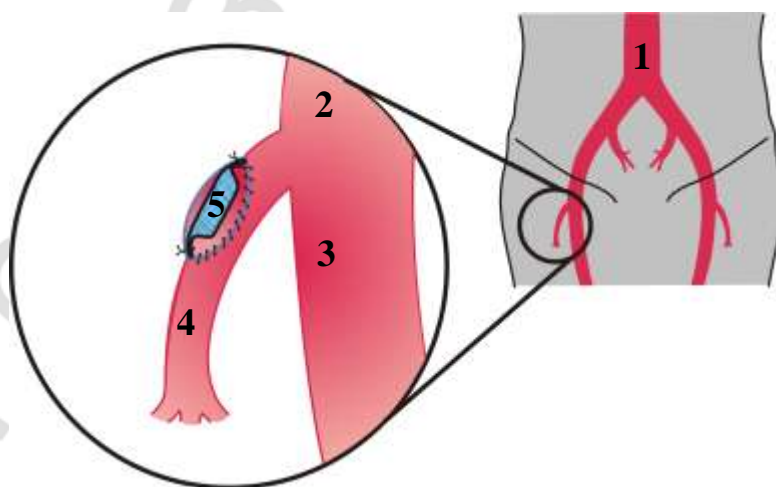
По результатам ультразвукографии и сцинтиграфии у этих пациентов резидуальная или эктопическая тиреоидная ткань отсутствовала.

Таблица 3. – Лабораторные показатели реципиентов до ксенотрансплантации

Пациент	ТТГ, $\mu\text{МЕ/л}$	T_{4f} , пмоль/л	T_{3f} , пмоль/л	Са, ммоль/л
1	0,5	18,4	2,6	2,2
2	3,4	14,2	2,5	1,12
3	23,0	9,5	2,1	1,0

Девятнадцать аллотрансплантаций паратироцитов ($n=6-40 \times 10^6$) были выполнены 18 пациентам, показанием к которым во всех случаях был гипопаратиреоз после операций на щитовидной и паращитовидной железах. Перед трансплантацией у всех пациентов степень выраженности парестезии и судорог оценивалась в 0–3 и 1–3 баллов соответственно, в четырех случаях симптоматическая гипокальциемия требовала частого внутривенного введения солей кальция. Совпадение по АВО-фенотипу пары донор–реципиент наблюдалось в 8 случаях. МИБИ-тест не обнаружил функциональной активности паращитовидных желез в области шеи.

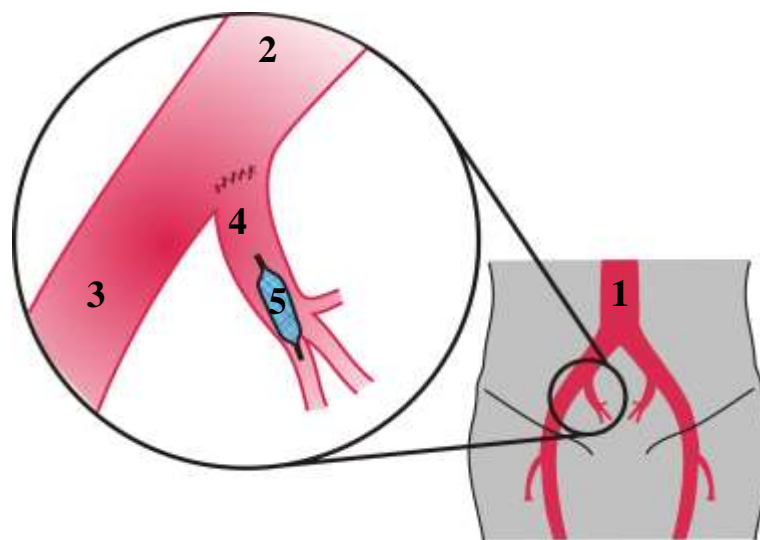
В шести случаях макроинкапсулированный трансплантат помещали в просвет глубокой бедренной артерии и фиксировали к ее стенке двумя П-образными швами, после чего осуществляли аутовенозную пластику артериотомического отверстия (рисунок 1). Выбор места трансплантации был обусловлен иммунологической привилегированностью артериального сосудистого русла, отсутствием риска нарушения кровоснабжения нижней конечности в случае развития тромботических осложнений, возможностью достаточной оксигенации и нутритивного обеспечения клеточного трансплантата, а также непосредственного поступления гормонов в кровеносное русло.



1 – брюшная аорта; 2 – общая бедренная артерия; 3 – поверхностная бедренная артерия;
4 – глубокая бедренная артерия; 5 – трансплантат

Рисунок 1. – Схематическое изображение трансплантации в глубокую бедренную артерию

Для упрощения методики операции одной пациентке макроинкапсулированный аллотрансплантат имплантировали в просвет внутренней подвздошной артерии без его фиксации к стенке сосуда и последующей ангиопластики (рисунок 2).



1 – брюшная аорта; 2 – общая подвздошная артерия; 3 – наружная подвздошная артерия; 4 – внутренняя подвздошная артерия; 5 – трансплантат

Рисунок 2. – Схематическое изображение трансплантации во внутреннюю подвздошную артерию

Пациенты, которым выполнялась аллотрансплантация макроинкапсулированных паратироцитов по описанным выше методикам, были выделены в первую группу исследования (таблица 4).

Таблица 4. – Клинико-демографическая характеристика реципиентов (n=19)

Характеристики реципиентов, Ме [25–75]	1 группа (n=7)	2 группа (n=12)
Возраст, лет	40 [38–57]	38,5 [27,5–50,3]
Длительность гипопаратиреоза, лет	10 [1–11]	2 [1–8]
Кальций сывороточный общий, ммоль/л	1,8 [1,67–1,9]	1,98 [1,76–2,3]
Кальций сывороточный ионизированный, ммоль/л	0,92 [0,81–0,95]	1,04 [0,89–1,11]
Фосфор сывороточный неорганический, ммоль/л	1,9 [1,5–1,9]	1,5 [1,38–1,74]
[Ca]×[P], ммоль ² /л ²	3,39 [2,89–3,42]	3,25 [2,77–3,69]
Паратгормон сывороточный, пг/мл	6,31 [5–20,03]	4,76 [2,75–14,51]
Заместительная терапия:		
элементарный кальций, мг/сутки	2000 [1500–4000]	1750 [1000–3000]
холекальциферол, МЕ/сутки	1600 [1200–3200]	1400 [800–2400]
кальцитриол, мкг/сутки	0 [0–0,5]	0,88 [0,5–1,13]
левотироксин, мкг/сутки	150 [100–175]	125 [100–181,25]
Суточное потребление с пищей:		
кальция, мг	1117 [654–1126]	959,2 [636,2–1147]
витамина Д, мкг	0,65 [0,36–1,98]	1,53 [0,82–3,68]

С целью уменьшения травматичности вмешательства и косметического дефекта, снижения риска возникновения геморрагических осложнений были разработаны новые малоинвазивные методы паратиреоидной аллотрансплантации. Девяти пациентам производилась рентген-эндovasкулярная аллотрансплантация паратироцитов в селезеночную артерию путем медленного (в течение 2–3 минут) введения 10 мл суспензии. В одном случае реаллотрансплантацию клеток парашитовидной железы при помощи ультразвукового наведения осуществляли в паренхиму печени вследствие дисфункции клеточного аллогraftа через 14 месяцев после первичной внутриартериальной пересадки. Двум пациентам была выполнена аллотрансплантация паратироцитов в плечелучевую мышцу (в одном случае – через 2 года после аллотрансплантации трупной почки) (рисунок 3).

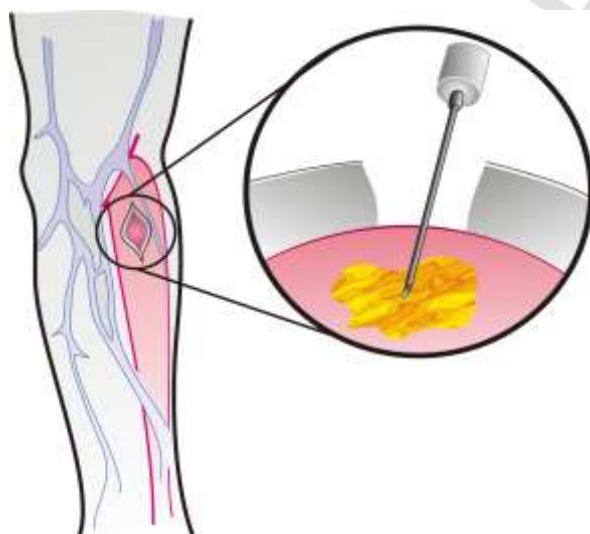


Рисунок 3. – Схематическое изображение трансплантации в мышцу предплечья

Профилактику артериальных тромботических осложнений осуществляли путем назначения per os ацетилсалициловой кислоты 150 мг за 12 часов до операции и подкожного введения 5000 МЕ/сутки дальтепарина натрия в течение 5 суток. Начиная со 2 недели после операции, осуществляли поэтапное уменьшение объема заместительной терапии в амбулаторных условиях с участием врача-эндокринолога. Только в одном случае применялась иммуносупрессия в связи с сопутствующей патологией (функционирующий почечный трансплантат): такролимус 7,5 мг, микофеноловая кислота 1080 мг, медрол 4 мг в сутки.

Всего с применением малоинвазивных методик было выполнено двенадцать аллотрансплантаций неинкапсулированных паратироцитов (вторая группа пациентов).

Критериями функционирования аллотрансплантата считали повышение концентрации сывороточного кальция ≥ 2 ммоль/л, снижение потребности в кальций-содержащих лекарственных средствах, повышение уровня

сывороточного паратгормона в сравнении с предтрансплантационными показателями, купирование симптомов заболевания (парестезии, судороги), улучшение качества жизни. Критериями дисфункции трансплантата являлись очень низкие или неопределяемые уровни сывороточного паратгормона, сохранение или возобновление клинических симптомов и гипокальциемии на фоне возрастания потребности в кальций-содержащих лекарственных средствах до исходного уровня.

В разные сроки после трансплантации выполнялись сцинтиграфия шеи, верхнего средостения и проксимальных отделов нижних конечностей с Tc-99m-MIBI, ультрасонографические и доплерографические исследования сосудов в зоне трансплантации. В исследовании использованы непараметрические методы статистического анализа. Полученные данные представлены в виде медианы и перцентилей или как среднее \pm стандартное отклонение. Результаты считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты экспериментальных исследований in vitro

Культура клеток, получаемая из щитовидной и паращитовидной желез плодов кроликов, в первые сутки была представлена в основном флотирующей фракцией. Со 2-х суток быстро формировалась прикрепленная фракция, которая представляла собой многочисленные очаги клеточных агрегатов, вокруг которых формировались однослойные зоны роста эпителиальных клеток неправильной формы, тесно прилегающих друг к другу. Постепенный рост функциональной активности тироцитов и паратироцитов сопровождался их кратерообразной десквамацией с формированием везикулярных структур – микрофолликулов, со 2-й недели культивирования. Нагрузочные тесты с ТТГ (100 мЕд/мл) на этой стадии указывали на возможность возрастания функциональной активности культуры на 300–500% по отношению к исходному уровню на протяжении 2–3 недель. Чаще всего культура, характеризующаяся адекватным ростом и развитием, содержала не менее 5% клеток, позитивных при окраске с помощью FITC-меченых антител к паратгормону.

