

Вплив інтраопераційного дозованого кріовпливу на функціональну активність щитоподібної залози та імунологічні показники у хворих на вузлову тиреоїдну патологію

UDC 616.441-002:615.832.9

YU.I. KARACHENTSEV¹, V.V. KHAZIEV¹, V.M. DUBOVIK¹,
I.I. LYAKH¹, V. O. MAKEDONSKA^{2*}, L.V. GERASIMENKO¹

Effect of Intraoperation Dosed Cryoeffect on Functional Activity of Thyroid Gland and Immunological Indices in Patients with Nodular Thyroid Pathology

У хворих на одновузловий нетоксичний зоб досліджено вміст тиреоїдних гормонів, антитиреоїдних антитіл, тиреоглобуліну до органозберігаючого хірургічного втручання та через 3 і 6 місяців після операції із застосуванням інтраопераційного дозованого кріовпливу. Виявлено, що клінічних та гормональних ознак післяопераційного гіпотиреозу у жодного з пацієнтів не зареєстровано. В обох групах дослідження було виявлено вірогідно прогресуюче підвищення середніх показників антитіл до тиреопероксидази на протязі усього терміну дослідження. У групі хворих після стандартного хірургічного лікування таке посилення аутоімунного процесу відбувалося інтенсивніше, ніж після використання локального кріовпливу ($P < 0,001$). Застосування інтраопераційного дозованого кріовпливу гальмує активізацію антитиреоїдного імунітету після хірургічного втручання, що може впливати на розвиток післяопераційного гіпотиреозу.

Ключові слова: вузловий зоб, хірургічне лікування, дозований кріовплив, антитиреоїдні антитіла.

У больных на узловой нетоксической зоб исследовано содержание тиреоидных гормонов, антитиреоидных антител, тиреоглобулина до органосохраняющего хирургического вмешательства и через 3 и 6 месяцев после операции с применением интраоперационного дозированного криовоздействия. Клинических и гормональных признаков послеоперационного гипотиреоза ни у одного из пациентов не зарегистрировано. В обеих группах больных было отмечено достоверно прогрессирующее повышение средних показателей антител к тиреопероксидазе в течение всего срока исследования. В группе больных после стандартного хирургического лечения такое усиление аутоиммунного процесса происходит интенсивнее, чем после применения локального криовоздействия ($P < 0,001$). Применение интраоперационного дозированного криовоздействия тормозит активизацию антитиреоидного иммунитета после хирургического вмешательства, что может влиять на развитие послеоперационного гипотиреоза.

Ключевые слова: узловой зоб, хирургическое лечение, дозированное криовоздействие, антитиреоидные антитела.

In patients with single nodular non-toxic goiter there was studied the content of thyroid hormones, anti-thyroid antibodies, thyroglobulin prior to organ preserving surgical invasion and in 3 and 6 months after operation with using intraoperation dosed cryoeffect. It has been revealed that no clinical and hormonal signs of post-operative hypothyreosis in any patient was found. In both research groups there was revealed statistically significant, progressing rise of average indices of antibodies to thyroperoxidase and during the whole term of research. In the group of patients after standard surgery such a strengthening of autoimmune process proceeded more intensively if compared with the applied cryoeffect ($p < 0.001$). Use of intraoperation dosed cryoeffect inhibits the activation of antithyroid immunity after surgical invasion, that may affect the development of post-operative thyreosis.

Key-words: node goiter, surgical treatment, dosed cryoeffect, anti-thyroid antibodies.

Імуномодулююча та імунокоригуюча дії вважаються одними з найважливіших ефектів впливу низьких температур на організм людини. За останні роки кріовплив широко використовується у різних галузях медицини, бо метод базується на його безпечності, простоті виконання, терапевтичній ефективності [1, 7, 10, 11].

В ендокринології кріогенні методи застосовуються для лікування пухлин гіпофіза, пригнічення функції наднирникових залоз. Аналіз літературних джерел останніх років указує на перспективність розвитку кріогенного напрямку в ендокринології. Переконаливі дані свідчать про можливість безпечного проведення керованої кріодеструкції щитоподібної залози.

