

EFFICACY AND PROSPECTS FOR CRYOPRESERVED THYROID GLAND TRANSPLANTATION AS A METHOD FOR TREATMENT OF DIFFERENT FORMS OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM INCLUDING POSTRADIATION

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОСЛЕРАДИАЦИОННОГО

Yu.I. Karachentsev, I.A. Lyakh, V.V. Khasiev

Ukrainian Research Institute for Pharmacotherapy of Endocrine Diseases, Ministry of Public Health of Ukraine
10 Artema Street, Kharkov, Ukraine, 61002
tel.: (380) 0572 476140; fax: (380) 0572 475121

Ю.И. Караченцев, И.А. Лях, В.В. Хазиев

Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний МЗ Украины
61002, Украина, Харьков, ул. Артема, 10
тел.: (380) 0572 476140; факс: (380) 0572 475121

Abstract

The population of Ukraine suffered most after the Chernobyl accident. Growth of thyroid pathologies stimulated medical doctors to search for effective techniques for prevention, diagnosis and treatment. The amount of autoimmune thyropathies and surgeries on the thyroid increases, which often induces hypothyroidism. One of the methods for pathogenetical correction of primary hypothyroidism is transplantation of cryopreserved thyroid tissue which is kept at the temperature of -196°C . The presence of only one thyroid tissue bank in Ukraine with more than 2,500 specimens stored calls for settling the problem of immunological selection of transplant material. Having large amount of cryopreserved thyroid tissues it will be promising to conduct a wide range of studies of changes in thyroid tissue structure before and after the Chernobyl accident.

Keywords: radiation injures, Chernobyl accident, thyroid, primary hypothyroidism, transplantation of thyroid gland, cryopreservation of thyroid gland, low-temperature bank of endocrine organs.

INTRODUCTION

Increase of primary hypothyroidism incidence is due to: 1) thyroid radiation damage; 2) increased activity of surgical management of thyropathies; 3) outcome of prolonged duration of thyroid autoimmune disorders (Starkova N.T., 1991). Thyroid hormone insufficiency develops among 34–58% of patients after the surgical treatment of thyroid diseases and requires compensatory hormonal thyroid therapy.

At present the most popular drug treatment of primary hypothyroidism is taking compensatory thyroid preparations. It has a number of shortcomings and restrictions in practice. Compensatory hormonotherapy requires long-term and in some cases lifelong application. It may cause disturbances in follicular epithelium regeneration, reduction of compensatory thyroid

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение заболеваемости первичным гипотиреозом обусловлено: 1) радиационным поражением щитовидной железы (ЩЖ); 2) возросшей хирургической активностью лечения тиреопатии; 3) исходом длительного течения аутоиммунного поражения ЩЖ (Старкова Н.Т., 1991). Тиреоидная гормональная недостаточность развивается у 34–58% пациентов, оперированных по поводу заболеваний ЩЖ, что требует проведения заместительной гормональной тиреоидной терапии.

Наиболее распространенный в настоящее время медикаментозный метод лечения первичного гипотиреоза, предусматривающий прием заместительных тиреоидных препаратов, имеет ряд недостатков и ограничений. Заместительная гормональная терапия требует длительного, в некоторых случаях пожизненного применения, что чревато нарушением регенерации фолликулярного эпителия, снижением компенсаторных воз-

potentials, impossibility of continuous metabolism correction according to the biological needs of the body at each separate period (Kalinin A.P., Kyseleva T.P., 1991; Over O., Langsteger N., 1994). There are reports of resistance to thyroid preparations and the appearance of allergic reactions (Ashirov A.A., 1977; Cherenko M.P. 1991).

Transplantation of thyroid tissue is an efficient method for correction of thyroid hormonal insufficiency. Success in thyroid transplantation was possible due to achievements in the field of low-temperature preservation and long-term storage of transplantation materials, expansion of opportunities for immunological selection of donor/recipient pairs.

According to experimental data the best preservation of thyroid structure and thyroid special activity may be ensured by cryopreservation at super-low temperatures (-196°C) in solutions of cryoprotectors (Poushkar N.S. et al., 1982).