Культура, полученная из паращитовидной железы человека, в 1-е сутки культивирования была представлена преимущественно флотирующими клетками, также встречались единичные фибробластоподобные клетки. Со 2-х суток быстро формировалась прикрепленная фракция клеток неправильной формы с четко контурированным ядром, которая представляла собой многочисленные очаги роста клеток, плотно прилегающих друг к другу. К 6–7-м суткам культивирования клетки образовывали плотный монослой, представленный тесно прилегающими друг к другу эпителиальными клетками полигональной формы. В режиме 18-часовой инкубации с ферментами при температуре 4°C с последующей 10-минутной инкубацией при 37°C удалось выделить клетки в концентрации $3-5 \times 10^6$ в 1 мл, жизнеспособность которых

составила 99%. В результате тестирования специфической функциональной активности культуры клеток средняя концентрация паратгормона в супернатантах клеточной культуры при указанных условиях получения клеток составила > 3000 пг/мл. Позитивная реакция при иммуноцитохимическом исследовании с антителами к паратгормону человека свидетельствовала о фенотипической принадлежности культивируемых клеток к паратироцитам.

Жизнеспособность клеток паращитовидной железы после размораживания составила 95%. На следующие сутки после размораживания культура была представлена прикрепленной фракцией клеток неправильной формы. При дальнейшем культивировании плотность роста клеточной культуры паратироцитов составляла 80–90%, которая сохранялась на протяжении 60 суток наблюдения. Концентрация паратгормона в супернатантах клеточной культуры паратироцитов после размораживания на протяжении 120 суток культивирования составляла > 3000 пг/мл. К концу пятого месяца культивирования наблюдалось разрушение клеточного монослоя, продукция паратгормона снизилась до 25 пг/мл.

Результаты хирургических вмешательств на щитовидной железе

С целью изучения истинной распространенности послеоперационного гипопаратиреоза в Республике Беларусь и других осложнений был проведен ретроспективный анализ ближайших и отдаленных результатов операций на щитовидной железе (ТТЭ – тотальная тиреоидэктомия, ТЛЭ – тотальная лобэктомия, РЕ-О – повторная операция, СТЭ – субтотальная резекция щитовидной железы). В таблице 5 отображена частота встречаемости осложнений после хирургических вмешательств на щитовидной железе.

Таблица 5. – Послеоперационные осложнения (n=1291)

Характер осложнений (%)	Оперативные вмешательства				
	ТТЭ	ТЛЭ	РЕ-О	СТЭ	Всего
Перманентный гипопаратиреоз	7,1	0,08	0,3	0,1	7,6
Транзиторный гипопаратиреоз	19,3	0	1,6	0,4	21,3
Неврологические осложнения:					
паралич nervus laryngeus recurrens	4,3	0,2	0,8	0,2	5,5
паралич nervus facialis	1,1	0	0,2	0	1,3
паралич plexus brachialis	0,5	0	0	0	0,5
Инфекционные осложнения	1,2	0,08	0,08	0,08	1,4
Повреждение грудного лимфатического протока	0,08	0	0	0	0,08

Симптоматическая гипокальциемия была выявлена у одной трети оперированных пациентов, что составило 75% от всех осложнений. Наиболее безопасной операцией была тотальная лобэктомия, поэтому, несмотря на то, что ТТЭ является вынужденной операцией при наиболее тяжелой патологии щитовидной железы (опухоли, ретростернальный узловой зоб, многоузловой

зоб, болезнь Грейвса) с заведомо высоким риском осложнений, показания к ее выполнению должны быть строго обоснованными. Если это не противоречит принципу радикальности оперативного вмешательства, предпочтение следует отдавать резекции перешейка щитовидной железы, ТЛЭ и СТЭ.

Результаты анализа эффективности заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза и гипопаратиреоза

У пациентов с послеоперационным гипотиреозом показатели сывороточного ТТГ находились в пределах физиологического диапазона у 47 человек, у 36 его уровень был повышен, еще у 12 – супрессирован. При этом у большинства респондентов (78,9%) было выявлено как минимум одно из восьми хронических заболеваний, не связанных с патологией щитовидной железы, по поводу которых часть из них регулярно принимала медикаментозные препараты. Среди пациентов с послеоперационным гипотиреозом было отмечено увеличение количества баллов по всем шкалам опросника GSRS, при этом максимальное снижение качества жизни наблюдалось по шкалам констипационный (CS) и диспепсический (DS) синдромы (таблица 6). Более выраженная симптоматика со стороны органов желудочно-кишечного тракта (диспепсический, констипационный, рефлюксный (RS), абдоминальной боли (AP) синдромы) была выявлена у пациентов с сочетанием гипотиреоза и гипопаратиреоза.

Таблица 6. – GSRS показатели качества жизни (балл) у пациентов с послеоперационным гипотиреозом (n=26) и щитовидно-паращитовидной недостаточностью (n=69)

Шкала GSRS	Все пациенты (n=95)	Гипотиреоз (n=26)	Щитовидно-паращитовидная недостаточность (n=69)	P	Полное здоровье
AP	4,7±2,9	4,1±2,6	4,9±3,0	0,64	2
RS	5,9±3,2	4,6±1,8	6,1±3,3	0,18	3
IS	9,4±5,0	8,9±5,2	9,6±5,0	0,12	4
CS	6,5±4,0	5,8±3,1	6,8±4,3	0,78	3
DS	5,4±3,4	5,5±3,8	5,3±3,2	0,83	3

Сравнительный анализ пациентов с «изолированным» гипотиреозом (контрольная группа) и щитовидно-паращитовидной недостаточностью (основная группа) позволил выявить статистически достоверные различия по 3 из 16 вопросов разработанной анкеты (сонливость, беспокойство, судороги). На фоне заместительной медикаментозной терапии в обеих группах пациентов преобладали следующие симптомы: постоянная сонливость (63%), внутреннее беспокойство (74%), судороги (62%), снижение памяти (47%), парестезии (56%), сухость кожи (57%), ломкость ногтей и волос (71%),

сердцебиения и боли в области сердца (83%), чрезмерная потливость (73%), чувство жара (58%).

У 10 из 69 пациентов с гипотиреозом и гипопаратиреозом показатели сывороточного кальция находились в пределах нормальных физиологических значений, близких к нижней границе нормы (2,0–2,2 ммоль/л), у остальных 59 сывороточный кальций был ниже нормы (1,2–1,9 ммоль/л). Сывороточный фосфор находился в пределах физиологического диапазона (0,8–1,4 ммоль/л) у 42 из 69 пациентов с гипопаратиреозом, у 27 пациентов превышал допустимый уровень (1,5–2,2 ммоль/л). Следует отметить, что в сравнении с пациентами из контрольной группы, у пациентов со щитовидно-паращитовидной недостаточностью средний уровень сывороточного кальция был значительно ниже ($1,8 \pm 0,1$ vs $2,1 \pm 0,1$ ммоль/л, $P=0,02$), а средний уровень сывороточного фосфора значительно выше ($1,5 \pm 0,3$ vs $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л, $P=0,0001$). У пациентов основной группы была отмечена отрицательная корреляция между сывороточным кальцием и фосфором ($r=-0,4$, $P=0,04$), в то время как в контрольной группе она была положительной ($r=0,4$, $P=0,02$).

По сравнению с группой контроля, пациенты с гипотиреозом и гипопаратиреозом имели значительно меньшее количество баллов опросника SF-36 по шкалам жизненная активность (VT), физическое (PF) и социальное (SF) функционирование, ролевое функционирование (RP), обусловленное эмоциональным и физическим состоянием, что оказало заметное влияние на формирование более низких интегральных показателей качества жизни – физического (PH) и психологического (MH) здоровья (таблица 7).

Таблица 7. – SF-36 показатели качества жизни в баллах у пациентов основной (n=69) и контрольной (n=26) групп

Показатель шкалы SF-36	Пациенты	Контроль	P	Нормальный диапазон
PF	61,8±25,7	73,8±26	0,02	77,02±25,21
RP	40,6±38,4	59±41,4	0,14	53,80±42,36
BP	63,3±27,5	67,2±25,8	0,24	61,30±26,27
GH	44,8±17,6	49±22,7	0,36	56,56±19,35
VT	46,3±18,6	53,6±24,2	0,06	55,15±21,97
SF	67,8±19,1	72,5±21,3	0,08	69,67±23,43
RE	53,1±41,7	70,7±37,7	0,03	57,23±41,96
MH	57,2±16,7	61,4±15,4	0,02	58,82±19,97
Интегральный показатель:				
PH	40,6±9,4	44,6±10,9	0,03	-
MH	42,5±8,9	45,3±8,4	0,02	-

Результаты, полученные при помощи опросника NAIF, также указали на значительное снижение показателей качества жизни у пациентов с гипопаратиреозом по шкалам физическая подвижность (ФП), социальная

(СоцФ) и познавательная (ПФ/ЭП) функции по сравнению с таковыми в группе сравнения (таблица 8). При этом было отмечено снижение интегрального показателя (ИП) качества жизни в основной группе пациентов.

Таблица 8. – NAIF показатели качества жизни в баллах и % у пациентов основной (n=69) и контрольной (n=26) групп

Показатель шкалы NAIF (балл/%)	Пациенты	Контроль	P
ФП	21,3±6,6/51,4±16,2	23,8±7,7/57,1±19,3	0,06
ЭС/СФ	26,4±9,1/63,1±21,7	27,4±7,3/65,3±17,3	0,08
СоцФ	22,3±7,1/53,2±17,1	25,8±8,4/61,3±20,1	0,06
ПФ/ЭП	27,7±8,8/65,8±20,9	29,5±9,6/70,2±22,8	0,09
ИП	97,6±25,1/58,1±15	106,6±27,4/63,5±16,3	0,04

Показатели сывороточного кальция у пациентов с гипотиреозом и гипопаратиреозом не коррелировали ни с одним из интегральных показателей здоровья (SF-36: РН, $r=0,28$, $P=0,13$; МН, $r=0,24$, $P=0,07$; NAIF: ИП, $r=0,14$, $P=0,32$). У пациентов с некомпенсированным гипопаратиреозом (сывороточный кальций меньше 2,0) качество жизни страдало даже в меньшей степени.

Результаты ксенотрансплантации тироцитов и паратироцитов

У всех пациенток (n=3) ранний послеоперационный период протекал без осложнений и был отмечен отчетливый положительный клинико-лабораторный эффект: самочувствие оставалось удовлетворительным, клинические признаки послеоперационного гипотиреоза (отеки, повышенная утомляемость и сонливость) уменьшились. На фоне отмены дигидротахистерола и снижения потребления кальция до 500 мг/сутки наступила длительная нормокальциемия и купировался судорожный синдром у пациенток (n=2) с гипопаратиреозом. Потребность в заместительной терапии левотироксином на фоне нормальных показателей тиреоидных гормонов в среднем уменьшилась вдвое (таблица 9). Как до, так и после операции уровень тиреоидных антител в сыворотке крови не превышал допустимых значений.

