



В. В. Хазиев

*ГУ «Институт проблем
эндокринной патологии
им. В. Я. Данилевского
Национальной Академии
медицинских наук Украины»,
г. Харьков*

© Хазиев В. В.

ДИНАМИКА АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО КРИОВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ У БОЛЬНЫХ С УЗЛОВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Резюме. У больных одноузловым нетоксическим зобом была проведена сравнительная оценка влияния стандартного (субтотальная резекция доли щитовидной железы) и комбинированного (с применением локального криовоздействия) хирургического лечения на уровень антител к тиреопероксидазе в послеоперационном периоде.

Интраоперационное дозированное криовоздействие выполняли с помощью автономного криоинструмента с диаметром криоаппликатора 0,2 см и температурой контактной зоны наконечника -140 ... -180 °С. Криовоздействие проводили на ткань оперированной доли ЩЖ объемом не менее 1см³ однократно в течение одной минуты, что обеспечивало достаточное количество неповрежденной крионекрозом остаточной тиреоидной паренхимы.

Стандартная операция вызвала активизацию антитиреоидного аутоиммунитета у 30 % больных, после криовоздействия — у 20 %. Интраоперационное применение локального криовоздействия на культу щитовидной железы в значительной мере предотвратило указанный процесс, что подтверждается динамикой и достоверно более низкими уровнями аутоантител к тиреопероксидазе.

Ключевые слова: щитовидная железа, узловой зоб, локальное криовоздействие, антитела к тиреопероксидазе.

Введение

Одноузловой эутиреоидный зоб (ОЭЗ) — собирательное клиническое понятие, сочетающее в себе очаговые новообразования щитовидной железы (ЩЖ) с различными морфологическими характеристиками на фоне нормальной тиреоидной функции [7, 16]. По прогнозам специалистов предполагаемый рост числа заболеваний ЩЖ в значительной степени будет происходить за счет узловых форм зоба и рака ЩЖ [3, 4, 10].

Известно, что хирургическое лечение такой патологии как ОВЗ, даже при органосохраняющих операциях, приводит к развитию послеоперационного гипотиреоза в 5-40 % случаев, большинство из которых связывают с развитием в культурах ЩЖ сначала очагового, а затем диффузного аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [1, 3, 6, 13, 19]. Известно, что аутоантитела к тиреоидной пероксидазе (Ат к ТПО), как одного из маркеров активности аутоиммунного антитиреоидного иммунитета, относятся в основном к иммуноглобулинам класса G и реже — к иммуноглобулинам класса M. Тиреопероксидаза является ферментом, играющим ключевую роль в процессе синтеза тиреоидных гормонов. В сыворотке крови здоровых

лиц Ат к ТПО могут содержаться в концентрации до 30 Ед/мл, а превышение этого порога свидетельствует об аутоиммунном процессе, приводящем к нарушению функции ЩЖ, в основном, за счет снижения секреции тироксина [1, 3, 6, 19].

Доказано, что одним из важнейших эффектов воздействия низких температур на организм человека являются его иммуномодулирующее и иммунокорректирующее действие. Существуют убедительные данные, свидетельствующие о возможности безопасного проведения управляемой криодеструкции в заданном объеме, как при злокачественной, так и доброкачественной патологии [14, 15, 17, 18]. При применении локального криовоздействия при АИТ и диффузном токсическом зобе наблюдалась долгосрочная нормализация структуры и функциональной активности тиреоидной ткани, выраженная общей иммунологической ремиссией, что свидетельствует о положительном влиянии низких температур на процессы репаративной регенерации ЩЖ [8, 9].

Учитывая сохраняющийся высокий уровень гипотиреоза после операций по поводу ОЭЗ, актуальным остается поиск методов иммунокоррекции, которые имели бы возможность



тормозить процессы аутоиммунизации ЩЖ в послеоперационном периоде.

Цель исследования

Определение влияния стандартного и комбинированного (с применением локального криовоздействия) хирургического лечения на послеоперационный уровень АТ к ТПО у больных с ОЭЗ.

Материалы и методы исследования

Для исследования были сформированы две группы: группа А – 20 больных ОЭЗ, которым было проведено хирургическое лечение по стандартной методике, и группа Б – 20 больных, которым было проведено дополнительное интраоперационное дозированное криовоздействие (ИДК). Для достижения однородности групп исследования пациенты отбирались по критериям: женщины 20 – 40 лет, наличие одноузловой патологии ЩЖ; эутиреоидное состояние по данным гормонального исследования, отсутствие аутоиммунного процесса в ЩЖ по данным исследования уровня АТ к ТПО. Всем больным выполнена субтотальная субфасциальная резекция одной доли ЩЖ с удалением узла в пределах здоровой ткани (при условии доброкачественности процесса по данным экспресс-биопсии замороженных срезов). Все удаленные образцы ткани подлежали обязательному патоморфологическому исследованию. В группе А выявлено 15 одноузловых коллоидных узлов, 5 фолликулярных аденом ЩЖ; в группе Б – 17 одноузловых коллоидных узлов, три фолликулярные аденомы. По данным протоколов операции остаточный объем оперированной доли ЩЖ составлял от 1 до 3 см³. Определялся уровень АТ к ТПО до операции и через 3, 6, 12 месяцев после операции (таблица).