Since 1980 there has been a low-temperature bank of cryopreserved tissues of endocrine organs including the thyroid in the Ukrainian Research Institute for Pharmacotherapy of Endocrine Diseases (UkrRIPED). This was created together with the Institute for Cryobiology and Cryomedicine Problems (ICCP), National Academy of Sciences of Ukraine. Tissue donors were patients with endocrine pathology operated on at the UkrRIPED. A technique for cryopreserved thyroid tissue transplantation was elaborated and introduced for primary hypothyroidism treatment.

SUBJECTS AND METHODS

Transplantation of cryopreserved thyroid was carried out on 64 patients with primary hypothyroidism: 40 patients with postoperative and 24 — idiopathic (spontaneous). Patients were 18–54 years old; 14 males and 50 females.

Moderate hypothyroidism was diagnosed in 48 patients, severe — in 16. Indication for transplantation was inefficacy of earlier compensatory thyroid hormone therapy.

For a number of patients who had been operated on in the clinic the removed thyroid tissue was preserved according to the technique developed at the ICCP (SU Patent No 955050). After diagnosis of hypothyroidism these patients underwent autotransplantation of thyroid tissue. Allograft transplantation of cryopreserved thyroid tissue was carried out in the other 46 patients.

Transplantation of fragments of cryopreserved thyroid to subdermal fat cellular tissue of anterior abdominal wall was performed. A selection of donor / recipient pairs was made for matching blood types and Rh-factor as well as by HLA system for three locuses (ABC) identification.

возможностей ЩЖ, невозможностью постоянной коррекции метаболизма в соответствии с биологическими потребностями организма в каждый конкретный период времени (Калинин А.П., Киселева Т.П., 1991; Over O., Langsteger N., 1994). Опубликованы данные о резистентности организма к тиреоидным препаратам и возникновении аллергических реакций при их использовании (Аширов А.А., 1977; Черенько М.П., 1991).

Трансплантация ткани ЩЖ — эффективный метод коррекции тиреоидной гормональной недостаточности. Успешная пересадка ЩЖ стала возможной благодаря достижениям в области низкотемпературных консервации и долгосрочного хранения трансплантационного материала, расширением возможностей иммунологического подбора пар донор—реципиент.

По экспериментальным данным наилучшую сохранность структуры и специфическую активность ЩЖ обеспечивают путем ее криоконсервации при сверхнизких температурах (-196°C) в растворах криопротекторов (Пушкарь Н.С. и соавт., 1982).

В Украинском НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний (УкрНИИФЭЗ) с 1980 г. существует низкотемпературный банк криоконсервированных тканей эндокринных органов, в том числе и ЩЖ, созданный совместно с Институтом проблем криобиологии и криомедицины (ИПККиК) Национальной академии наук Украины. Донорами тканей были больные с различной эндокринной патологией, оперированные в клинике УкрНИИФЭЗ. Разработан и внедрен метод трансплантации криоконсервированной ткани ЩЖ для лечения пациентов с первичным гипотиреозом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Трансплантация криоконсервированной ЩЖ была выполнена у 64 больных с первичным гипотиреозом: у 40 — с послеоперационным; у 24 — с идиопатическим (спонтанным). Возраст больных от 18 до 54 лет, из них мужчин — 14, женщин — 50.

Гипотиреоз средней тяжести диагностирован у 48 пациентов, тяжелый — у 16. Показанием к трансплантации была неэффективность проводимой ранее заместительной гормональной тиреоидной терапии.

У ряда больных, ранее оперированных на ЩЖ в клинике, применили криоконсервацию удаленной ткани органа была подвергнута по разработанной методике ИПКиК (Авторское свидетельство № 955050). При установлении диагноза гипотиреоза больным проводили аутоаллотрансплантацию ткани ЩЖ. Остальным 46 больным произведена аллотрансплантация криоконсервированной ткани ЩЖ.

Пересадку фрагментов криоконсервированной ЩЖ производили в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки. Подбор пар донор—реципиент осуществляли на основании совпадения групп крови и резус-фактора, а также идентификации по системе HLA по трем локусам (ABC).

