

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.А. Чуйко, О.В. Чуйко

Значительный период своего развития (середина XIX – середина XX столетия) лечение тиреоидной недостаточности основывалось на пересадке тканей щитовидной железы. Эти работы наметили подходы к лечению, выявили возможности метода, его недостатки, внесли весомый вклад в учение о трансплантации тканей, позволили установить взаимосвязь желез внутренней секреции в организме, определить роль гипофиза в регуляции и координации деятельности эндокринных органов. Они же инициировали работы по расшифровке структуры гормонов, их синтезу, способствовали внедрению в практику методов гормонозаместительной терапии, которые являются доминирующими в настоящее время и повсеместное внедрение которых привело если не к забвению, то резкому снижению интереса клиницистов к трансплантационным методам лечения.

Вместе с тем, почти 50-летний опыт использования гормонозаместительной терапии, несмотря на огромные достижения в контроле ряда заболеваний щитовидной железы, далеко не всегда эффективен; известны случаи непереносимости гормонов, развития побочных эффектов, рефрактерности к ним. И хотя такие наблюдения не столь часты, учитывая неуклонный рост заболеваний щитовидной железы во всем мире, проблема альтернативных методов лечения тиреоидной недостаточности весьма актуальна. Нам представлялось целесообразным вновь привлечь внимание к трансплантации ткани щитовидной железы как одному из возможных путей решения этой важной для эндокринологии проблемы и рассмотреть в историческом аспекте пути развития и достижения тиреоидной трансплантологии, ее неудачи и перспективы.

Исторически вопросы пересадки эндокринных органов и тканей тесно переплелись с общим развитием представлений о железах внутренней секреции. Трансплантация удаленного эндокринного органа служила инструментом, с помощью которого исследовали эндокринные функции или выявляли клинические симптомы, связанные с удалением гормонпродуцирующего органа.

В 1913 г. С.Н. Лисовской [1] сформулированы основные принципы исследования функции желез внутренней секреции, которые определяли роль и место в них трансплантации.

Методические приемы включали:

экстирпацию эндокринной ткани или органа с последующим исследованием сопровождающих эту операцию изменений физиологических функций или биохимических процессов;

заместительную терапию, направленную на восполнение удаленной анатомической структуры посредством трансплантации органа или введения соответствующего экстракта удаленной ткани,

введение избытка экстракта ткани железы здоровым животным для выявления изменений, которое вызывает избыточное снабжение организма гормональными продуктами. Затем полученные данные должны были сопоставляться с результатами исследований, найденных при экстирпации соответствующей железы, что позволило бы понять природу физиологических нарушений, возникающих при гипо- или гиперфункции соответствующего эндокринного органа;

выделение в чистом виде и идентификацию химического строения химических продуктов, продуцируемых железой и поступающих при этом в кровь, обладающих гормональной активностью;

сопоставление биологического действия введенных в организм предполагаемых гормонов с эффектом трансплантации соответствующей эндокринной ткани;

синтез гормонов с последующим доказательством идентичности их химической структуры и физиологических свойств естественным продуктам секреции.

Представленные положения, в значительной мере основанные на данных, полученных при исследовании эффективности удаления эндокринного органа и последующего заместительного влияния трансплантации, явились важным экспериментальным подходом при изучении предполагаемых функций эндокринных органов, выявлении механизмов их функционирования, установлении химической природы гормонов и их физиологических эффектов. Однако трансплантация эндокринных органов имела и самостоятельное значение. В начале XVIII ст. ее использовали в клинической практике для омоложения организма, а также компенсации нарушений физиологических процессов при удалении мужских половых желез. При этом была выявлена определенная взаимосвязь между яичками и другими органами и тканями организма.

Первая успешная попытка пересадки эндокринных структур была предпринята Дж. Хантером в 1789 г., в которой экспериментально доказана возможность приживания и функционирования трансплантата. В 1849 г. Бертольд показал, что трансплантируемые яички способствуют сохранению вторичных половых признаков у кастрированного петуха. К этому времени благодаря технике пересадок было экспериментально установлено, что физиологическая эффективность трансплантата осуществляется через кровеносную систему. В 1849 г. Томас Аддисон описал проявления заболевания, обусловленного полным разрушением супраадреналовой капсулы – коры надпочечников. Представления о нарушении функции щитовидной железы, приводящем к проявлению кретинизма, формировались с 1800 до 1850 г.

К этому же времени следует отнести появление данных о том, что увеличение функции щитовидной железы сопряжено с потерей массы тела, повышением возбудимости, учащением пульса, пучеглазием, потливостью. Недостаточность функции щитовидной железы проявляется сухостью кожи, отеками, сонливостью.

Пересадке щитовидной железы предшествовало исследование последствий полной тиреоидэктомии у различных видов животных. Установлено многообразное влияние этой железы на обмен веществ, мозг и другие структуры, которое реализуется посредством выделения в кровь определенных продуктов ее жизнедеятельности. В 1884 г. Шифф обнаружил, что аллотрансплантация щитовидной железы перед тиреоидэктомией в брюшную полость животного (собаки) предохраняет от развивающихся после операции нарушений обмена веществ, которые без трансплантации развиваются через 2 - 5 нед. Этот защитный эффект проявляется несмотря на то, что трансплантат к этому времени претерпевает определенные дегенеративные изменения.