Таблица 9. – Характеристика реципиентов в посттрансплантационном периоде к концу периода наблюдения (n=3)

Пациент	Период наблюдения (месяцев)	Заместительная терапия	ТТГ, $\mu\text{МЕ/л}$	T_{4f} , пмоль/л	T_{3f} , пмоль/л	Са, ммоль/л
1	6	25 мкг (-80%)	11,83	16,0	3,2	2,2
2	34	125 мкг (-28,6%)	0,5	21,7	1,5	2,2
3	12	100 мкг (-55,6%)	13,8	16,0	2,9	2,27

Ультразвуковое ангиосканирование артерий в области вмешательства через 1 и 12 месяцев после операции выявило фиксированный трансплантат в просвете глубокой бедренной артерии, признаков тромбоза и сужения

артерии отмечено не было. Радиоизотопное исследование, выполненное через 6 месяцев после операции, выявило изолированную область накопления изотопа трансплантатом и отсутствие резидуальной ткани щитовидной железы в проекции ложа или ее эктопии.

Результаты паратиреоидной аллотрансплантации

Через 7 суток после пересадки было отмечено почти двукратное увеличение концентрации паратгормона – с 4,7 [3–15,3] пг/мл (в день операции) до 8 [6–25,08] пг/мл (Wilcoxon тест, $P=0,09$) (рисунок 4).

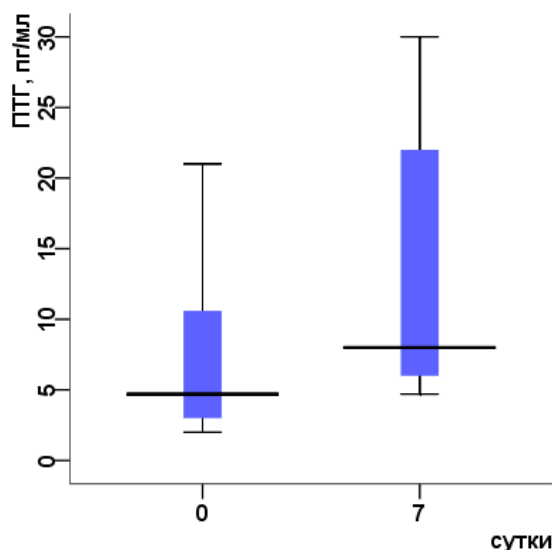


Рисунок 4. – Динамика концентрации сывороточного паратгормона у пациентов обеих групп

В процессе дальнейшего наблюдения отчетливое повышение концентрации паратгормона в 1 группе пациентов наблюдалось на протяжении 12 месяцев после пересадки, во 2 группе пациентов концентрация паратгормона имела тенденцию к снижению через 6 месяцев, но не достигала исходных (дооперационных) значений (таблица 10).

Таблица 10. – Динамика концентрации сывороточного паратгормона у пациентов с гипопаратиреозом до и после паратиреоидной аллотрансплантации

Период наблюдения	Паратгормон Me [25-75] (норма – 15-65), пг/мл					
	1 группа (n=7)	Wilcoxon-тест	Friedman-тест	2 группа (n=12)	Wilcoxon-тест	Friedman-тест
до пересадки	6,3 [5–20]	P<0,05	P>0,05	4,8 [2,8–14,5]	P<0,05	P>0,05
1 месяц	18,4 [10,8–52,2]			9,2 [3,3–14,5]		
3 месяца	12,5 [9,4–27,1]	10,8 [3,8–20,4]				
6 месяцев	12,4 [10,1–19]	7,5 [3,3–19]				
9 месяцев	14,8 [11,3–20,1]	–				
12 месяцев	14,2 [12,3–18,7]	–				

Повышение концентрации общего и ионизированного кальция наблюдалось у пациентов 1 группы на протяжении 6 месяцев после пересадки (рисунок 5). Во второй группе пациентов кальциемия достигала дооперационных значений к 6 месяцу после трансплантации (рисунок 6).

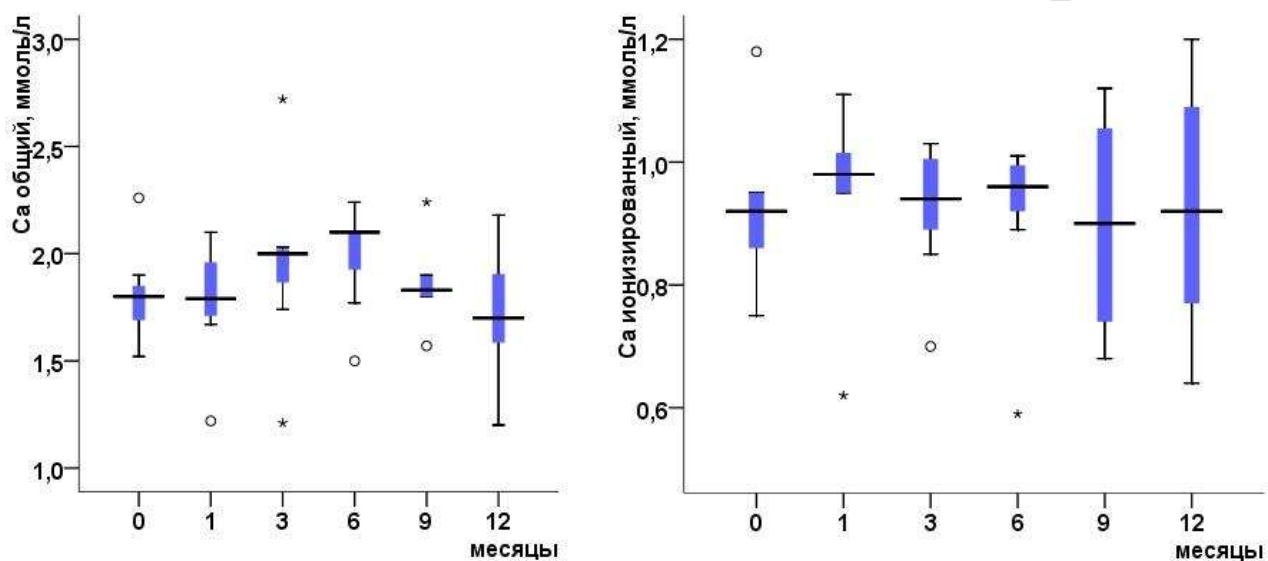


Рисунок 5. – Динамика концентрации общего (слева) и ионизированного (справа) сывороточного кальция у пациентов 1 группы

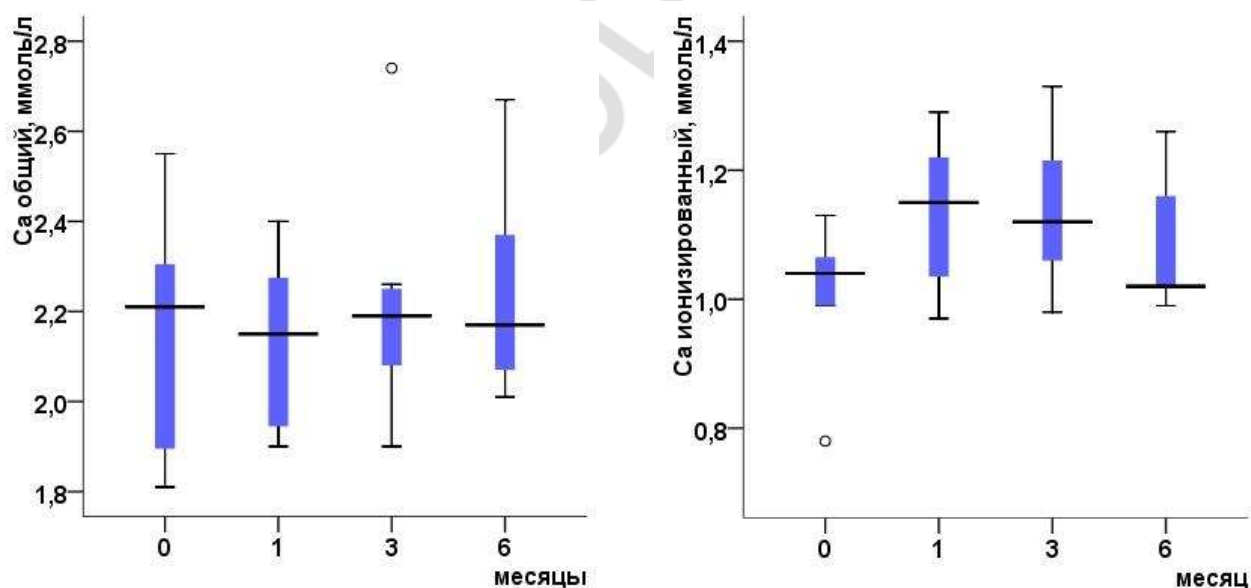


Рисунок 6. – Динамика концентрации общего (слева) и ионизированного (справа) сывороточного кальция у пациентов 2 группы

Начиная с 1–3 месяцев после пересадки, наблюдалось существенное снижение перорального потребления солей кальция в обеих группах пациентов со статистически достоверными различиями в 1 группе (рисунок 7). Положительный эффект трансплантации исключил необходимость парентерального введения солевых растворов кальция.

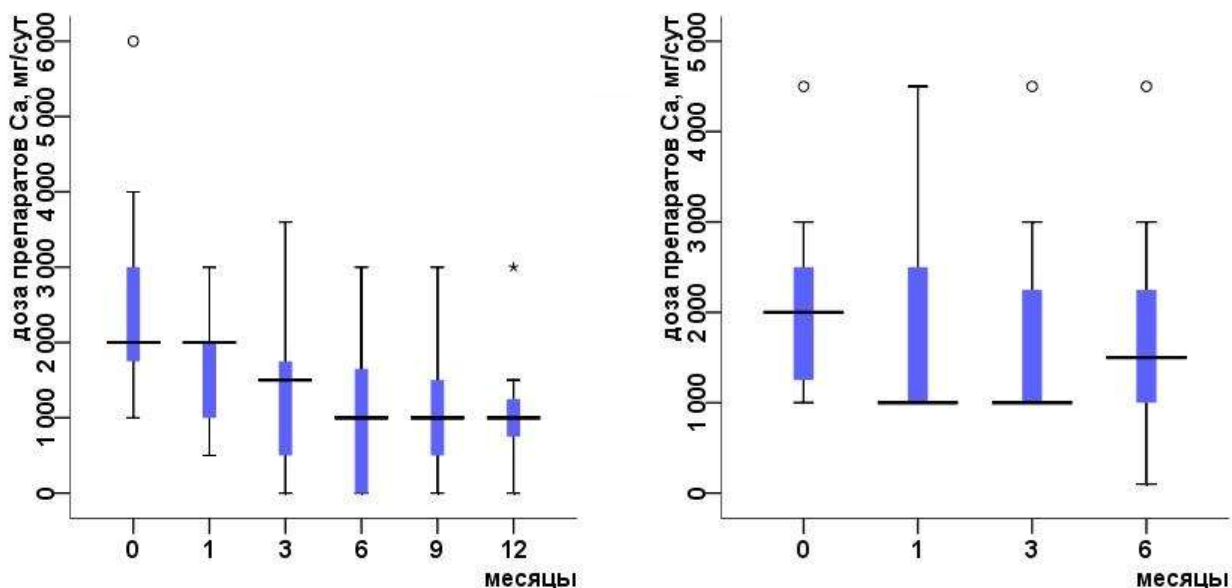


Рисунок 7. – Динамика суточного потребления кальций содержащих лекарственных средств у пациентов 1 (слева) и 2 (справа) группы

Для того чтобы исключить вероятность влияния пищевого фактора на показатели фосфорно-кальциевого обмена и объем заместительной терапии, была проанализирована динамика суточного потребления кальция с пищей (рисунок 8). Проведенный анализ не выявил статистически достоверных отличий в количестве потребляемого алиментарного кальция на протяжении всего периода наблюдения. Более того, было отмечено, что после операции в пищевом рационе пациентов обеих групп содержание кальция даже уменьшилось.