TABLE 2
PROGRESS OF HORMONAL INDICES IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE HYPOTHYROIDISM AFTER ALLOTRANSPLANTATION OF CRYOPRESERVED THYROID

ТАБЛИЦА 2
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЩЖ

Terms of observation and number of patients	Statistical index	Hormone		
		T ₃ , nmol•L ⁻¹	T ₄ , nmol•L ⁻¹	TSH, mU•L ⁻¹
1) Before transplantation n=20	M±SD	1.41±0.12	48.24±3.12	24.44±2.32
2) 6 months after transplantation n=18	M±SD P ₁₋₂	1.86±2.14 <0.001	64.24±2.16 <0.001	10.12±1.42 <0.001
3) 1 year after transplantation n=16	M±SD P ₁₋₃	1.75±1.18 <0.001	74.12±1.28 <0.001	6.14±2.12 <0.001
4) 2 year after transplantation n=13	M±SD P ₁₋₄	1.68±2.14 <0.001	68.22±1.24 <0.001	4.01±0.12 <0.001

Note. P — significance of differences between hormonal indices before and after transplantation.

Примечание. p — достоверность различий между гормональными показателями до и после осуществления трансплантации.

After allotransplantation an increase in content of circulating antibodies to thyroglobulin and microsomal antigen in blood plasma was not recognised. A positive clinical course of hypothyroidism permitted avoiding substitution hormone therapy for these patients in the first six months after allotransplantation. 1–2 years after allotransplantation thyroid hormones and TSH level in blood plasma among 62% patients were normal. The effect of transplantation was positive in all patients. It allowed avoiding substitution hormone therapy for the majority of patients. Moreover, in cases of thyroid drug administration after hypothyroidism manifestation, the dose of substitution therapy preparations was two to three times lower than before transplantation. The effect of thyroid stump stimulation was noted among patients with postoperative hypothyroidism.

The effect of cryopreserved thyroid allotransplantation in patients with spontaneous hypothyroidism, in contrast to postoperative hypothyroidism, was observed during 6–8 months after operation. However 1 year after allotransplantation the level of TSH was close to that before transplantation (table 3). That is why hormonal therapy was again administered, but the doses of drugs were 1–2 times

После аллотрансплантации не отмечено повышения содержания в плазме крови циркулирующих антител к тиреоглобулину и микросомальному антигену. Положительная клиническая динамика гипотиреоза позволила у этих пациентов в течение 6 мес после аллотрансплантации не назначать заместительную гормональную терапию. Через 1–2 года после аллотрансплантации у 62% пациентов уровень тиреоидных гормонов и тиротропина в плазме крови был в пределах показателей в норме. У всех пациентов отмечен положительный результат трансплантации, что позволило у большинства из них отказаться от проведения заместительной гормональной терапии. Кроме того, в случаях назначения тиреоидных препаратов при манифестации гипотиреоза доза препаратов, используемых для заместительной терапии была в 2–3 раза ниже, чем до трансплантации. Отмечен эффект стимуляции культи ЩЖ у больных с послеоперационным гипотиреозом.

Лечебный эффект после аллотрансплантации криоконсервированной ЩЖ у больных со спонтанным гипотиреозом, в отличие от послеоперационного гипотиреоза, наблюдали в течение 6–8 мес. Однако через 1 год после аллотрансплантации уровень ТТГ приблизился к таковому до трансплантации (таблица 3). В связи с этим больным вновь назначали гормональную терапию, однако дозы препаратов были в 1,5–

TABLE 3
PROGRESS OF HORMONAL INDICES IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS HYPOTHYROIDISM AFTER ALLOTRANSPLANTATION OF CRYOPRESERVED THYROID

ТАБЛИЦА 3
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ СО СПОНТАННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ЩЖ

Terms of observation and number of patients	Statistical index	Hormone		
		T ₃ , nmol•L ⁻¹	T ₄ , nmol•L ⁻¹	TSH, mU•L ⁻¹
1) Before transplantation n=22	M±SD	0.94±0.12	38.64±1.12	36.40±4.12
2) 6 months after transplantation n=20	M±SD P ₁₋₂	1.12±0.24 <0.01	68.12±4.15 <0.001	12.20±3.18 <0.001
3) 1 year after transplantation n=16	M±SD P ₁₋₃	1.36±18 <0.001	70.26±2.16 <0.001	10.14±2.18 <0.001
4) 2 year after transplantation n=14	M±SD P ₁₋₄	0.98±1.16 <0.05	54.24±1.36 <0.05	20.14±3.16 <0.01

Note. P — significance of differences between hormonal indices before and after transplantation.