Установлена зависимость эффективности трансплантации от возраста животного. Оказалось, что у старых животных тиреоидный трансплантат приживается и функционирует значительно хуже, чем у молодых. Существенное значение при этом имеет также упитанность животного. У однопометных животных трансплантат приживался лучше.

Существенный вклад в проблему трансплантации щитовидной железы внес Cristiani [2, 3]. Пересадка щитовидной железы рыбам, земноводным, пресмыкающимся, птицам, млекопитающим позволила ему оценить возможность трансплантации эндокринной ткани в сравнительно физиологическом и эволюционном аспектах. Исследователь предположил, что лучше приживаются аутологичные и аллогенные трансплантаты. Он также показал, что лучшим местом для трансплантации щитовидной железы является подкожная клетчатка, размеры трансплантата при этом не должны превышать размеров просяного зерна. Гистологическое изучение трансплантата в течение 2 лет после пересадки позволило Cristiani высказать мысль о механизме восстановления ткани щитовидной железы, включающем путь «оживления» существующих, но снизивших свою функцию альвеол, а также процесс, напоминающий механизм, наблюдаемый в эмбриональной щитовидной железе, который включает образование новых альвеол. Большое значение в регенерации

тиреоидного трансплантата принадлежит капсуле щитовидной железы, вблизи которой находятся альвеолы, начинающие развиваться после трансплантации. В этих исследованиях впервые в научной литературе по пересадке эндокринных органов была высказана мысль о стимулирующем влиянии на функционирование трансплантата удаления собственной щитовидной железы животного. По-видимому, Cristiani первым предпринял попытки консервирования щитовидной железы, используя для ее хранения солевой раствор, нормальную кроличью и антидифтерийную сыворотки.

Вопросам, связанным с приживлением тиреоидного трансплантата, ролью индивидуальных, видовых факторов в его функционировании, выбором места пересадки, были посвящены исследования Enderlen, Vancetti, Drobnik. При трансплантировании эмбриональной щитовидной железы эти авторы отмечали полное восстановление ее микроскопического строения на 25 - 28-й день. К этому сроку она приобрела структуру железы взрослого животного.

Представляли интерес попытки пересадки трупной щитовидной железы через различные сроки после наступления смерти. Лучше сохранялся трансплантат, полученный через 40, а не 10 или 20 мин. после смерти. По данным Пфейффера, пересадка тиреотоксически измененной щитовидной железы человека вызвала у собак учащение пульса, хотя другие симптомы тиреотоксикоза не отмечались.

Впервые пересадка щитовидной железы больным проведена в 1908 г. Кохером под кожу и в брюшину. Она давала временный клинический эффект.

Важным фактором в развитии трансплантации щитовидной железы явились пересадки человеку щитовидных желез животных. Впервые мысль о возможности использования пересадки щитовидной железы обезьян для лечения микседемы человека была высказана Horsly, Betancur, Sirano. Они пересадили одну долю щитовидной железы овцы в область, прилегающую к молочной железе больной, страдающей микседемой. В результате операции исчезли все проявления тиреоидной недостаточности. Таким образом, подтвердилась точка зрения, что в основе терапевтического эффекта лежит действие освобождающихся из трансплантата гормонов, а не процессы, непосредственно связанные с приживлением и восстановлением функции пересаженного органа.

На следующем этапе исследования высушенный экстракт овечьей щитовидной железы вводили подкожно (он был эквивалентен 5 долям щитовидной железы овец). Через 2 месяца отмечались снижение отеков, восстановление эластичности кожи, нормализация менструального цикла, улучшение физического и эмоционального состояния. Прием экстракта щитовидной железы позволил пациентке прожить 29 лет в относительно нормальном, субэутиреоидном состоянии (С.Н. Лисовская). В дальнейшем тактика лечения сухим экстрактом щитовидной железы была видоизменена. Хороший эффект достигается при пероральном его введении. Результаты этих работ позволили создать эффективный метод лечения микседемы, который не утратил своего значения и сейчас.

Важным результатом работ того периода явилось обнаружение побочных эффектов при лечении тиреоидным экстрактами: увеличение частоты пульса и температуры, появление насморка. В дальнейшем они были признаны важным критерием для оценки функционального состояния щитовидной железы, выявления гипотиреоза.

Экспериментальные работы по трансплантации щитовидной железы позволили в конце XIX ст. разработать технику сосудистого шва, с которой связывались попытки сохранения полноценного метаболизма в трансплантате и повышения таким образом его функциональной активности (Carrel, Guthvil).