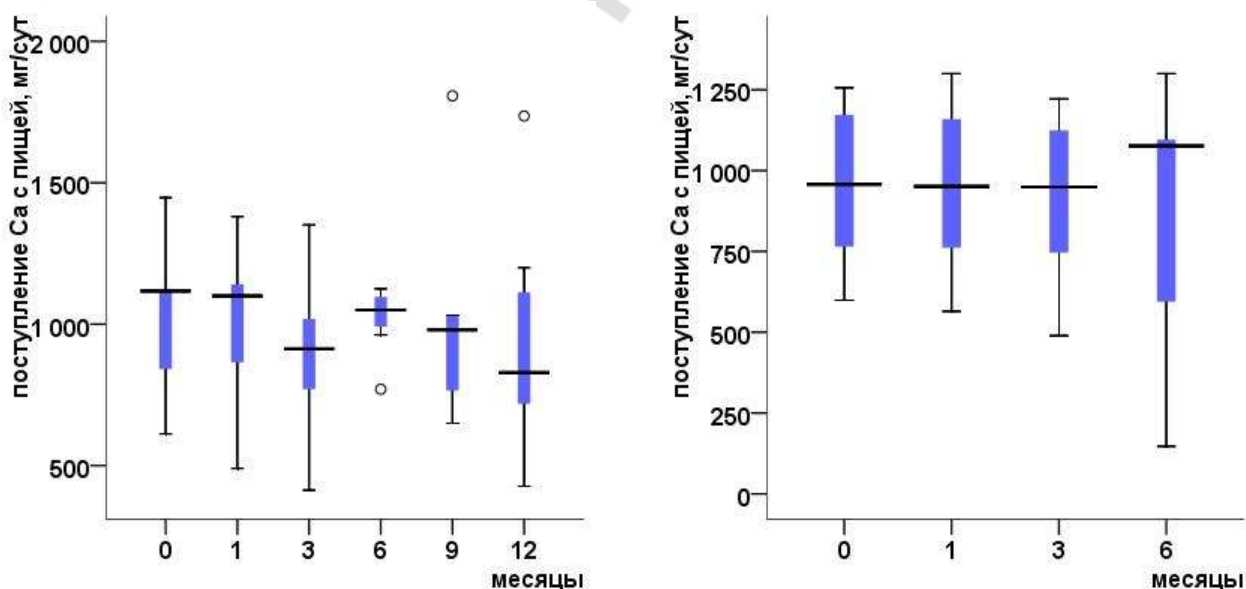


Рисунок 8. – Динамика суточного поступления кальция с пищей у пациентов 1 (слева) и 2 (справа) группы

В первой группе пациентов в период функциональной активности трансплантатов было отмечено полное купирование судорог (в 6 случаях) и парестезий (в 4 случаях) или их редукция. Только у одной пациентки, несмотря на длительное функционирование аллогraftа, степень выраженности симптомов гипопаратиреоза осталась на прежнем уровне. Во второй группе пациентов судороги и парестезии купировались в 3 и 2 случаях соответственно, улучшение указанных симптомов было отмечено в 6 случаях, положительный клинический эффект пересадки отсутствовал у 4 пациентов. Медиана продолжительности функционирования паратиреоидного трансплантата в целом составила 6 [2–7,5] месяцев, в 1 и 2 группе пациентов – 9 [6–12] и 4,5 [1–6] месяцев соответственно, в то время как, у 13 (68,4%) пациентов из обеих групп клеточные аллотрансплантаты сохраняли свою эндокринную функцию более 3 месяцев (таблица 11). Дисфункция аллотрансплантата в разные сроки наблюдения потребовала возобновления пероральной заместительной терапии витамином Д и элементарным кальцием до первоначальных значений, но, в то же время, не явилась основанием для парентерального введения солевых растворов кальция. Наиболее длительная выживаемость трансплантата – 12 и 14 месяцев, была отмечена у двух пациентов первой группы, 9 месяцев – у одного пациента второй группы.

Таблица 11. – Сроки функциональной активности паратиреоидных аллотрансплантатов (n=19)

Длительность функционирования аллотрансплантата (месяцев)			
Количество трансплантаций	1 группа (n=7)		
	0–2	3–6	> 6
	1 (14,3%)	1 (14,3%)	5 (71,4%)
	2 группа (n=12)		
5 (41,7%)	6 (50%)	1 (8,3%)	

Преимуществом малоинвазивной методики паратиреоидной аллотрансплантации, помимо хорошего косметического эффекта и отсутствия лимитирующих факторов для осуществления реаллотрансплантации, явилось сокращение продолжительности оперативного вмешательства до 42,5 [40–50] минут, в то время как, время пересадки в первой группе пациентов составило 80 [70–80] минут (Mann–Whitney тест, P=0,001). Характер оперативного вмешательства оказывал непосредственное влияние на продолжительность пребывания пациентов в стационаре, которая составила в первой группе – 10 [10–13] дней, во второй – 5 [3,75–6,25] дней (Mann–Whitney тест, P=0,001).

Ультразвуковая доплерография, выполненная через 1, 6 и 12 месяцев после операции, подтвердила проходимость глубокой бедренной артерии в месте имплантации капсулы с паратироцитами без существенных нарушений

гемодинамики. Сцинтиграфическое исследование не выявило диагностически значимого накопления Tc-99m-MIBI в области шеи и трансплантата (глубокая бедренная артерия), что связано с относительно низким разрешением метода, при выполнении которого накопление изотопа возможно только при наличии гиперфункциональной паратиреоидной ткани.

Через 1 месяц после реаллотрансплантации, выполненной в одном случае, было очевидным развитие первичной дисфункции паратиреоидного трансплантата – концентрация паратгормона составила 1,43 пг/мл, общего и ионизированного кальция 1,15 ммоль/л и 0,62 ммоль/л, на прежнем уровне сохранялись симптомы гипопаратиреоза. Дальнейшее 9-месячное наблюдение за пациенткой не выявило каких-либо положительных клинико-лабораторных изменений в течении гипопаратиреоза. Неудовлетворительный результат паратиреоидной реаллотрансплантации был обусловлен несколькими причинами: выбором в качестве места пересадки паренхимы печени и, как следствие, недостаточной иммуноизоляции трансплантата, недостаточным количеством трансплантированных паратирицитов, предсуществующей аллоиммунизацией реципиента.

У реципиента с функционирующим почечным трансплантатом через 3 месяца после пересадки на фоне иммуносупрессии и двукратного снижения объема заместительной терапии, концентрация сывороточных паратгормона и общего кальция составила 9,9 пг/мл и 2,1 ммоль/л соответственно, купировались мышечные судороги конечностей. Крайне низкие показатели паратгормона (0,3 пг/мл) и нормокальциемия (ионизированный кальций 1,2 ммоль/л) через 6 месяцев после операции свидетельствовали о частичной лабораторной, но не клинической дисфункции паратиреоидного аллотрансплантата, поскольку симптомы гипопаратиреоза не манифестировали, а заместительная терапия сводилась к приему 1 мкг в сутки кальцитриола. Поэтому пролонгация секреторной активности аллогенных паратирицитов может быть обусловлена не только применением иммуносупрессивной терапии, но и дефицитом паратгормона до трансплантации, чего не наблюдалось у этого реципиента.

Наибольшая продолжительность функционирования паратиреоидного аллотрансплантата была отмечена у реципиентов с более длительным анамнезом гипопаратиреоза (≥ 5 лет) и низким содержанием сывороточного паратгормона (< 15 пг/мл) до пересадки, получивших парацитовидную железу от доноров с очень высокой концентрацией паратгормона (≥ 500 пг/мл). Более длительная (12–14 месяцев) секреторная активность паратиреоидного аллотрансплантата в 1 группе пациентов была отмечена у двух пар реципиент/донор с фенотипом группы крови В(III)/О(I). Во 2-й группе пациентов функционирование аллотрансплантата в течение 6 и более месяцев

наблюдалось при фенотипах группы крови А(II)/О(I) в 2 случаях и В(III)/О(I), О(I)/О(I), А(II)/В(III) – по одному случаю. Таким образом, совпадение фенотипа группы крови не оказывало влияния на продолжительность функционирования паратиреоидного аллотрансплантата. В отношении количества пересаженных клеток было установлено, что для одной клинически значимой трансплантации необходимо не менее 8 миллионов паратироцитов. Попытки увеличения количества пересаживаемых паратироцитов, которое колебалось от 20 до 40 миллионов, существенно не влияли на послеоперационный результат.

Влияние паратиреоидной аллотрансплантации на показатели качества жизни пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом

Результаты, полученные при помощи опросника SF-36, указали на постепенное повышение показателей качества жизни у пациентов с гипопаратиреозом, перенесших паратиреоидную аллотрансплантацию, в течение всего периода наблюдения. Даже через 12 месяцев после аллотрансплантации пациенты не приблизились по оценке своего здоровья к исходным значениям до пересадки. При этом наиболее высокие интегральные показатели физического и психологического здоровья были зафиксированы соответственно через 9 и 6 месяцев после операции (таблица 12).

Таблица 12. – SF-36 показатели качества жизни у пациентов с гипопаратиреозом до и после паратиреоидной аллотрансплантации (n=19)

Период наблюдения	Баллы Me [25-75]	
	Интегральный показатель:	
	Физическое здоровье (Friedman тест, P=0,01)	Психологическое здоровье (Friedman тест, P=0,22)
До аллотрансплантации	39,7 [36,6–45,7]	41,9 [33,8–53,6]
1 месяц	36,3 [30–43,5]	52,5 [41,4–63,5]
3 месяца	46,4 [37,9–50,6]	52,9 [44,1–57,2]
6 месяцев	48,7 [42,7–52,2]	53,7 [42,4–59,3]
9 месяцев	52,5 [47,8–54,9]	51,4 [48,2–56,2]
12 месяцев	49,2 [43,2–53,4]	54,7 [46–59,7]

Аналогичная положительная динамика после аллотрансплантации паратироцитов была зафиксирована по всем пяти параметрам качества жизни анкеты NAIF (таблица 13) с достоверными статистическими различиями по шкалам физическая подвижность (P=0,06) и познавательная функция/экономическое положение (P=0,02).

Показатели качества жизни находились в непосредственной зависимости от уровня сывороточного парагормона со статистически значимой корреляцией или близкой к таковой по всем параметрам анкет SF-36 (таблица 14) и NAIF (таблица 15). В то же время, показатели сывороточного кальция не оказывали достоверного влияния ни на один из показателей качества жизни.

