



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115216** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61K 35/55 (2015.01)**A61B 17/00****A61P 5/18** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки:	u 2016 10228	(73) Власник(и):	УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН МОЗ УКРАЇНИ,
(22) Дата подання заявки:	07.10.2016		Кловський узвіз, 13-А, м. Київ, 01021 (UA),
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.04.2017		Черенько Сергій Макарович,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2017, Бюл.№ 7		пров. Січневий, 1/25, кв. 65, м. Київ, 01010 (UA),
(72) Винахідник(и):	Черенько Сергій Макарович (UA),		Ларін Олександр Сергійович,
	Ларін Олександр Сергійович (UA),		вул. Панельна, 3, кв. 90, м. Київ, 02002 (UA),
	Січінава Реваз Мірянович (UA),		Січінава Реваз Мірянович,
	Смоляр Віктор Андрійович (UA),		пров. Чугуївський, 10, кв. 30, м. Київ, 03164 (UA),
	Нечай Олександр Павлович (UA)		Смоляр Віктор Андрійович,
			вул. Ревуцького, 21, кв. 97, м. Київ, 02160 (UA),
			Нечай Олександр Павлович,
			вул. Солом'янська, 16-б, кв. 70, м. Київ, 03110 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ГІПОПАРАТИРЕОЗУ**(57) Реферат:**

Спосіб профілактики післяопераційного гіпопаратиреозу включає отримання культури клітин із видалених прищитоподібних залоз та введення необхідної кількості в м'язову клітковину. Щойно видалену і подрібнену паренхіму прищитоподібної залози культивують із 100 КОд колагенази протягом 1-1,5 годин, відмивають від ферменту, після чого суспензію клітин в об'ємі 0,6-1,0 мл вводять у товщу кивального м'яза шиї (m.sternocleidomastoideus).

UA 115216 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до хірургії (ендокринної хірургії), та може бути використана для профілактики важкого ускладнення оперативних втручань на щитоподібній залозі (ЩЗ) гіпопаратиреозу, який супроводжується гіпокальцемією з комплексом відомих клінічних ознак (від парестезій до генералізованих судом).

Проблема специфічних ускладнень в тиреоїдній хірургії стоїть дуже гостро через велику (в Україні - 11-12 тисяч операцій на рік) та зростаючу з кожним роком кількість втручань на ЩЗ з приводу доброякісних та злоякісних новоутворень (рак ЩЗ займає перше місце серед солідних раків за темпами щорічного приросту), тиреотоксикозу. Серед основних специфічних ускладнень в тиреоїдній хірургії саме післяопераційне зниження секреції паратгормону є найчастішим різновидом небажаних наслідків, що зустрічається у 20-60 % пацієнтів та викликає суттєве погіршення якості та тривалості їх життя.

Відомий спосіб лікування післяопераційного гіпопаратиреозу ксенотрансплантацією культури тканин парашитоподібних (при щитоподібних) залоз свині [Заверный Г.Л., Рыбаков С.И., Комиссаренко И.В. Лечение послеоперационного гипопаратиреоза методом ксенотрансплантации культуры клеток парашитовидных желез свинки //Трансплантация органов: тез. Докл. Всесоюзной науч. Конференции. - Львов, 1990. - С. 57-59].

Недоліком способу є використання хоча і генетично схожого, проте чужорідного для людини матеріалу, який несе ризик відторгнення ксеногенного матеріалу і потребує значних матеріально-технічних затрат та має обмежений (біля півроку) час дії введеної культури клітин.

Відомий спосіб профілактики гіпопаратиреозу, який полягає у виконанні аутоотрансплантації парашитоподібних залоз. Спосіб полягає у їх виокремленні, видаленні препарату та його інтраопераційному мікророзборі під мікроскопом. При наявності у препараті парашитоподібних залоз їх відокремлюють та виконують трансплантацію у міжм'язову клітковину передньої поверхні шиї [Пат. № 61088 U Україна, МПК А61К 17/00, опубл. 11.07.2011, Бюл. № 13].