В России наиболее значительный и систематический вклад в изучение проблемы пересадки щитовидной железы внесла С.Н. Лисовская [1]. Изданная ей в Санкт-Петербурге в 1912 г. монография «К учению о пересадках щитовидной железы» представляла собой единственный в то время в отечественной литературе обзор сведений по указанной проблеме и явилась ценным научным и практическим руководством. С.Н. Лисовская обобщила результаты собственных многочисленных трансплантаций щитовидной железы,

предпринимаемых для лечения тиреоидной недостаточности и некоторых других заболеваний, в частности туберкулеза. Идея использования трансплантации этого органа для лечения неэндокринных заболеваний основывалась на предположении о важной роли эндокринных факторов в защитно-приспособительной деятельности организма. Данные экспериментов и клинических наблюдений были хорошо иллюстрированы результатами гематологических, морфологических и рентгенографических исследований.

Экспериментальные исследования по пересадке щитовидной и паращитовидных желез проводились в это время А.Е. Мельниковым, К.Г. Шумковой-Трубиной. В клинике свободную трансплантацию тиреоидной паренхимы осуществляли Н. Сухова-Осипова, В.А. Перимов, А.И. Егорова.

В следующие десятилетия взгляды на пересадку щитовидной железы не претерпевали существенных изменений. Основные положения, сформулированные в работах, выполненных в конце XIX – начале XX ст., сводились к следующему: трансплантация ткани щитовидной железы в виде небольших по размеру ее кусочков дает быстрый терапевтический эффект при тиреоидной недостаточности. Лучшая приживаемость и функционирование тиреоидного трансплантата достигаются при полном или частичном удалении щитовидной железы. Для пересадки может быть использована тиреоидная ткань одного или другого вида животного, однако наиболее благоприятна пересадка железы от животного не только одного вида, но и одного помета. Лучше приживаются трансплантаты, пересаженные молодым животным. С высокой эффективностью может проводиться пересадка эмбриональной и трупной щитовидной железы. Наиболее благоприятной с точки зрения сохранения функциональной активности аллогенного трансплантата является пересадка в подкожную клетчатку, а изоалогенного – в костный мозг.

Одним из противоречивых вопросов, возникших при пересадке эндокринных органов, был вопрос об их специфическом характере. Высказывались две точки зрения. Согласно одной, эффект от пересадки эндокринных органов обусловлен восстановлением в организме уровня гормонов, не образующихся вследствие поражения той или иной железы внутренней секреции. Противники ее положительное влияние пересадок сводили к парентеральной протеинотерапии. Они ссылались на опыты с трансплантацией кусочков печени старым крысам, у которых в результате такой операции был отмечен эффект омоложения (С.Н. Лисовская). В дальнейшем вопрос о специфичности эффекта трансплантации эндокринных тканей благодаря появлению методов, позволяющих определить содержание гормонов в биологических средах, отпал.

Дальнейшее развитие проблема пересадки эндокринных органов и тканей получила в связи с установлением существования различных групп крови. А.Д. Прокин указывал, что всякие гетеротопические пересадки (от животных человеку) обречены на неудачу. Это обусловлено не техническими недостатками, а различием биохимической структуры отдельных организмов. Вместе с тем общеизвестно, что пересадка органов и тканей человеку даже от другого человека в большинстве случаев обречена на отторжение. Для успеха гомопластических пересадок ткань необходимо брать от организма эритроциты которого не агглютинируются сывороткой принимающего организма.

Представление о роли иммунологических факторов в проблеме трансплантации органов и тканей, в том числе эндокринных, получило развитие в работе Н.В. Соколова «О пересадке органов и тканей в связи с реакциями иммунитета».

Однако несмотря на то, что успех трансплантации почки и сердца связывали исключительно с иммунологической совместимостью пары донор – реципиент, еще до недавнего времени без представления каких-либо доказательств высказывалось мнение о сравнительно малой выраженности антигенных свойств эндокринных органов. При этом отмечали важное значение для приживания тканей эндокринных органов элементов эмбрионального порядка, содержащихся в железе внутренней секреции и способных к развитию и прививке, т.е. приживлению. Функционированию эндокринных трансплантатов

способствует и гормональная деятельность других желез внутренней секреции, особенно гипофиза. В развитии этих представлений нельзя не сослаться на точку зрения о влиянии на трансплантат эндокринной «ситуации» организма, заключающейся прежде всего в том, что недостаточность определенной эндокринной функции будет способствовать приживлению трансплантата Кристиани [2, 3].

Проблема пересадки желез внутренней секреции детально обсуждалась на VIII Всесоюзном съезде терапевтов, XVII, XXII и XIX съездах российских хирургов. Важную роль в развитии проблемы пересадок щитовидной железы сыграл видный советский хирург Н.А. Богораз, который первым в нашей стране осуществил аллотрансплантацию щитовидной железы на сосудистой ножке. Он разработал три варианта пересадок щитовидной железы, эффективность которых изучена в экспериментальной и клинической практике. Н.А. Богораз в качестве пластического материала для пересадок рекомендовал использовать кадаверную щитовидную железу, заготовленную через 5 – 6 ч после смерти. Предполагалось, что в этих условиях сохраняется 50% активности щитовидной железы.