Таблица 13. – NAIF показатели качества жизни у пациентов с гипопаратиреозом до и после паратиреоидной аллотрансплантации (n=19)

Период наблюдения	Баллы Me [25-75]				
	ФП (P=0,06)	ЭС/СФ (P=0,33)	СоцФ (P=0,75)	ПФ/ЭП (P=0,02)	ИП (P=0,16)
До аллотрансплантации	23 [17,8–28,3]	24 [14–32,8]	26 [20–29,5]	27,5 [21,8–33,5]	93,5 [86–130,3]
1 месяц	27 [20,8–31,3]	33 [30–34,5]	28 [22,5–32,3]	32,5 [25,3–36,5]	121,5 [99,8–133]
3 месяца	32,5 [22,5–34,8]	31 [23–37,3]	26,5 [19,5–31,3]	27,5 [23,8–35,3]	124 [88,8–134,3]
6 месяцев	28 [23–32,3]	34 [26,8–36]	24,5 [20,5–31,5]	30,5 [26–37,5]	120,5 [97–134,3]
9 месяцев	29 [23,8–33,5]	35,5 [30–36,8]	26,5 [21,8–32,3]	36,5 [27,5–42]	131 [106,5–139]
12 месяцев	30 [23,8–33,5]	35 [28–36,5]	29,5 [23,3–32]	33,5 [27,5–39]	132 [105–135,8]

Таблица 14. – Корреляционная зависимость SF-36 показателей качества жизни и паратгормона/кальция у пациентов с гипопаратиреозом после паратиреоидной аллотрансплантации

Переменная	Показатель SF-36									
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PH	MH
Паратгормон										
r_s	0,15	0,44	0,28	0,46	0,35	0,49	0,35	0,39	0,29	0,44
P	0,35	<0,01	0,086	<0,01	0,03	<0,01	0,03	0,01	0,069	<0,01
Кальций										
r_s	0,11	0,18	0,27	0,07	0,01	0,04	0,14	0,09	0,18	0,12
P	0,54	0,32	0,14	0,7	0,76	0,84	0,46	0,62	0,31	0,52

Таблица 15. – Корреляционная зависимость NAIF показателей качества жизни и паратгормона/кальция у пациентов с гипопаратиреозом после паратиреоидной аллотрансплантации

Переменная	Показатель NAIF				
	ФП	ЭС/СФ	СоцФ	ПФ/ЭП	ИП
Паратгормон					
r_s	0,46	0,3	0,34	0,54	0,45
P	<0,01	0,057	0,03	<0,0001	<0,01
Кальций					
r_s	0,15	0,15	0,18	0,15	0,19
P	0,4	0,41	0,3	0,39	0,27

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Перманентный гипопаратиреоз является серьезным осложнением хирургических вмешательств на щитовидной железе, частота развития которого в Республике Беларусь составляет 7,6% и зависит от характера тиреоидной патологии и объема выполненной операции [1, 4, 13]. Осложнения неврологического и инфекционного характера развиваются у 7,3% и 1,4% пациентов, оперированных на щитовидной железе. Частота встречаемости манифестного послеоперационного гипотиреоза в раннем после гемитиреоидэктомии послеоперационном периоде составляет 17%. Небольшое количество пациентов (4,7%) сохраняют эутиреоидный статус после операции без медикаментозной поддержки. Манифестный гипотиреоз чаще всего – в 22% случаев, развивается после гемитиреоидэктомии, выполняемой по поводу аутоиммунного тиреоидита [11].

Самой безопасной операцией является резекция перешейка щитовидной железы и тотальная лобэктомия с 0% и 0,4% количеством всех осложнений и субтотальная резекция щитовидной железы (1,2%), в отличие от повторных операций (3,7%) и тотальной тиреоидэктомии (34%). В свете этих данных, несмотря на то, что тотальная тиреоидэктомия является вынужденной операцией при наиболее тяжелой патологии щитовидной железы (опухоли, ретростернальный узловой зоб, многоузловой зоб, болезнь Грейвса) с заведомо высоким риском осложнений [7], показания к ее выполнению должны быть строго обоснованными. Если это не противоречит принципу радикальности оперативного вмешательства, предпочтение следует отдавать резекции перешейка щитовидной железы, лобэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы [4, 13].

2. Существующая в настоящее время стандартная терапия послеоперационного гипотиреоза не в состоянии полноценно восстановить тиреоидный гомеостаз в 50,5% случаев [1, 18]. Те или иные симптомы гипотиреоза или гипертиреоза на фоне лечения левотироксином наблюдаются у 47–83% пациентов с превалированием следующих: постоянная сонливость (63%), внутреннее беспокойство (74%), судороги (62%), снижение памяти (47%), парестезии (56%), сухость кожи (57%), ломкость ногтей и волос (71%), сердцебиения и боли в области сердца (83%), чрезмерная потливость (73%), чувство жара (58%). Сопутствующая хроническая патология (как минимум одно из 8 хронических заболеваний) встречается у 78,9% пациентов с послеоперационным гипотиреозом с преобладанием сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных расстройств, астено-невротического синдрома. Максимальное снижение качества жизни происходит по шкалам

констипационный и диспепсический синдром ($6,8 \pm 4,3$ и $9,6 \pm 5,0$ баллов соответственно) у пациентов с гипотиреозом и перманентной гипокальциемией [6]. У пациентов с супрессированным ТТГ показатели качества жизни страдают в меньшей степени по сравнению с таковыми в группе пациентов с нормальным и повышенным ТТГ, поэтому уровень сывороточного ТТГ не является единственным критерием, определяющим клиническую эффективность заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза [18].

На фоне стандартной терапии послеоперационного гипопаратиреоза нарушения фосфорного и кальциевого гомеостаза наблюдаются у 39,1% и 85,5% пациентов соответственно [9, 16, 17]. По сравнению с контрольной группой, пациенты с гипопаратиреозом имеют более низкие интегральные показатели качества жизни по шкале SF-36 – физического ($40,6 \pm 9,4$ баллов; $P=0,03$) и психологического ($42,5 \pm 8,9$ баллов; $P=0,02$) здоровья, и шкале NAIF – $97,6 \pm 25,1$ баллов ($P=0,05$) [9]. Показатели сывороточного кальция не оказывают влияния на качество жизни пациентов с гипопаратиреозом (SF-36: физический компонент здоровья $r=0,28$; $P=0,13$, психологический компонент здоровья $r=0,24$; $P=0,07$; NAIF: $r=0,14$; $P=0,32$). У пациентов с некомпенсированным гипопаратиреозом качество жизни страдает даже в меньшей степени. Необходимость хронической заместительной терапии не в состоянии объяснить снижение качества жизни, наблюдающееся у пациентов с гипопаратиреозом, поскольку более серьезные объемы заместительной терапии при других эндокринопатиях не приводят к подобному снижению качества жизни. Нефролитиаз осложняет течение послеоперационного гипопаратиреоза в 8,7% случаев [9].

3. Усовершенствованный способ получения культивируемых в течение 5–12 суток тироцитов и паратироцитов из щитовидных и паращитовидных желез новорожденных кроликов позволяет повысить устойчивость клеток к трансплантационному стрессу, под действием 100 мЕД/мл ТТГ повысить функциональную активность микрофолликулов на 300–500% и получить не менее 5% клеток, позитивных при окраске с помощью антител к паратгормону [3, 8].

4. Использование в клинике ксеногенной трансплантации тироцитов и паратироцитов позволяет достигнуть клинико-лабораторной компенсации гипотиреоза и сократить гормонопотребность на 28,6–80% [10, 12]. Двойная иммуноизоляция клеточного ксенотрансплантата позволяет отказаться от применения иммуносупрессивной терапии и предупредить развитие реакции отторжения на протяжении 6–34 месяцев [19, 21, 22]. Положительный эффект ксенотрансплантации в отношении гипопаратиреоза заключается в купировании судорог и стабилизации показателей кальциемии до $2,2$ – $2,27$ ммоль/л на фоне снижения потребности в кальций-содержащих лекарственных средствах в 2–4

раза. Результаты визуализирующих методов исследования (ультразвуковая доплерография, КТ-ангиография), выполненные через 6, 12 и 34 месяцев после операции, свидетельствуют о безопасности разработанного метода хирургического лечения гипотиреоза и гипопаратиреоза. Радиоизотопное исследование с $Tc-99m$ является объективным оценочным тестом функциональной активности тиреоидного компонента ксенотрансплантата [10, 19].

5. Разработанный способ получения культивируемых в течение 6–7 суток паратироцитов из парашитовидной железы человека в режиме 18-часовой инкубации с ферментами при температуре $4^{\circ}C$ с последующей 10-минутной инкубацией при $37^{\circ}C$ позволяет получить плотность роста клеточной культуры 90–100%, выделить клетки в концентрации $3-5 \times 10^6$ в 1 мл с жизнеспособностью 99% и концентрацией паратгормона в супернатантах клеточной культуры > 3000 пг/мл [15, 26]. Максимальная длительность культивирования аллогенных паратироцитов с однократным пересевом культуры и без ее пересева с сохранением плотности роста 70–80% и высокой продукцией паратгормона (> 3000 пг/мл) составляет 4 месяца. Длительная (в течение 6–11 месяцев) криоконсервация аллогенных паратироцитов позволяет сохранить их жизнеспособность в пределах 95% и функциональную активность на высоком (> 3000 пг/мл) уровне на протяжении 120 суток после размораживания [15].

6. Разработанный метод внутриартериальной аллотрансплантации паратироцитов, макроинкапсулированных в синтетическую мембрану с диаметром пор 0,55–1,37 мкм, позволяет продлить эндокринную функцию клеточного трансплантата более 3 месяцев у 85,7% пациентов при медиане выживаемости аллогraftа 9 [6–12] месяцев, исключить применение иммуносупрессивной терапии, уменьшить объем заместительной терапии гипопаратиреоза кальций и витамин Д-содержащими лекарственными средствами на 25–50%, избавить пациентов от необходимости парентерального введения солей кальция, купировать симптомы заболевания (судороги и парестезии у 85,7% и 57,1% пациентов соответственно), избежать развития осложнений окклюзионно-тромботического характера. Максимальные сроки функционирования паратиреоидных аллотрансплантатов превышали в 4 раза длительность эффекта известных аналогов [2, 14, 22].

Использование для культивирования паратироцитов и последующей аллотрансплантации гиперплазированной паратиреоидной ткани, полученной от доноров с высокими показателями сывороточного паратгормона (≥ 500 пг/мл) способствует наибольшей (> 6 месяцев) продолжительности функционирования паратиреоидного аллотрансплантата [25]. Длительный (от 6 до 14 месяцев) положительный результат паратиреоидной аллотрансплантации наблюдается у пациентов с анамнезом гипопаратиреоза ≥ 5 лет и дооперационной

концентрацией сывороточного паратгормона < 15 пг/мл после пересадки не менее 8 миллионов паратирицитов. Совпадение фенотипа группы крови не оказывает достоверного влияния на сроки функциональной активности аллогенных паратирицитов. Сцинтиграфическое исследование с Tc-99m-MIBI и градиент паратгормона в силу низкой разрешающей способности и невозможности корректного воспроизведения в случае трансплантации паратирицитов в глубокую бедренную артерию не могут служить объективными инструментами для изучения функциональной активности аллотрансплантата. В комплексной оценке секреторной активности аллогенных паратирицитов, имплантированных в мышцы предплечья, следует изучать градиент паратгормона [20]. Иммуносупрессия после выполнения внутримышечной паратиреоидной аллотрансплантации не гарантирует приживление паратирицитов в условиях отсутствия дефицита паратгормона [7].