Недоліком цього способу є недостатня його ефективність, оскільки імплантована залоза потрапляє до м'яза з власною стромою та оболонкою, що погіршує процеси живлення, завдяки малій площі контакту паратиреоцитів.

Відомий і аналогічний спосіб профілактики післяопераційного гіпопаратиреозу, який полягає в реплантації життєздатних і морфологічно незмінених фрагментів видалених парашитоподібних залоз на інтиму в просвіт припливної гілки великої підшкірної вени нижньої кінцівки [Пат. № 2393776 С1 Російська Федерація, МПК А61В 17/00, опубл. 10.07.2010, Бюл. № 19].

До недоліків даного способу належить низька ефективність корекції післяопераційного гіпопаратиреозу (до 30 %), що обумовлена недостатнім приживленням фрагментів тканини парашитоподібних залоз, окрім того можливий ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень і ризик міграції фрагмента чи клітин із ділянки трансплантації.

За найближчий аналог авторами взятий спосіб корекції післяопераційного гіпопаратиреозу, який включає отримання культури клітин із видалених прищитоподібних залоз та після установа гіпокальцеїї, одноразово, ін'єкційно трансплантують 0,5 мл 3-х добової культури, яка містить 2×10^4 аутологічних клітин в край широкого м'яза спини. Життєздатні клітини із видалених прищитоподібних залоз отримують шляхом змішування способом дисоціації з використанням технології накачування прищитовидних залоз розчином колагенази і механічним подрібненням. Ізольовані клітини висівають в культуральні пробірки, культивування виконували за методом Фрешні протягом 3-х діб. [Пат. № 2581023 С1 Російська Федерація, МПК А61К 35/55, А61Р 5/18. Опубл. 10.04.2016, Бюл. № 10].

Проте і даний спосіб має недоліки, а саме потребує значні матеріально-технічні витрати: обов'язкова наявність окремої служби та матеріальної бази для культивування; час для вирощування персоніфікованого пулу клітин, який займає 3 дні; необхідність очікування ознак гіпокальцеїї у хворого. Але, як відомо, видалення однієї прищитоподібної залози не завжди призводить до клінічних проявів гіпопаратиреозу. Зусилля та затрати на отримання пулу аутологічних клітин витрачені, а їх ведення може бути недоцільним.

В основу даної корисної моделі поставлено задачу вдосконалити спосіб профілактики післяопераційного гіпопаратиреозу за рахунок введення під час оперативного втручання суспензії культури прищитоподібних залоз, отриманої за спрощеними умовами. Такий спосіб дозволить в ранньому та в подальшому післяопераційному періоді отримувати пацієнтом власний паратгормон, підвищити ефективність профілактики і знизити розвиток тяжких ускладнень.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає отримання культури клітин із видалених прищитоподібних залоз та введення необхідної кількості в м'язову клітковину, згідно з корисною моделлю, щойно видалену і подрібнену паренхіму прищитоподібної залози

культивують із 100 КОд колагенази протягом 1-1,5, відмивають від ферменту, після чого суспензію клітин в об'ємі 0,6-1,0 мл вводять у товщу кивального м'яза шиї (*m.sternocleidomastoideus*).

На відміну від способу найближчого аналога, за розробленим авторами способом не потрібно чекати збільшення пулу паратиреоцитів культивуванням ізольованих клітин за методом Фрешні, що триває три дні, а також очікувати у хворого проявів гіпокальцемії. Завдяки виконанню всього процесу, як отримання, так і введення культури прищитовидних залоз під час оперативного втручання у пацієнта нормалізується рівень кальцію в крові, що не спричиняє виникнення тяжких ускладнень.