Исследования, начатые Н.А. Богоразом, продолжил его ученик В.Л. Хенкин, который детально на собаках изучил судьбу пересаженного в результате сшивания артерий тиреоидного аллотрансплантата. По данным гистологических исследований, щитовидная железа приживлялась в 48% случаев. Обнаружено также, что приблизительно у 50% больных существенно улучшилось самочувствие и они не нуждались в гормонозаместительной терапии.

Противоречия при оценке приживления свободно пересаженного трансплантата вызваны следующими причинами. Прежде всего, в описанных выше опытах по свободной пересадке щитовидной железы практически не учитывались иммунологические особенности трансплантата, гистосовместимость пары донор – реципиент. В большинстве случаев для пересадки использовалась целая доля железы или сравнительно крупные фрагменты, что неизбежно сопровождалось некрозом не только центрального участка трансплантата, но и его периферических отделов. Следует также учитывать, что свободная пересадка тиреоидной паренхимы, лишенной нервных, сосудистых и лимфатических связей с окружающими тканями и организмом в целом, помещение трансплантата на чуждое ему место создают чрезвычайно неблагоприятные условия для приживления и восстановления структуры и функциональных процессов. Уже в первые часы после пересадки ярко проявляются признаки разрушения тиреоидной паренхимы, резорбции коллоида, деформации фолликулов, десквамации клеток тиреоидного эпителия, нарушения проницаемости сосудов, т.е. процессы, которые следует рассматривать как комплекс повреждений, вызванных влиянием перечисленных выше неблагоприятных факторов, а также тепловой ишемией.

Однако деструктивно-дистрофические процессы развиваются в тиреоидном трансплантате неравномерно. Наиболее выражены изменения в центральной зоне, между тем в промежуточной и периферических сохраняются элементы тиреоидной паренхимы. В большой мере это характерно для крупных фолликулов. Мелкие и часть интерфолликулярных островков выживают в условиях свободной пересадки. Большинство клеток мелких фолликулов, клетки интерфолликулярных островков и сохранившиеся клетки разрушенных фолликулов способны дифференцироваться и адаптироваться к новым условиям. Эти процессы характерны и для большинства клеток средних фолликулов после потери ими коллоида. При этом утрачиваются их гетерополярность, общая интеграция и соподчинение пласту в составе фолликулов.

Приведенные выше данные, свидетельствующие о выраженных деструктивных изменениях в трансплантате, нарушениях его первичной структуры, несомненно, могли явиться основанием для заключения о несостоятельности трансплантата. Вместе с тем исследование трансплантата в более поздние сроки позволяет обнаружить признаки стабилизации деструктивных изменений. В центральной некротизированной его части происходят постепенное рассасывание разрушенных клеток и активация фибробластических элементов. В слое, соединяющем трансплантат с ложем, происходит пролиферация клеток эндотелия мелких

сосудов, которая идет со стороны как окружающий мышечной ткани, так и периферической зоны самого трансплантата. На 2-3 сутки обнаруживаются признаки начала регенерационного периода. К 5-7 суткам существенно возрастает митотическая активность клеток тиреоидного эпителия. Происходит образование микрофолликулов, вначале лишенных коллоида, затем часть из них проявляет умеренную ЦИС-положительную реакцию, что свидетельствует о формировании коллоидного вещества.

Для регенерированных участков щитовидной железы характерно сохранение в течение длительного времени процессов новообразования функционирующих структур, которые сосуществуют с клеточными элементами, частично разрушенными или утратившими первоначальное строение.

Описанные изменения структурной организации тиреоидной паренхимы, приводящие к существенной модификации первичного строения щитовидной железы, следует рассматривать как результат утраты нервных связей, ишемии, вызванной отсутствием крово- и лимфоснабжения, недостаточностью поступления соответствующих субстратов, ионов, отсутствием или снижением регулирующего влияния, осуществляемого посредством циркулирующих в крови гормонов и медиаторов. Однако несмотря на структурную деформацию тиреоидного трансплантата, новообразованные его структурные элементы обретают способность накапливать и включать в белки радиоактивный йод (Ю.П. Погорелов). Чрезвычайно важным для объяснения несоответствия между структурными и функциональными изменениями в тиреоидном трансплантате может служить способность тироцитов в клеточной структуре сохранять основные этапы гормонообразования и секреции без образования фолликулов. Вместе с тем в свободно пересаженном тиреоидном трансплантате при длительных (до года) сроках функционирования обнаруживается достаточное количество фолликулов, хотя и находящихся в гипофункциональном состоянии, наряду с которыми находились значительные участки склерозированной ткани. Определенное влияние на фолликулярные структуры трансплантата оказывали окружающие его ткани. При пересадке его в мышечную ткань наблюдались сдавливание и значительная деформация фолликулов. При поверхностном расположении трансплантата, частичном его контакте с окружающей тканью их строение практически не изменялось.