7. Преимуществами разработанного метода эндоваскулярной аллотрансплантации суспензии паратирицитов в селезеночную артерию, наряду с достоинствами «открытой» операции, являются минимальная травматичность вмешательства и возможность его выполнения под местной анестезией, сокращение времени операции на 40 минут и длительности пребывания в стационаре на 5 дней, хороший косметический эффект, отсутствие лимитирующих факторов для осуществления реаллотрансплантации [5, 24, 27]. Сроки функционирования паратиреоидного аллотрансплантата при выполнении «свободной» пересадки паратирицитов в селезеночную артерию без макроинкапсуляции ограничиваются 4,5 [1–6] месяцами. Внутривенная пересадка паратирицитов приводит к ранней (в течение 1 месяца) дисфункции аллотрансплантата, что дает основание исключить паренхиму печени из списка иммунологически выгодных анатомических областей [2, 5].

8. Паратиреоидная аллотрансплантация приводит к улучшению качества жизни пациентов с гипопаратиреозом на протяжении 12-месячного периода наблюдения с наиболее высокими SF-36 интегральными показателями физического (52,5 [47,8–54,9] баллов) и психологического (53,7 [42,4–59,3] баллов) здоровья соответственно через 9 и 6 месяцев после операции. Показатели качества жизни зависят от концентрации сывороточного паратгормона со статистически значимой корреляцией по всем параметрам и интегральным показателям здоровья анкет NAIF ($r_s=0,45$; $P<0,01$) и SF-36 (физическое ($r_s=0,29$; $P=0,06$) и психологическое ($r_s=0,44$; $P<0,01$) благополучие) [23]. Концентрация сывороточного кальция не оказывает достоверного влияния ни на один из показателей качества жизни [9, 23].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Регламент отбора пациентов с гиперпаратиреозом для паратиреоидэктомии и получения донорских паращитовидных желез: исключительно медицинский характер показаний к тотальной паратиреоидэктомии (вторичный гиперпаратиреоз); лабораторная и инструментальная верификация диагноза; информированное согласие пациентов на использование удаленных паращитовидных желез для культивирования и последующей трансплантации; обследование на вирусологические маркеры; отсутствие в анамнезе злокачественных новообразований; выполнение паратиреоидэктомии в условиях специализированного отделения [71].

2. Длительность хранения нативной паращитовидной железы человека в транспортной среде на основе DMEM, содержащей 10% сыворотку и антибиотики (гентамицина сульфат 100 мкг/мл, бензилпенициллин 100 МЕ/мл), с момента забора и до начала проведения культуральных работ не должна превышать 60 минут при температуре 0–4°C [71].

3. Нарушение режимов инкубации с ферментами и культивирования ткани паращитовидной железы может приводить к недостаточному количеству выделяемых паратироцитов, снижению их жизнеспособности, пролиферативной активности и недостаточной продукции паратгормона [68, 71].

4. Внутривартериальная пересадка аллогенной культуры паратироцитов может быть выполнена тремя малотравматичными методами: 1) в глубокую бедренную артерию или 2) внутреннюю подвздошную артерию или 3) селезеночную артерию. Выбор метода трансплантации в каждом конкретном случае индивидуальный и зависит от сосудистой ангиоархитектоники реципиента:

- анестезия: спинномозговая или проводниковая. Трансплантация макрокапсулы с культурой клеток в глубокую бедренную артерию осуществляется путем ее выделения из продольного доступа в верхней трети бедра до бифуркации первого (иногда второго) порядка, продольной артериотомии, фиксацией макрокапсулы к боковой стенке артерии с использованием аутовенозной ангиопластики для сохранения достаточного диаметра просвета сосуда, обеспечивающего адекватный кровоток;

- анестезия: спинномозговая или эндотрахеальная. Из внебрюшинного доступа косопоперечным доступом в подвздошной области производится выделение подвздошных артерий, на которые накладываются сосудистые зажимы, тотчас над бифуркацией выполняется поперечная артериотомия и в просвет внутренней подвздошной артерии имплантируется макрокапсула без дополнительной фиксации к артериальной стенке. После ушивания

артериотомического отверстия и снятия сосудистых зажимов макрокапсула прижимается к стенке артерии под действием артериального кровотока, не нарушая его;

- анестезия: местная. Выполняется пункция передней стенки правой бедренной артерии, которая катетеризируется по Сельдингеру интродьюсером 5F. По интродьюсеру вводятся катетеры в аорту и селективно – в устье селезеночной артерии (контрастное вещество – «Визипак-320», 50 мл). После медленного (в течение 2–3 минут) введения 10 мл суспензии паратироцитов катетеры и интродьюсер извлекаются, на место пункции артерии накладывается давящая повязка, фиксируется нижняя конечность в положении разгибания на протяжении суток [70, 71].

5. Во время и после аллотрансплантации паратироцитов возможно развитие общехирургических осложнений и осложнений, связанных непосредственно с трансплантацией: кровотечение; нагноение раны; лимфорея; несостоятельность сосудистого шва; острый тромбоз артерии; нарушение функционирования пересаженных клеток:

- кровотечение: профилактически выполняют тщательный гемостаз по ходу хирургического вмешательства, дренируют рану резиновым выпускником;

- нагноение послеоперационной раны: всем пациентам за 30 минут до операции парентерально вводят двойную разовую дозу антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорин 3 поколения), выполняют перевязки с контролем состояния мягких тканей в зоне операции. В случае гиперемии в области раны и значительного увеличения отека применяют повязки с 25% раствором диметилсульфоксида или водорастворимыми мазями с антибиотиком, продолжают парентеральную антибиотикотерапию;

- лимфорея: максимальная атравматичность хирургической техники позволяет избежать этого осложнения;

- острый тромбоз артерии: с целью профилактики тромботических осложнений назначают прямые антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины), антиагреганты (пентоксифиллин, клопидогрель). При развитии осложнения и неэффективности консервативной терапии выполняют тромбэктомия;

- нарушение функционирования пересаженных клеток или их гибель: требуется полное или частичное возобновление медикаментозной заместительной терапии кальций и витамин Д содержащими лекарственными средствами [67, 69, 70].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

1. Третьяк, С.И. Современные методы лечения гипотиреоза: монография / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович. – Минск: БГМУ, 2011. – 150 с.

Статьи в журналах

2. Третьяк, С.И. Трансплантация паращитовидных желез: настоящее и будущее / С.И. Третьяк, А.В. Романович, В.Я. Хрыщанович // Вести НАН Беларуси (серия медицинских наук). – 2005. – № 4. – С. 110–112.

3. Морфометрическая характеристика тиреоидного ксенотрансплантата после имплантации в артериальное сосудистое русло / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, М.К. Недзведь, В.А. Горанов, А.В. Романович // Военная медицина. – 2007. – № 2. – С. 112–116.

4. Послеоперационный гипопаратиреоз после радикальных операций на щитовидной железе – пути решения проблемы / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, В.А. Горанов, А.В. Романович // Мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 87–89.

5. Третьяк, С.И. Перспективы трансплантации паращитовидных желез / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, А.В. Романович // Мед. новости. – 2007. – № 3. – С. 14–17.

6. Хрыщанович, В.Я. Минеральная плотность костной ткани у больных послеоперационным гипотиреозом / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Военная медицина. – 2007. – № 3. – С. 52–54.

7. Экспериментальная модель гипотиреоза / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, В.А. Горанов, Л.В. Картун, Е.В. Ходосовская // Мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 80–82.

8. Long-term preservation of vitality of the xenogenic thyrocytes in the recipient after their transplantation into the blood stream / S. Tretyak, A. Prochorov, V. Khryshchanovich, M. Nedzvedz, A. Romanovich // Advances in Medical Sciences. – 2008. – Vol. 53 (1). – P. 76–79.

9. Качество жизни и фосфорно-кальциевый гомеостаз у пациентов с гипопаратиреозом, получающих стандартную терапию препаратами кальция и витамина D / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, Т.В. Мохорт, Е.В. Богомазова // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 40–49.

10. Первый клинический опыт хирургического лечения щитовидно-паращитовидной недостаточности / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, В.А. Горанов, А.В. Романович // Мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 100–102.

11. Хрыщанович, В.Я. Гипотиреоз после гемитиреоидэктомии: частота встречаемости, факторы риска, лечение / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, Е.В. Богомазова // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 21–28.

12. Хрыщанович, В.Я. Хирургическое лечение гипотиреоза: трансплантация щитовидной железы / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Мед. журн. – 2010. – № 1. – С. 18–25.

13. Ретроспективный анализ результатов хирургических вмешательств на щитовидной железе / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, Т.В. Мохорт, Е.В. Богомазова // Онкологический журнал. – 2010-2011. – Т. 4, № 4 (16), Т. 5, № 1 (17). – С. 64–70.

14. Аллотрансплантация макроинкапсулированных паратиреоцитов в лечении послеоперационного гипопаратиреоза: клиническое наблюдение / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.Н. Харламова, Т.В. Мохорт, Е.В. Богомазова, Е.И. Кузьменкова, В.А. Кондратович, А.М. Писаренко, А.В. Романович // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 4. – С. 60–65.

15. Оптимизация выделения клеток паращитовидной железы человека / А.Н. Харламова, В.Я. Хрыщанович, В.А. Горанов, С.И. Третьяк // Вести НАН Беларуси (серия мед. наук). – 2011. – № 3. – С. 68–72.

16. Хрыщанович, В.Я. Гипопаратиреоз: заместительная терапия паратгормоном / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Медицинская панорама. – 2011. – № 4. – С. 57–59.

17. Хрыщанович, В.Я. Послеоперационный гипопаратиреоз: современные методы медикаментозного и хирургического лечения / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Медицина. – 2011. – № 4. – С. 52–62.

18. Хрыщанович, В.Я. Проблемы заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 35–39.

19. Хрыщанович, В.Я. Технология макроинкапсуляции при трансплантации тироцитов и паратироцитов без иммуносупрессивной терапии / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.Н. Харламова // Вести НАН Беларуси (серия мед. наук). – 2011. – № 2. – С. 42–48.

20. Аутооттрансплантация паращитовидных желез как метод профилактики послеоперационного гипопаратиреоза / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, В.А. Кондратович, А.М. Писаренко, К.С. Комиссаров // Новости хирургии. – 2011. – № 6. – С. 106–114.

21. Хрыщанович, В.Я. Ксеногенная клеточная терапия: современное состояние проблемы и перспективы свиной клеточной трансплантации / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.А. Глинник // Журнал ГрГМУ. – 2012. – № 1. – С. 14–24.

22. Хрыщанович, В.Я. Сравнительный анализ материалов, применяемых для иммуноизоляции клеток при трансплантации / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Новости хирургии. – 2012. – № 3. – С. 100–116.

23. Анализ качества жизни пациентов с гипопаратиреозом после паратиреоидной аллотрансплантации / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, Е.И. Кузьменкова, А.В. Большов // Экстренная медицина. – 2013. – № 4. – С. 48–56.