¹Інститут проблем ендокринної патології

ім. В.Я. Данилевського АМН України, м. Харків

²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

* Автор, якому необхідно направляти кореспонденцію: вул. Переяславська, 23, г. Харків, Україна 61015; тел.:+38 (057) 373-38-71, факс: +38 (057) 373-30-84, електронна пошта: cryo@online.kharkov.ua

¹V.Ya. Danilevsky Institute for Problems of Endocrine Pathology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

²Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

* To whom correspondence should be addressed: 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.:+380 57 373 3871, fax: +380 57 373 3084, e-mail:cryo@online.kharkov.ua

дібної залози (ЩЗ) у заданому обсязі як при злоякісній, так і доброякісній патології [5, 8].

В Інституті проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України (ІПЕП) експериментально і клінічно вперше було розроблено метод інтраорганного мультифокального дозованого кріовпливу на ЩЗ хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит та ДТЗ (дифузний токсичний зоб) під час хірургічного втручання. При застосуванні методу спостерігалася не тільки довготривала нормалізація структури і функціональної активності ЩЗ, але й виразна загальна імунологічна ремісія, що свідчить про імунокоригуючий вплив дозованої кріодеструкції на процеси репаративної регенерації ЩЗ [2, 4, 6, 9]. Застосування інтраорганного дозованого кріовпливу (ІДК) при хірургічному лікуванні ДТЗ дозволило підвищити ефективність традиційного хірургічного лікування за рахунок значного зниження частоти таких ускладнень, як післяопераційний гіпотиреоз та післяопераційний рецидив ДТЗ [3].

Відомо, що хірургічне лікування такої патології, як вузловий зоб, навіть при органозберігаючих операціях, приводить до розвитку післяопераційного гіпотиреозу від 5 до 40% випадків, більшість з яких відбувається за рахунок появи в залишках ЩЗ спочатку осередкового, а потім дифузного аутоімунного тиреоїдиту [12].

Мета дослідження – оцінити вплив ІДК як перспективного методу імунокорекції на функціональну активність ЩЗ та імунологічні показники у хворих на вузлову тиреоїдну патологію у післяопераційному періоді.

Матеріали та методи

Для дослідження було сформовано дві групи: група А – 20 хворих на ОВЗ (одновузловий зоб), яким проведено стандартне хірургічне лікування в обсязі субтотальної резекції ураженої долі, та група Б – 20 хворих на ОВЗ, яким стандартне хірургічне лікування під час операції доповнювалося ІДК.

Метод проводили за режимами, які опрацьовано експериментально і клінічно: при залишках долі ЩЗ 2–5 г, враховуючи глибину кріонекрозу при діаметрі кріоаплікатора 0,2–0,5 см і температурі аплікатора -180°C , експозиція кріодеструкції становила 1 хв. Відтаювання відбувалося мимовільно при температурі в операційній 21–25 $^{\circ}\text{C}$. Як кріодеструктор застосовували автономний кріоінструмент, який забезпечує вищевказані умови локального кріовпливу [9].

Лікування проводилося в хірургічному відділенні ІПЕП у 2007–2008 роках. Усі пацієнти – жінки, середній вік у групі А – 36,1 \pm 3,4 років, у групі Б – 35,7 \pm 3,5 років ($P < 0,005$).

Хворі для досягнення однорідності груп відбиралися за критеріями: жінки 20–40 років; наявність одновузлової патології ЩЗ; еутиреоїдний стан за даними гормонального дослідження; відсутність аутоімунного процесу у ЩЗ за даними дослідження рівня АТ до ТПО (антитіла до тиреопероксидази). Усім хворим виконано субтотальну резекцію долі із видаленням вузла у межах здорової тканини (за умов доброякісності процесу за даними інтраопераційної експрес-біопсії заморожених зрізів). Обсяг залишку оперованої долі ЩЗ становив від 2 до 5 см³. Усі видалені зразки тиреоїдної тканини підлягали обов'язковому патоморфологічному дослідженню. У групі А виявлено 15 одновузлових колоїдних зобів, 5 фолікулярних аденом ЩЗ; у групі Б – 17 одновузлових колоїдних зобів, 3 фолікулярні аденоми.

На термін дослідження жодному пацієнту препарати замісної тиреоїдної терапії не призначалися.