На основании данных, характеризующих процессы приживания и восстановления функциональной активности свободно трансплантированной железы и с применением сосудистого шва и без него можно заключить, что правомочны оба варианта пересадок. Функциональная активность тиреоидного трансплантата зависит прежде всего от совместимости пары донор – реципиент, общей эндокринной ситуации организма. Выбор варианта пересадки, очевидно, должен решаться индивидуально и в каждом конкретном случае определяться характером и степенью тиреоидной недостаточности.

Таким образом, представления о пересадках эндокринных органов развивались в тесной взаимосвязи с учением о железах внутренней секреции, и знания по физиологии или биохимии указанных структур вносили на каждом конкретном этапе свои поправки в исследуемую проблему.

В.А. Хенкин исследовал приживание свободных трансплантатов тиреоидной паренхимы и пришел к выводу о неэффективности пересадок щитовидной железы без сохранения сосудистых связей. Подобное мнение высказано В.Г. Теряевым и В.И. Говалло, которые полагали, что при пересадке доли щитовидной железы стойкое приживание и функционирование трансплантата отмечались только в случаях ауто трансплантации на сосудистой ножке. Свободная пластика сопровождалась быстрым разрушением собственной и донорской пересаживаемой доли. Несмотря на представленные выше данные, мнение о неэффективности свободной трансплантации ткани щитовидной железы и других желез внутренней секреции отвергается большим количеством положительных эффектов, достигаемых свободной пересадкой, которые подтверждаются, с одной стороны,

гистологическими данными, а с другой – более надежными функциональными исследованиями, позволяющими определить уровень тиреоидных гормонов в крови. Так, свободная ауто- или изолиогическая пересадка щитовидной железы крысам приводит к стойкому восстановлению уровня тироксина в крови в течение 8 нед. после пересадки предварительно тиреоидэктомированным животным (Warden *et al.*). Удаление трансплантата вызывает у исследуемых животных резкое снижение уровня тироксина, что указывает на свободно пересаженную ткань щитовидной железы как единственный источник образования тироксина. Восстановление иодотиронинов в крови тиреоидэктомированных крыс обнаружено и в опытах со свободной пересадкой нативной и криоконсервированной щитовидной железы [6].

Следует отметить, что на определенных этапах развития эндокринологии интерес к пересадке эндокринных тканей периодически уменьшался. Вначале это было обусловлено широким внедрением органопрепаратов для лечения эндокринной недостаточности, в частности тиреоидина, а затем выделением индивидуальных гормональных факторов, установлением их химического строения, последующим биосинтезом и использованием в качестве лекарств.

К.З. Кан в 1945 г. отмечал, что появление большого числа высокоактивных эндокринных препаратов отодвинуло в последние десятилетия работы по пересадкам эндокринных желез на задний план. Разочарование, наступившее в результате проверки опытов Штейнаха и Воронова, так много обещавших вначале, заставило обратить надежду на препаративную органотерапию. Гормональные препараты способствовали развитию исследований функций эндокринных желез и оказались чрезвычайно эффективными при лечении различных заболеваний эндокринной системы.

Современный этап исследований по трансплантации щитовидной железы связан с созданием эффективных методов ее низкотемпературной консервации и долгосрочного хранения [9]. Для обеспечения ее жизнеспособности ткань щитовидной железы консервировалась с криопротектором диметилсульфоксидом (димексид, ДМСО). Систематическое изучение микроскопического строения ауто трансплантата криоконсервированной тиреоидной паренхимы и его функционального состояния, а также исследование уровня тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови проводились на 20-е сутки после ее пересадки тиреоидэктомированным крысам, так как наилучшие условия для приживания тиреоидного трансплантата создаются при возникновении дефицита тиреоидных гормонов, который у крыс наблюдается, как правило, на 20-е сутки после удаления щитовидной железы [4, 5, 7, 8].

Микроскопическое строение щитовидной железы после криоконсервации и 20-суточного хранения при $t-196^{\circ}\text{C}$ изменяется следующим образом: отдельные фолликулы приобретают извилистость, сморщиваются. Встречаются обособленные группы фолликулов или отдельные растянутые большие фолликулы, которые окружены плоским слоем эпителиальных клеток. Коллоид в них, как правило, густой. Количество резорбционных вакуолей значительно снижено. Чаще, чем в железах, не подвергшихся криоконсервации, встречаются десквамированные участки эпителия. В криоконсервированной щитовидной железе отсутствуют грубые нарушения, разрывы, которые обязательно возникают при замораживании других тканей [10, 11, 12]. Все выявленные изменения строения щитовидной железы носят умеренный характер, что свидетельствует о незначительном повреждающем действии криоконсервации.

На 20-е сутки криоконсервированный трансплантат представляет собой участок тиреоидной паренхимы, который отделен от окружающих тканей соединительнотканной капсулой [9]. В строении тиреоидной паренхимы произошли существенные изменения. В отличие от интактной щитовидной железы, в которой фолликулы равномерно распределяются по всей поверхности и образуют ячеистую структуру, в трансплантате они представлены разрозненно распределенными группами, состоящими из различного количества фолликулов. Встречаются скопления, состоящие из 10-15 фолликулов.