Спосіб виконується наступним чином

Під час виконання тиреоїдектомії або втручання на лімфатичних вузлах центрального (VI) колектора шиї візуалізують усі прищитоподібні залози, оцінюють їх колір (в нормі він коливається від ніжно-жовтуватого до світло-коричневого) та форму (в нормі вона нагадує сплюснуту краплю, з малою товщиною у порівнянні з шириною). Після визнання прищитоподібної залози (однієї чи кількох) нежиттєздатною, в стерильних умовах її відокремлюють від оточуючої жирової клітковини та судин, поміщають в низьку скляну пробірку об'ємом 5 мл та подрібнюють гострими тонкими ножицями на шматочки менші 1×1×1 мм. В пробірку додається розчин кристалічної ліофілізованої колагенази ("Коллализин"®; 100 КОд в 1 мл фізіологічного розчину), перемішують та витримують при кімнатній температурі протягом 1-1,5 годин (як правило - до кінця операції). Після зазначеної експозиції в пробірку додається 4-5 мл фізіологічного розчину для вимивання рештки ферменту, шприцом видаляється надосадова рідина. Залишена суспензія паратиреоїдної паренхіми об'ємом 0,6-1,0 мл відбирається стерильним шприцом та через товсту голку (10-14 G) вводиться в товщу кивального м'яза (*m.sternocleidomastoideus*) переважно з боку, протилежного розташуванню пухлини щитоподібної залози.

Контроль за функціональною ефективністю аутотрансплантованої прищитоподібної залози здійснюється лабораторним шляхом через вимірювання концентрації паратгормону та іонізованого кальцію крові через 1-2, 6-7, 28-30 та 150-180 днів після операції.

Приклад здійснення способу.

Пацієнтка С., 57 років, знаходилась на лікуванні в хірургічному відділенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України з 21 по 28 квітня 2015 року з приводу папілярного раку щитоподібної залози. Під час проведення тиреоїдектомії одна прищитоподібна залоза (ліва нижня) була вимушено видалена при проведенні центральної перед- і паратрахеальної дисекції жирової клітковини з лімфатичними вузлами. Було виконано аутотрансплантацію паренхіми залози за описаним вище способом. Перебіг післяопераційного періоду без ускладнень. Рівень паратгормону - 18 нг/л, Са⁺⁺ - 1,08 ммоль/л (на 6 день після операції). Гіпаратиреозу та гіпокальцемії протягом 6 місяців спостереження не зафіксовано.

Запропонований спосіб застосований у 23 пацієнтів. Їм виконана паратиреоїдна аутотрансплантація залози, в зв'язку з неможливістю збереження життєздатності залози під час виконання операцій в обсязі тотальної тиреоїдектомії з приводу раку щитоподібної залози та багатовузлового зобу. Явища тимчасової гіпокальцемії зі зниженням рівня паратгормону менше 16 нг/л та кальцію нижче 1,0 ммоль/л спостерігались у 4 пацієнтів (17,4 %) та тривали протягом 4-17 діб (6,6±2,3 доби у середньому).

Застосування способу дозволяє значно зменшити частоту тимчасової та тривалої гіпокальцемії, зменшити перебування хворих у лікарні та на лікарняному листі. Впровадження даного способу в протокол хірургічного лікування пацієнтів із тиреоїдною хірургічною патологією дає змогу суттєво підвищити ефективність та безпеку оперативних втручань.

Спосіб може застосовуватись у практичних закладах охорони здоров'я хірургічного, ендокринологічного та онкологічного профілю, де виконують втручання на ЩЗ чи центральну дисекцію лімфатичних вузлів шиї.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб профілактики післяопераційного гіпаратиреозу, який включає отримання культури клітин із видалених прищитоподібних залоз та введення необхідної кількості в м'язову клітковину, який **відрізняється** тим, що щойно видалену і подрібнену паренхіму прищитоподібної залози культивують із 100 КОд колагенази протягом 1-1,5 годин, відмивають від ферменту, після чого суспензію клітин в об'ємі 0,6-1,0 мл вводять у товщу кивального м'яза шиї (*m.sternocleidomastoideus*).

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601