Досліджено вміст у крові хворих на ОВЗ $T_{3\text{віль}}$ (трийодтиронін вільний), $T_{4\text{віль}}$ (тетрайодтиронін вільний), ТТГ (тиреотропний гормон гіпофізу), АТ до ТПО (антитіла до тиреоїдної пероксидази), ТГ (тиреоглобулін) у вихідному стані, через 3 та 6 місяців після операції (таблиця).

Дані статистично оброблені із застосуванням програмного забезпечення Microsoft® Excel 2000 та програми “Біостатистика” (Primer of Biostatistics. Version 4.03 by Stanton A. Glantz). Статистична імовірність отриманих результатів визначалася за допомогою параметричного критерію дисперсійного аналізу t (Стьюдента).

Результати та обговорення

У початковому стані показники, що досліджувалися, порівнювали з аналогічними даними 34 здорових донорів. Вірогідних різниць між групами дослідження до хірургічного втручання виявлено не було. Це дало можливість довести однорідність і подібність груп, що вважається необхідною умовою для об'єктивної оцінки впливу методу. Усі дані відповідали закону нормального статистичного розподілу, тому застосовувалися параметричні методи дослідження.

Закономірним явищем у післяопераційному періоді в обох групах дослідження було зниження рівнів $T_{3\text{віль}}$, $T_{4\text{віль}}$, що пояснюється видаленням досить значної частини функціонуючої тиреоїдної тканини. Але вірогідної різниці в групах та між групами дослідження виявлено не було ($P > 0,05$). Рівень ТТГ мав тенденцію до підвищення, більш виражену у групі А, але вірогідної різниці з групою Б виявлено не було. Клінічних та гормональних ознак післяопераційного гіпотиреозу у жодного пацієнта не зареєстровано.

Динаміка функціональної активності щитоподібної залози та показників антитиреоїдного імунітету у хворих на одновузловий нетоксичний зоб, оперованих із використанням інтраопераційного дозованого кровопливу та за звичайною методикою ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Група хворих, строк спостереження та кількість хворих	Статистичний показник	T ₃ вільний, пмоль/л	T ₄ вільний, пмоль/л	ТТГ, мМОд/л	Антитіла до ТПО, МОд/л	Тиреоглобулін, нг/мл
Здорові особи n = 34	—	4,58±3,12	16,66±9,25	2,12±1,33	7,64±5,98	29,87±10,33
Хворі на ОВЗ до операції без ІДК (група А) n = 20	P ₁₋₂	4,05±1,34 0,475	14,02±5,01 0,245	1,32±1,33 0,369	6,94±7,52 0,708	22,46±4,54 0,294
3 міс після операції (група А) n = 20	P ₂₋₃	3,55±2,54 0,441	12,67±4,38 0,370	2,53±1,64 0,014	12,31±3,22 0,006	34,22±12,22 <0,001
6 міс після операції (група А) n = 20	P ₃₋₄	3,12±2,68 0,606	11,32±4,28 0,330	3,44±3,18 0,262	32,86±6,45 <0,001	38,78±14,17 0,283
Хворі на ОВЗ до операції з ІДК (група Б) n = 20	P ₁₋₅ P ₂₋₅	3,86±2,44 0,361 0,762	15,02±4,98 0,468 0,530	1,56±1,41 0,795 0,583	7,22±6,45 0,610 0,900	28,12±3,84 0,471 0,163
3 міс після операції (група Б) n = 20	P ₃₋₆ P ₃₋₆	3,22±2,77 0,443 0,697	13,44±6,52 0,395 0,664	2,22±1,67 0,557 0,661	14,12±10,33 0,015 0,455	33,16±10,21 0,046 0,768
6 міс після операції (група Б) n = 20	P ₆₋₇ P ₄₋₇	2,87±2,12 0,656 0,745	12,11±4,88 0,470 0,589	2,65±2,19 0,489 0,366	25,65±6,17 <0,001 <0,001	35,56±6,75 0,386 0,365

Примітка: P – вірогідність різниць показників груп, що порівнюються.

Звертає на себе увагу динаміка рівня АТ до ТПО як найбільш показової ознаки аутоімунного процесу у ЩЗ. В обох групах дослідження було виявлено вірогідно прогресуюче підвищення середніх показників на протязі усього терміну дослідження. У групі А рівень АТ до ТПО підвищився з $6,94 \pm 7,52$ до $32,86 \pm 6,45$ МОд/л ($P < 0,001$); у групі Б – з $7,22 \pm 6,45$ до $25,65 \pm 6,17$ МОд/л ($P < 0,001$). У групі хворих після стандартного хірургічного лікування таке посилення аутоімунного процесу відбувалося інтенсивніше, ніж після застосування ІДК ($P < 0,001$). При детальному аналізі було виявлено, що у групі А із підвищеним рівнем АТ до ТПО було 7 пацієнтів (35,0%), у групі Б – 4 пацієнта (20,0%).