напоминающие по своей форме гроздь винограда, или отдельные небольшие группы по 5-6 фолликулов. Фолликулы в трансплантате значительно варьируют по форме и размерам. Некоторые из них имеют обычную правильную конфигурацию, они заполнены ацидофильным, а иногда базофильным коллоидом. Вместе с тем изредка встречаются сморщенные фолликулы, утратившие обычную для них форму. Эпителий их отслоен от соединительнотканной основы. В коллоидном веществе некоторых фолликулов содержатся клеточные дескваматы. 1/4 часть трансплантата (преимущественно в центральной его части) подверглась деструкции, некрозу и замещению соединительной тканью, в отдельных участках которой обнаруживаются зоны склерозирования. В петлях соединительнотканного остова трансплантата много форменных элементов крови. Встречаются разрушенные эпителиальные клетки, иногда в виде скоплений, разделенных тонким слоем соединительной ткани.

Наряду с деструкцией в трансплантате обнаруживается интенсивный рост и новообразование сосудов, которые не только врастают в соединительнотканную капсулу, но и обнаруживаются в периферическом слое трансплантата. Одним из основных признаков репарации в трансплантате является образование микрофолликулов, которые склонны к перераспределению и комплексированию с последующим формированием фолликулярного строения. В некоторых новообразованных фолликулах обнаруживается коллоид, между тем как другие фолликулы его не содержат. Эпителиальные клетки сохраняют правильное строение, высота слоя этих клеток, выстилающих полость фолликулов, существенно не отличается от аналогичного показателя в интактной тиреоидной паренхиме.

Таким образом, изменения микроскопического строения трансплантата криоконсервированной щитовидной железы свидетельствуют об определенных структурных перестройках, которые характеризуют процесс адаптации тиреоидной паренхимы к новым условиям функционирования. Эти условия включают: изменение привычного места расположения, утрату связей с окружающими тканями и организмом в целом за счет денервации, деваскуляризации и делимфатизации (следствие этого – развитие в тиреоидной паренхиме ишемического процесса). Обнаруженные перестройки в структурной организации тиреоидного трансплантата, подвергнутого криоконсервации, незначительно отличаются от таковых в трансплантате незамороженной щитовидной железы. Различия между интактным и консервированным трансплантатом носят скорее качественный, а не количественный характер. Криоконсервация, как правило, удлинит период адаптации, замедляет развитие репаративных процессов. Однако к 10-14-м суткам основные деструктивные процессы в трансплантате замедляются и на смену им приходят компенсаторные и репаративные процессы [6, 7, 10].

При сопоставлении строения аутологичных, криоконсервированных с димексидом, и аллогенных, криоконсервированных с ПЭО-400, тиреоидных трансплантатов [6] обнаруживаются определенные различия между ними в динамике морфологических изменений. Тогда как в аутологичном трансплантате на 20-е сутки сохраняются основные функциональные элементы тиреоидной паренхимы, аллогенный криоконсервированный трансплантат в эти же сроки, а также на 30-е сутки представляет собой перерожденную ткань, не содержащую фолликулов. Однако в аллогенных тиреоидных трансплантатах на 60-е сутки на периферии обнаруживаются сравнительно крупные фолликулы, стенка которых состоит из высоких тироцитов с куполообразным выпячиванием на апикальном конце. Интерфолликулярный коллоид вакуолизирован, в центре его находятся ядра тироцитов. Мелкие фолликулы содержат густой коллоид [10]. Эти факты свидетельствуют, что аллогенный, консервированный с ПЭО-400 трансплантат приживается и функционирует, однако вследствие иммунологического конфликта или особенностей применяемого для криоконсервации криопротектора динамика структурных перестроек в нем (отражающая приспособление к новым условиям функционирования) несколько отличается от особенностей структурных изменений в криоконсервированном с димексидом трансплантате.

Представленные выше данные подтверждают высказанные еще на заре трансплантологии Кристиани [2, 3] положения о возможности регенерации щитовидной железы после ее пересадки. По его мнению, ведущее значение в регенерации тиреоидного трансплантата принадлежит капсуле, вблизи которой располагаются альвеолы, начинающие развиваться после трансплантации.