Примечание. p — достоверность различий между гормональными показателями до и после осуществления трансплантации.

lower than before the operation and hypothyroidism compensation was achieved much more easily.

It was established that auto- and allotransplantation of cryopreserved thyroid is a physiologically well-grounded technique of treatment and can be an alternative to substitution hormonotherapy of hypothyroidism and can be a main method of treatment in cases when hormone treatment is not effective or is contraindicated.

Taking into account the efficiency of cryopreserved thyroid transplantation in patients with primary hypothyroidism, it is possible to predict its positive effect for a postirradiation hypothyroidism treatment, if substitution hormonotherapy is not effective.

Efficacy of this method of treatment depends on immunological selection of donor / recipient pairs for the maximum duration of transplant operation. It is provided by the large amount of thyroid tissue present in our low-temperature bank.

2 раза ниже, чем до операции, и компенсации гипотиреоза достигали значительно легче.

Установлено, что ауто- и аллотрансплантация криоконсервированной ЩЖ является физиологически адекватным методом лечения и может быть альтернативой заместительной гормональной терапии при гипотиреозе, а в случаях неэффективности лечения гормонами или при наличии противопоказаний к его проведению — основным методом лечения.

Учитывая эффективность трансплантации криоконсервированной ЩЖ у больных с первичным гипотиреозом, можно предположить ее положительное лечебное действие при пострадиационном гипотиреозе, если заместительная гормональная терапия не эффективна.

Эффективность данного метода лечения зависит от иммунологического подбора пар донор—реципиент для максимальной продолжительности функционирования трансплантата. Это обеспечивается большим объемом хранящейся в созданном нами низкотемпературном банке тиреоидной ткани.

REFERENCES

Аширов А.А. Хронические тиреоидиты. Вопросы хирургической патологии щитовидной железы, Ленинград, 1977, с. 77–81.

[*Ashirov A.A.* Chronic thyroiditis. Questions of surgical pathologies of thyroid, Leningrad, 1977, pp. 77–81]

Калинин А.П., Киселева Т.П. Аутоиммунный тиреоидит: Методические рекомендации, Москва, 1991, 19 с.

[*Kalinin A.P., Kiseleva T.P.* Autoimmune thyroiditis: Methodical recommendations, Moscow, 1991, 19 p.]

Пушкарь Н.С., Утевский А.М., Чуйко Б.А. и соавторы. Способ консервирования щитовидной железы человека. А. с. 935050 (СССР). Открытия. Изобретения, 1982, 22: 26.

[*Pushcar N.S., Utevsky A.M., Chuiko B.A. et al.* Method of preservation of human thyroid. Patent 935050 (USSR). Discoveries. Inventories, 1982, 22: 26]

Старкова Н.Т. Руководство. Клиническая эндокринология. Медицина, Москва, 1991, 512 с.

[*Starkova N.T.* Manual. Clinical endocrinology. Medicine, Moscow, 1991, 512 p.]

Черенько М.П. Место хирургического метода лечения тиреоидных заболеваний. В кн.: Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез. Тез. докл. Всесоюз. симп. по хирург. эндокринологии. Харьков, 1991, с. 124–125.

[*Cherenko M.P.* The position of surgical method of thyroid diseases treatment. In: Diseases of thyroid and parathyroid glands. Proceedings of the All-Union Symposium on Surgical Endocrinology. Kharkov, 1991, pp. 124–125]

Over O., Lagsteger N. Klinik der Autoimmunthyreopathie. Acta Med. Austr., 1994, 21 (1): 1–7.