Рівень ТГ в обох групах дослідження мав подібну тенденцію до збільшення, але залишався в межах нормальних показників (0–50 нг/л). Це можна пояснити процесом механічного ушкодження фолікулів ЩЗ під час операції з виходом ТГ у кровоток. Вірогідних різниць між групами виявлено не було.

Висновки

Таким чином, стандартне хірургічне втручання у хворих на еутиреоїдну вузлову патологію сприяє активізації аутоімунного процесу в ЩЗ, що, можливо, може привести у віддаленому післяопераційному періоді до розвитку хронічного аутоімунного тиреоїдиту і, як наслідок, післяопераційного гіпотиреозу. Застосування ІДК гальмує вказаний

процес, але ефективність методу необхідно визначити на більшій кількості хворих і на протязі тривалішого терміну спостереження.

Література

1. Грищенко В.И. Гипотермия и криохирургия в акушерстве и гинекологии. – М.: Медицина, 1974. – 230 с.
2. Караченцев Ю. И. Аутоімунні тиреопатії та низькі температури // Пробл. криобиології. – 1998. – № 3. – С. 11–17.
3. Караченцев Ю.И., Гопкалова І.В., Хазієв В.В. Функціональна активність щитоподібної залози у хворих на ДТЗ після хірургічного лікування із застосуванням дозованого кровопливу // Матеріали ХХ з'їзду хірургів України. – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 531–533.
4. Караченцев Ю.И., Гопкалова І.В., Хазієв В.В. и др. Динамика некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета после оперативного лечения аутоиммунных тиреопатий с применением интраоперационного мультифокального дозированного крововоздействия // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы восьмого (десятого) Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии. Казань, 9–11 сент. 1999 г. – М., 1999. – С. 161–162.
5. Македонська В.О., Караченцев Ю.И., Хазієв В.В. та інші. Кріогенні методи в профілактиці і лікуванні післяопераційного гіпотиреозу у хворих на дифузний токсичний зоб // Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: Матеріали наук.-практ. конференції, присвяченої 150-річчю з дня народження акад. В.Я. Данилевського. – Харків, 2002. – С. 77.
6. Хазієв В.В. Вплив хірургічного лікування із застосуванням дозованого кровопливу на динаміку деяких показників гуморального антитиреоїдного імунітету у хворих на дифузний токсичний зоб // Пробл. ендокринної патології. – 2003. – №1. – С. 54–56.

7. *Цуцаева А.А., Гольцев А.Н., Попов Н.Н. и др.* Кримонология.– Киев: Наук. думка, 1988.– 176 с.
8. *Пат. 48626 А Україна, МПК⁷ А61В17/36 № 2001107296.* Спосіб проведення операції на щитовидній залозі / Ю.І. Караченцев, В.В. Хазієв, І.О. Лях, В.М. Дубовик. Заявлено 26.10.01; Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.– 2 с.
9. *Пат. 47182 А Україна, МПК⁶ А61В18/00 № 2001107296.* Спосіб лікування дифузного токсичного зоба / В.В. Хазієв, Ю.І. Караченцев, І.О. Лях, В.М. Дубовик. Заявлено 26.10.01; Опубл. 17.06.02, Бюл. № 6.– 2 с.
10. *Handbook of Cryosurgery / Ed. by Ablin R.J.– New York: Marcel Dekker, 1980.– 250 p.*
11. *Pomorski L., Bartos M., Amsolik M. et al.* Thyroid cryotherapy in an experimental rat model – topography of temperature during therapy and functional results // *Cryobiology.*– 2000.– Vol. 41, N1.– P. 51–57.
12. *Takashima S., Matsuzuka F., Nagareda T. et al.* Thyroid nodules associated with Hashimoto's thyroiditis: assessment with US // *Radiology.*– 1992.– Vol. 185, N1.– P. 125–130.

Надійшла 1.07.2008