Приведенные нами результаты согласуются с данными [12], выявившими сохранение групп фолликулов в периферических участках трансплантата тиреоидной паренхимы морских свинок, замороженной в твердой углекислоте с применением в качестве криопротектора глицерина [4, 5, 12]. При этом морфологические данные согласовывались с показателями захвата радиоактивного йода трансплантатом. Лучшая выживаемость тиреоидэктомированных крыс наблюдалась после трансплантации им консервированной с глицерином щитовидной железы, чем замороженной без криопротектора. При исследовании тиреоидных трансплантатов, проводившемся на протяжении 3 месяцев, выявлено значительное увеличение в них участков железистой ткани, хотя большую площадь трансплантатов составляла соединительная ткань. К данному сроку морфологическое строение криоконсервированного трансплантата щитовидной железы мало отличалось от микроструктуры трансплантата незамороженной тиреоидной паренхимы. Опытами по трансплантации щитовидных желез собак и кроликов доказаны приживление криоконсервированного тиреоидного трансплантата и сохранение его микроскопического строения [7, 8]. Авторы этих работ подтвердили, что процессы адаптации и приживания в тиреоидном трансплантате действительно завершаются приблизительно к 20-м суткам. Кроме того, они привели данные о некотором отставании восстановительных процессов в трансплантате криоконсервированной щитовидной железы по сравнению с интактной. Высказано предположение, что функционирование криоконсервированного тиреоидного трансплантата обеспечивается двумя механизмами: в ранние сроки после пересадки сохранившимися, переживающими, а в более поздние – новообразованными фолликулами. Криоконсервированный трансплантат при этом сохраняет способность к приживлению и функционированию даже после 2 месяцев хранения при температуре -79°C , что согласуется данными о возможности сохранения щитовидной железы крыс при температуре -196°C не менее 20 суток [6, 9].

В биохимических исследованиях ткани криоконсервированной тиреоидной паренхимы человека при пересадке ее в организм кролика оценивалась активность аденилатциклазы – базальной и фторчувствительной, а также процесса органификации йода до и после введения специфических ее ингибиторов: мерказолила, адреналина и йодида калия. Установлено, что активность указанных процессов в трансплантате снижается на 30% при сохранении чувствительности ко всем исследуемым агонистам и антагонистам.

О функциональной активности криоконсервированного тиреоидного трансплантата *in vivo* судили по содержанию тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови крыс. Установлено, что уровень тироксина и трийодтиронина в крови у крыс на 20-е сутки после удаления у них щитовидной железы снижается. В наибольшей степени удаление щитовидной железы влияет на содержание трийодтиронина: его уровень в крови снижается более чем в 3 раза, между тем как уменьшение количества тироксина не превышает 40%. Под влиянием тиреоидэктомии изменяется и содержание тиреотропного гормона в крови, оно увеличивается почти в 3 раза. В последующем периоде, на 20-е сутки после пересадки криоконсервированной тиреоидной паренхимы, содержание тироксина в организме восстанавливается, а уровень тиреотропного гормона в крови снижается до значений, близких к контрольным.

Эти данные позволяют сделать заключение, что в криоконсервированном трансплантате сохраняется способность к образованию тироксина и трансплантат при этом включается в регуляцию активности передней доли гипофиза, деятельность которого направлена на поддержание физиологического уровня тиреоидных гормонов в крови.

Показаниями к трансплантации щитовидной железы в клинике [9] служили все виды тиреоидной недостаточности, не поддающиеся лечению методами гормонозаместительной терапии и не сопровождающиеся развитием аутоиммунного процесса.

В наибольшей степени следовало ожидать успеха после ауто трансплантации криоконсервированной щитовидной железы больным с послеоперационным гипотиреозом. Являясь осложнением хирургического лечения диффузного токсического зоба, послеоперационный гипотиреоз остается довольно распространенным заболеванием. Его частота, по данным различных авторов, колеблется от 0,2 до 73%.

Основанием к отбору больных для трансплантации криоконсервированной щитовидной железы явились развитие и постепенное нарастание у больных основных признаков гипотиреоза: сонливости, умственной и физической заторможенности, сухости кожи, появления отеков, которые наблюдались через 2-6 месяцев после резекции тиреотоксически измененной щитовидной железы и не компенсировались заместительной терапией с помощью гормональных препаратов. Наряду с перечисленными признаками тиреоидной недостаточности заметно снижалась способность культи щитовидной железы к аккумуляции йодида. У больных послеоперационным гипотиреозом она обычно составляла 4 - 8% вводимого изотопа (норма – 15 - 30%).

Данные о содержании тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови больных послеоперационным гипотиреозом после трансплантации им криоконсервированной тиреоидной паренхимы свидетельствуют о том, что уже на 14-е сутки после трансплантации больным аутологичной тиреоидной паренхимы (криоконсервированной и хранившейся при температуре -196°С в течение 4 - 8 месяцев) в крови у них происходит увеличение уровня тироксина (статистически достоверно) и трийодтиронина (статистически недостоверно), которое сохраняется в последующие (2 - 4 и 6 мес.) сроки обследования. Начиная же с 8-го месяца уровень тиреоидных гормонов в крови больных возрастает в еще большей степени. Параллельно с увеличением содержания тиреоидных гормонов происходит снижение в крови уровня тиреотропного гормона гипофиза. Через 6 и 12 месяцев после трансплантации уровень данного гормона составлял около 9 мЕд/л, между тем как до трансплантации этот показатель был резко увеличен и равнялся 38,18 мЕд/л.

Клиническое обследование больных гипотиреозом, которым трансплантировали щитовидную железу, выявило значительное улучшение их состояния уже к 14 - 21-м суткам после трансплантации. У подавляющего числа больных (30 из 32) отмечалось существенное снижение или полное исчезновение таких проявлений гипотиреоза, как сонливость, умственная и физическая заторможенность, сухость кожи, отечность. Ни в одном из случаев не возникала необходимость в дополнительной гормональной терапии.