24. Результаты паратиреоидной аллотрансплантации / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.Н. Харламова, В.А. Кондратович, А.М. Писаренко, Е.И. Кузьменкова, А.В. Романович, А.В. Большов // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 6. – С. 68–77.

25. Результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза с применением паратиреоидной аутоотрансплантации / А.М. Писаренко, Ю.Е. Демидчик, О.В. Ильинчик, В.Я. Хрыщанович, А.Н. Козловская, О.И. Кенденков, Д.Г. Балашова // Новости хирургии. – 2014. – № 5, Т. 22. – С. 582–588.

26. Харламова, А.Н. Особенности длительного культивирования клеток парашитовидной железы человека / А.Н. Харламова, В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 106–109.

27. Khryshchanovich, V. Clinical results of parathyroid cells allotransplantation / V. Khryshchanovich, S. Tretyak., Y. Ghoussein // Albanian Medical Journal. – 2014. – Vol. 4. – P. 21–30.

Материалы конференций

28. Третьяк, С.И. Послеоперационный гипопаратиреоз, как осложнение операций на щитовидной железе / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, А.В. Романович // Проблемы хирургии в современных условиях : материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, Гомель, 28–29 сент. 2006 г. в 2 т. / сост. А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2006. – Т. 2. – С. 159.

29. Хрыщанович, В.Я. Коррекция нарушений липидного обмена путем ксенотрансплантации культуры тироцитов реципиентам с гипотиреозом в эксперименте / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, В.А. Горанов // Проблемы хирургии в современных условиях : материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, Гомель, 28–29 сент. 2006 г. в 2 т. / сост. А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2006. – Т. 2. – С. 180.

30. Первый опыт внутрисосудистой ксенотрансплантации тироцитов больным послеоперационным гипотиреозом / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович // Актуальные вопросы хирургии : материалы XXV Пленума Правл. Ассоц. белорус. хирургов и Респ. науч.-практ. конф., Борисов, 25–26 сент. 2008 г. / ред.: С.И. Леонович. – Борисов, 2008. – С. 327–328.

31. Хрыщанович, В.Я. Качество жизни пациентов, перенесших радикальные операции на щитовидной железе / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Актуальные вопросы хирургии : материалы XXV Пленума Правл. Ассоц.

белорус. хирургов и Респ. науч.-практ. конф., Борисов, 25–26 сент. 2008 г. / ред.: С.И. Леонович. – Борисов, 2008. – С. 331–332.

32. Хрыщанович, В.Я. Ультрасонография щитовидной железы и объем заместительной терапии у больных послеоперационным гипотиреозом / В.Я. Хрыщанович // Актуальные вопросы хирургии : материалы XXV Пленума Правл. Ассоц. белорус. хирургов и Респ. науч.-практ. конф., Борисов, 25–26 сент. 2008 г. / ред.: С.И. Леонович. – Борисов, 2008. – С. 329–331.

33. Отдаленные результаты эффективности ксенотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы в изолированное сосудистое русло / А.А. Глинник, А.В. Прохоров, Е.В. Баранов, В.Я. Хрыщанович, С.М. Ращинский // Актуальные вопросы экстренной хирургии : сб. науч. тр. Респ. науч.-практ. конф., Минск, 11 дек. 2009 г. / ред.: С.И. Третьяк, Н.В. Завада. – Минск, 2009. – С. 60–61.

34. Хирургическое лечение щитовидно-паращитовидной недостаточности / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.В. Романович, В.А. Горанов // Актуальные вопросы экстренной хирургии : сб. науч. тр. Респ. науч.-практ. конф., Минск, 11 дек. 2009 г. / ред.: С.И. Третьяк, Н.В. Завада. – Минск, 2009. – С. 116–118.

35. Роль клеточных технологий в комплексном лечении диабетической стопы / А.А. Глинник, А.В. Прохоров, В.Я. Хрыщанович, Е.В. Баранов // Журн. ГрГМУ. – 2009. – № 2. – С. 247–248.

36. Хрыщанович, В.Я. Первый клинический опыт хирургического лечения послеоперационного гипотиреоза / В.Я. Хрыщанович, В.А. Горанов // Журнал ГрГМУ. – 2009. – № 2. – С. 283–284.

37. Хрыщанович, В.Я. Клиническая оценка эффективности заместительной терапии послеоперационного гипопаратиреоза / В.Я. Хрыщанович // Патология околощитовидных желез: современные принципы диагностики и лечения : материалы Международного научного форума, Санкт-Петербург, 28–30 мая 2010 г. – СПб., 2010. – С. 140–141.

38. Хрыщанович, В.Я. Клеточная трансплантация, как метод лечения послеоперационного гипопаратиреоза и гипотиреоза / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Патология околощитовидных желез: современные принципы диагностики и лечения : материалы Международного научного форума, Санкт-Петербург, 28–30 мая 2010 г. – СПб., 2010. – С. 142–144.

39. Хрыщанович, В.Я. Внутриартериальная пересадка щитовидно-паращитовидного ксенотрансплантата / В.Я. Хрыщанович, А.В. Романович // Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф., посв. 50-летию УЗ «4-я гор. клин. б-ца им. Н.Е. Савченко», Минск, 30 сент. 2010 г. / ред.: А.А. Троянов [и др.]. – Минск, 2010. – С. 101–103.

40. Хрыщанович, В.Я. Клиническая оценка стандартной заместительной терапии послеоперационного гипопаратиреоза / В.Я. Хрыщанович // Актуальные вопросы хирургии : материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь, Витебск, 11–12 нояб. 2010 г. / ред.: А.Н. Косинец. – Витебск, 2010. – С. 399–400.

41. Хрыщанович, В.Я. Прогнозирование потребности в заместительной гормонотерапии у больных послеоперационным гипотиреозом по данным ультрасонографии тиреоидного остатка / В.Я. Хрыщанович // Актуальные вопросы хирургии : материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь, Витебск, 11–12 нояб. 2010 г. / ред.: А.Н. Косинец. – Витебск, 2010. – С. 400–401.

42. Хрыщанович, В.Я. Современные хирургические методы лечения щитовидно-паращитовидной недостаточности / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь, Витебск, 11–12 нояб. 2010 г. / ред.: А.Н. Косинец. – Витебск, 2010. – С. 401–402.

43. Разработка оптимальных условий выделения клеток паращитовидной железы человека / А.Н. Харламова, В.Я. Хрыщанович, В.А. Горанов, С.И. Третьяк // Патогенез социально значимых заболеваний человека : материалы конф. – 2011. – С. 87–90.

44. Третьяк, С.И. Аллотрансплантация культивированных и макроинкапсулированных паратироцитов в лечении послеоперационного гипопаратиреоза / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, А.Н. Харламова // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – Т. 1. – С. 171–172.

45. Третьяк, С.И. Хирургическое лечение гипотиреоза и гипопаратиреоза путем клеточной гетеротопической ксенотрансплантации / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – Т. 1. – С. 171.

46. Хрыщанович, В.Я. Гипопаратиреоз, как осложнение хирургических вмешательств на щитовидной железе / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Чернобыльские чтения-2012 : материалы Международной науч.-практ. конф., Гомель, 19–20 апр. 2012 г. / ред.: А.В. Рожко. – Гомель, 2012. – С. 280–284.

47. Успешная аллотрансплантация макроинкапсулированных паратироцитов без применения иммуносупрессивной терапии / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.Н. Харламова, А.В. Романович // VI Всероссийский съезд трансплантологов : материалы съезда, Москва, 24–27 сент. 2012 г. – [Опубл. в журн.] Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. XIV, № 3. – С. 294.

48. Особенности приготовления аллогенных паратироцитов для трансплантации / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.Н. Харламова, А.М. Писаренко, В.А. Кондратович, Е.В. Ходосовская // Актуальные проблемы хирургии : сб. статей Респ. науч.-практ. конф., посв. 50-летию 1-й каф. хирург. болезней, Гродно, 30 нояб. 2012 г. / ред.: Н.И. Батвинков. – Гродно, 2012. – С. 261–264.

49. Результаты паратиреоидной аллотрансплантации / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, Е.И. Кузьменкова, А.М. Писаренко, А.В. Романович, А.Н. Харламова, А.В. Большов // Белорусско-польские дни хирургии : сб. материалов VI Междунар. науч.-практ. симп., Каменюки, 31 мая 2013 г. / ред.: П.В. Гарелик. – Гродно, 2013. – С. 104–106.

50. Аллотрансплантация криоконсервированных и макроинкапсулированных паратироцитов в лечении гипопаратиреоза без применения иммуносупрессии / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.Н. Харламова, А.М. Писаренко, Е.И. Кузьменкова, А.В. Романович, А.В. Большов // Экстренная медицинская помощь в современных условиях : сб. науч. тр., посвящ. 35-летию УЗ «Гор. клин. б-ца скор. мед. пом.», Минск, 28 нояб. 2013 г. / ред.: Ю.Е. Демидчик. – Минск, 2013. – С. 362–365.

51. Методика приготовления аллогенных паратироцитов для аллотрансплантации / В.Я. Хрыщанович, Е.В. Ходосовская, Т.С. Колесникова, Ж.А. Ибрагимова, А.М. Писаренко, Ю.Р. Госсейн // Актуальные вопросы хирургии : материалы XV съезда хирургов Республики Беларусь, Брест, 16–17 окт. 2014 г. / ред.: А.С. Карпицкий. – Брест, 2014. – С. 79–80.

52. Хирургическое лечение гипопаратиреоза путем трансплантации аллогенных паратироцитов / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.М. Писаренко, Е.И. Кузьменкова, А.В. Большов, А.Н. Козловская, Ю.Р. Госсейн // Актуальные вопросы хирургии : материалы XV съезда хирургов Республики Беларусь, Брест, 16–17 окт. 2014 г. / ред.: А.С. Карпицкий. – Брест, 2014. – С. 80–81.

53. Хрыщанович, В.Я. Влияние паратиреоидной аллотрансплантации на качество жизни пациентов с гипопаратиреозом / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.В. Большов // Актуальные вопросы хирургии : материалы XV съезда хирургов Республики Беларусь, Брест, 16–17 окт. 2014 г. / ред.: А.С. Карпицкий. – Брест, 2014. – С. 78–79.

54. Гипопаратиреоз после операций по поводу рака щитовидной железы. Критерии, регламентирующие функционирование клеточного паратиреоидного аллотрансплантата / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.М. Писаренко, А.В. Большов // Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. работ Республ. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию каф. онкологии / под общ. ред. А.В. Прохорова. – Минск, 2014. – С. 108–110.

Тезисы докладов

55. Хрыщанович, В.Я. Гистологическая характеристика тиреоидного ксенотрансплантата после пересадки в сосудистое русло / В.Я. Хрыщанович // «Хыст» (Дарование), Всеукраинский мед. журн. молодых ученых. – 2005. – Вып. 6. – С. 109.

56. Khryshchanovich, V. Efficacy and prospects for xenogenic thyrocytes transplantation as a method for treatment of different forms of primary hypothyroidism // V. Khryshchanovich / Zeszyty Naukowe. – 2006. – Vol. 3 (S 1). – P. 22.