Таким образом, клиничко-экспериментальное изучение трансплантации криоконсервированной ткани щитовидной железы больным послеоперационным гипотиреозом свидетельствует об эффективности проводимого лечения, нормализации клинических проявлений гипотиреоза, восстановлении содержания тиреоидных гормонов, йодаккумуляционной способности культи щитовидной железы, функционировании трансплантата.

Восстановление тироксина до значений, близких к физиологической норме, обуславливающее снижение содержания тиреотропного гормона в крови, которое у больных гипотиреозом существенно увеличено (вследствие неэффективности ингибирования тиреоидными гормонами секреции ТТГ аденогипофизом), свидетельствует о включении трансплантата в систему нейроэндокринной регуляции организма.

Благодаря созданию в организме (в результате трансплантации) функциональной системы: передняя доля гипофиза – тиреоидный трансплантат, обеспечивающей снабжение тканей организма тиреоидными гормонами (при этом активность трансплантата регулируется тиреотропным гормоном), существенно снижаются клинические проявления гипотиреоза. Механизм восстановления тиреоидного состояния у больных гипотиреозом однако обусловлен не только гормонопоэтической активностью криоконсервированного

тиреоидного трансплантата, но и восстановлением йодаккумуляционной функции культуры. Сопоставление йодаккумуляционной активности культуры и тиреоидного трансплантата показало, что восстановление йодаккумуляционной функции культуры совпадает по времени с нормализацией уровня тироксина в крови. В тех же случаях, когда содержание тиреоидных гормонов в крови не восстанавливается, йодаккумуляционная активность культуры носит гипотиреоидный характер. Следовательно, восстановление функциональной активности культуры у больных гипотиреозом после трансплантации им криоконсервированной щитовидной железы опосредовано тиреоидными гормонами, уровень которых в результате функционирования трансплантата возрастает.

Концепцию о «стимулирующем влиянии свободнопересаженного трансплантата щитовидной железы» высказали в 1936 г. Арапов и Е. Ауслендер, хотя механизм такого эффекта трансплантата не получил объяснения в работах этих авторов.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о физиологической адекватности трансплантационных методов лечения тиреоидной недостаточности, определенной клинической эффективности, возможности применения этих методов в случаях невозможности использования или неэффективности методов гормонозаместительной терапии. При этом трансплантация ткани щитовидной железы не сопровождается атрофией собственной железы, как это происходит при лечении гормонами, не вызывает нарушений межэндокринных связей в нейроэндокринной системе организма, адекватно компенсирует весь комплекс тиреоидной недостаточности, насыщая организм наряду с T_3 и T_4 кальцитонином, другими биологически активными молекулами.

Разработка методов низкотемпературной консервации и долгосрочного хранения тиреоидной паренхимы позволяет сделать простые в хирургическом отношении процедуры по трансплантации плановыми и т.о. более доступными, расширяет возможности хирургических методов лечения заболеваний щитовидной железы.

Перспективным является сочетание трансплантационных методов лечения тиреоидной недостаточности с методами гормонозаместительной терапии. Это позволит снизить дозу используемых гормонов, защитить собственную железу от деструктивных изменений, а возможно, и отказаться впоследствии от гормонотерапии. Наличие низкотемпературного банка тиреоидной паренхимы расширит возможности использования хирургических методов при лечении некротических заболеваний щитовидной железы.

Библиографический список

1. Лисовская С.Н. К учению о пересадках щитовидной железы. - СПб, 1912. - 89 с.
2. *Cristiani M.* Reimplantation des grafies thyroideimes reussies // C.r. Soc. Biol. - 1903. - P. 55.
3. *Cristiani M.* Transplantation du tissu thyroideien dans leg rigious transparentes // C.r. Soc. Biol. -1903. - P. 64.
4. *Brooks S.R.* Endocrine Tissue Transplantation. - Springfield: S. I. - 1962. - Vol. 3. - P. 165.
5. *Parkes A.S.* Endocrinology. - 1959. - 18,1 - P. 35-36.
6. Даценко Б.М., Чуйко В.А., Алюшина А.А., Брук Г.З. Проблемы эндокринологии. - 1975. - №2. - С. 86-90.
7. Беличенко Л.И., Яралова П.В. Ортопедия. - 1969. - №5. - С. 195-198.
8. Беличенко Л.И. Гематология и переливание крови. - Киев: Здоров'я, - 1973. - С. 97-102.
9. Грищенко В.И., Чуйко В.А., Пушкарь Н.С. Криоконсервация тканей и клеток эндокринных органов. - Киев: Наукова думка, 1993.
10. Шенберг М.Г. Криобиология и криомедицина. - 1976. - Вып.2. - С. 75-77.
11. Мицкевич М.С. Изв. АН СССР. Сер. Биол. - 1958. - №2. - С. 149-160.
12. *Blumenthal H.T., Walsh L.S.* Proc. Soc. Exper. Biol. Mod. - 1950. - 73. - P. 62-67.