57. Длительное сохранение жизнеспособности ксеногенных тироцитов в организме реципиента после трансплантации в артериальное сосудистое русло / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, А.С. Леонтьук, В.А. Горанов // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 2. – С. 136.

58. Третьяк, С.И. Изучение морфофункциональных свойств культивируемых тироцитов с целью определения возможности их применения для компенсации гипотиреоза / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, В.А. Горанов // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 2. – С. 135.

59. Хрыщанович, В.Я. Новый метод лечения щитовидно-паращитовидной недостаточности / В.Я. Хрыщанович // Молодежный инновационный форум «ИНТРИ – 2010» : материалы секционных заседаний, Минск, 29–30 нояб. 2010 г. / ред.: И.В. Войтов. – Минск, 2010. – С. 201.

60. Хрыщанович, В.Я. Влияние послеоперационной гипокальциемии на качество жизни пациентов, оперированных на щитовидной железе / В.Я. Хрыщанович // Онкологический журнал. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 88.

61. Хрыщанович, В.Я. Осложнения хирургического лечения рака щитовидной железы / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Онкологический журнал. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 87.

62. Khryshchanovich, V. Efficacy and prospects for xenogenic thyrocytes transplantation as a method for treatment of different forms of primary hypothyroidism / V. Khryshchanovich, S. Tretyak // Polish Journal of Surgery. – 2011. – Supl. 1. – S. 35.

63. Khryshchanovich, V. Parathyroid cells allotransplantation in severe postsurgical hypoparathyroidism / V. Khryshchanovich // Polish Journal of Surgery. – 2011. – Supl. 1. – S. 35.

64. Khryshchanovich, V. First Clinical Experience of Parathyroid Cells Allotransplantation / V. Khryshchanovich, E. Borovik, Y. Ghosein // Transplantation. – 2012. – Vol. 94, Issue 10S. – P. 1009.

65. Хрыщанович, В.Я. Метод хирургического лечения гипопаратиреоза путем аллотрансплантации клеток паращитовидной железы / В.Я. Хрыщанович //

Каталог инновац. идей и решений / ред.: И.И. Бельчик, Ж.К. Тарасевич. – Минск, 2013. – С. 36–38.

66. Khryshchanovich, V. The long-term results of parathyroid allotransplantation / V. Khryshchanovich // Polish Journal of Surgery. – 2013. – Supl. 1. – S. 41.

Патенты

67. Способ лечения щитовидно-паращитовидной недостаточности: пат. 12459 Респ. Беларусь, А 61К 35/55 / С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, В.А. Горанов, А.В. Романович; заявитель УО Белорус. гос. мед. ун-т. – № а 20070520; заявл. 05.07.07; опубл. 16.07.2009 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2009. – № 1. – С. 42.

68. Способ получения культуры ксеногенных тироцитов для лечения гипотиреоза у человека: пат. 13931 Респ. Беларусь, А 61К 35/55, А 61Р 5/00 / С.И. Третьяк, В.А. Горанов, В.Я. Хрыщанович; заявитель УО Белорус. гос. мед. ун-т. – № а 20080769; заявл. 12.06.08; опубл. 28.02.10 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2010. – № 1 (72). – С. 9.

69. Способ лечения послеоперационного гипопаратиреоза: А 61К 35/12, А 61Р 5/18 / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, А.Н. Харламова; заявитель УО Белорус. гос. мед. ун-т. – № а 20120550; заявл. 05.04.12; опубл. 30.12.2013 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2013. – № 6 (95). – С. 13.

Инструкции по применению

70. Метод лечения послеоперационного гипотиреоза и гипопаратиреоза путем ксенотрансплантации тироцитов и паратироцитов: инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 23.12.2011 г. / сост. С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, В.А. Горанов. – Минск, 2012. – 12 с.

71. Метод лечения гипопаратиреоза путем трансплантации паратироцитов, полученных из аллогенной паращитовидной железы: инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 27.11.2014 г. / сост. С.И. Третьяк, В.Я. Хрыщанович, Ж.А. Ибрагимова, Т.С. Колесникова, Е.В. Ходосовская. – Минск, 2014. – 14 с.

РЭЗІЮМЭ**Хрышчановіч Уладзімір Янавіч
Хірургічнае лячэнне пасляоперацыйнага гіпапаратырэозу шляхам
алатрансплантацыі паратырацытаў**

Ключавыя словы: гіпапаратырэоз, паратырацыты, парашчытападобная залоза, паратгармон, хірургічнае лячэнне, алатрансплантацыя, якасць жыцця.

Мэта працы: палепшыць вынікі лячэння пацыентаў з пасляоперацыйным гіпапаратырэозам шляхам распрацоўкі прынцыпова новай тэхналогіі алатрансплантацыі клетак парашчытападобнай залозы.

Метады даследавання і апаратура: клінічны, лабараторны, ультрагукавы, радыёізатопны, рэнтгенаўскай камп'ютарнай тамаграфіі, анкетавання, мікраскапічны, гісталагічны, імунацытахімічны, статыстычны; рэнтгенаўскі і ўльтрагукавы апараты INNOVA 3100, General Electric (ЗША), HDI 5000 Philips (Японія), эмісійны і камп'ютарны тамаграфы SYMBIA E Dual Head, Siemens Medical Solution (ЗША), General Electric (ЗША), мікраскопы Leika DMLS-Qwin (Германія), MIRA\TESCAN (Чэхія).

Атрыманыя вынікі і іх навізна: устаноўлены прычыны і сапраўдная частата гіпапаратырэозу ў Рэспубліцы Беларусь; праведзена комплексная ацэнка эфектыўнасці стандартнага лячэння хранічнага гіпапаратырэозу з выкарыстаннем валідных анкет-апытальнікаў; распрацавана метадыка выдзялення жыццяздольнай культуры алагенных паратырацытаў з парашчытападобных залоз донараў з гіперпаратырэозам; вывучаны ўплыў працяглага крызазахавання на морфафункцыянальныя ўласцівасці культуры паратырацытаў; распрацаваны і апрабаваны ў клінічнай практыцы метадыкі ўнутрыартэрыяльнай ксена- і алатрансплантацыі тырацытаў і паратырацытаў з артэрыятамічнага (з макраінкапсуляцыяй клетак) і малаінвазіўнага эндавааскулярнага (без інкапсуляцыі клетак) даступаў; устаноўлены прагнастычныя фактары выжывальнасці клетачнага парашчытападобнага алатрансплантацыйнага; вывучаны ўплыў парашчытападобнай алатрансплантацыі на якасць жыцця пацыентаў з гіпапаратырэозам.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: прымяненне ў спецыялізаваных хірургічных і эндакрыналагічных аддзяленнях устаноў аховы здароўя, у навучальным працэсе медыцынскіх універсітэтаў Рэспублікі Беларусь.

Галіна прымянення: эндакрынная хірургія, транспланталогія, сасудзістая хірургія, анкалогія, эндакрыналогія, сістэма вышэйшай і паслядыпломнай медыцынскай адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Хрыщанович Владимир Янович

Хирургическое лечение послеоперационного гипопаратиреоза путем аллотрансплантации паратироцитов

Ключевые слова: гипопаратиреоз, паратироциты, паращитовидная железа, паратгормон, хирургическое лечение, аллотрансплантация, качество жизни.

Цель работы: улучшить результаты лечения пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом путем разработки принципиально новой технологии аллотрансплантации клеток паращитовидной железы.

Методы исследования и аппаратура: клинический, лабораторный, ультразвуковой, радиоизотопный, рентгеновской компьютерной томографии, анкетирования, микроскопический, гистологический, иммуноцитохимический, статистический; рентгеновский и ультразвуковой аппараты INNOVA 3100, General Electric (США), HDI 5000 Philips (Япония), эмиссионный и компьютерный томографы SYMBIA E Dual Head, Siemens Medical Solution (США), General Electric (США), микроскопы Leika DMLS-Qwin (Германия), MIRA\TESCAN (Чехия).

Полученные результаты и их новизна: установлены причины и истинная частота гипопаратиреоза в Республике Беларусь; проведена комплексная оценка эффективности стандартного лечения хронического гипопаратиреоза с использованием валидных анкет-опросников; разработана методика выделения жизнеспособной культуры аллогенных паратироцитов из паращитовидной железы доноров с гиперпаратиреозом; изучено влияние длительного криосохранения на морфофункциональные свойства культивируемых паратироцитов; разработаны и апробированы в клинической практике методики внутриартериальной ксено- и аллотрансплантации тироцитов и паратироцитов из артериотомического (с макроинкапсуляцией клеток) и малоинвазивного эндоваскулярного (без инкапсуляции клеток) доступов; установлены прогностические факторы выживаемости клеточного паратиреоидного аллотрансплантата; изучено влияние паратиреоидной аллотрансплантации на качество жизни пациентов с гипопаратиреозом.

Рекомендации по использованию: применение в специализированных хирургических и эндокринологических отделениях учреждений здравоохранения, в учебном процессе медицинских университетов Республики Беларусь.

Область применения: эндокринная хирургия, трансплантология, сосудистая хирургия, онкология, эндокринология, система высшего и последипломного медицинского образования.

SUMMARY

Vladimir Y. Khryshchanovich
Surgical Treatment of Postsurgical Hypoparathyroidism
by Parathyroid Cells Allotransplantation

Key words: hypoparathyroidism, parathyroid cells, parathyroid gland, parathyroid hormone, surgical treatment, quality of life.

Aim of the study: to improve the treatment results in patients with postsurgical hypoparathyroidism by developing a novel technology of the parathyroid cells allotransplantation.

Research methods and equipment: clinical, laboratory, ultrasound, radioisotopic, computed tomography, questioning, microscopic, histological, immunocytochemical, statistical; X-ray and ultrasound apparatuses «INNOVA 3100, General Electric» (USA), «HDI 5000 Philips» (Japan), emission and computed tomographs «SYMBIA E Dual Head, Siemens Medical Solution» (USA), «General Electric» (USA), microscopes «Leika DMLS-Qwin» (Germany), «MIRA\\TESCAN» (Czech Republic).

Obtained results and their novelty: the causes and the true incidence of hypoparathyroidism in the Republic of Belarus were identified; a comprehensive assessment of effectiveness of the standard treatment of chronic hypoparathyroidism with valid questionnaires was performed; a method of separation of viable allogeneic parathyroid cells culture from parathyroid gland of donors with hyperparathyroidism was developed; the effect of long-term cryopreservation to morphological and functional properties of cultured parathyroid cells was evaluated; methods of xeno- and allotransplantation of thyroid and parathyroid cells by using of open arterial (with macroencapsulation cells) and minimally invasive endovascular (without encapsulation of cells) approaches were developed and tested in clinical practice; prognostic factors of parathyroid cell allograft survival were established; the effect of parathyroid allotransplantation to the quality of life of patients with hypoparathyroidism was investigated.

Recommendations for use: application in specialized surgical and endocrinology departments of the municipal, regional and republican medical institutions, as well as in teaching process at medical universities of the Republic of Belarus.

Field of use: endocrine surgery, transplantology, vascular surgery, oncology, endocrinology, system of high and postgraduate medical education.

Подписано в печать 14.04.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,57. Тираж 60 экз. Заказ 205.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.