Метод ИДК выполнялся с соблюдением режимов: при объеме тиреоидной паренхимы не менее 1 см³ с каждой стороны трахеи, учитывая глубину крионекроза при диаметре криоаппликатора 0,2 см и температуре аппликатора минус 140-180°С, экспозиция криодеструкции составляла 1 минуту. Оттаивание происходило самопроизвольно при температуре операционной 21-25°С. В качестве криодеструктора применялся автономный криоинструмент, который обеспечивает указанные условия локального криовоздействия [11, 12].

Определение уровня АТ к ТПО проводили набором реагентов «ТироидИФА-атТПО» («Алкор Био», Российская Федерация), предназначенного для количественного определения концентрации антител в сыворотке крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Таблица
Динамика уровня антител к тиреоидной пероксидазе у больных с одноузловой патологией щитовидной железы в послеоперационном периоде

Группа сравнения, срок исследования		Количество больных	Ат к ТПО, мЕд/л
	1. Здоровые доноры	34	7,64±5,98
Группа А	2. до операции	20	6,94±7,52 P ₁₋₂ = 0,708
	3. 3 мес	20	12,31±3,22 P ₂₋₃ = 0,006
	4. 6 мес	20	32,86±6,45 P ₂₋₄ < 0,001 P ₃₋₄ < 0,001
	5. 12 мес	20	85,15±36,78 P ₂₋₅ < 0,001 P ₄₋₅ < 0,001
Группа Б	6. до операции	20	7,22±6,45 P ₁₋₆ = 0,610 P ₂₋₆ = 0,900
	7. 3 мес	20	14,12±10,33 P ₃₋₇ = 0,015 P ₆₋₇ = 0,455
	8. 6 мес	20	25,65±6,17 P ₄₋₈ < 0,001 P ₆₋₈ < 0,001 P ₇₋₈ < 0,001
	9. 12 мес	20	55,65±10,36 P ₅₋₉ < 0,001 P ₆₋₉ < 0,001 P ₈₋₉ < 0,001

Примечание: P— достоверность различий между группами

Полученные данные статистически обработаны с использованием программного обеспечения Microsoft ® Excel 2000, программ «AtteStat» (Version 4.03) и представлены в виде средних величин и статистической погрешности среднего ($X \pm S^x$). Данные в выборках имели нормальный характер распределения. Для оценки значимости полученных данных использовались критерий дисперсионного анализа t (Стьюдента). Разногласия считали статистически значимыми при значении $p < 0,005$ [4, 5].

Результаты исследований и их обсуждение

В исходном состоянии исследуемые показатели сравнивали с аналогичными данными 34 здоровых доноров. Достоверных различий между группами обнаружено не было. Это позволило доказать однородность и сходство выборок, что считается необходимым условием для объективной оценки влияния метода.

В обеих группах исследования было выявлено достоверное, прогрессирующее повышение уровня АТ к ТПО в течение всего срока исследования. Причем, в группе пациентов после стандартного хирургического лечения средние показатели уже через 6 месяцев превысили нормальные уровни (32,86±6,45 мЕд/л).

За 12 месяцев наблюдения уровень АТ к ТПО в группе А повысился с 6,94±7,52 до операции до 85,15±36,78 мЕд/л ($p < 0,001$), в группе Б – с 7,22±6,45 до 55,65±10,36 мЕд/л ($p < 0,001$) что свидетельствует о достоверном развитии и

прогрессировании антитиреоидного аутоиммунного процесса, максимально агрессивно происходящего в группе больных после стандартного хирургического лечения. Кроме того, при детальном анализе данных было выявлено, что в группе А больных с повышенным уровнем АТ к ТПО было 35,0 %, в группе В – 20,0 %. Максимально высокий титр антител был обнаружен у больных, у которых развился послеоперационный гипотиреоз, что потребовало назначения соответствующей заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов.

В настоящее время экспериментально и клинически доказано, что после криодеструкции патологической опухолевой или воспаленной ткани запускается механизм стимуляции специфического иммунитета. Механизм специфической иммунной стимуляции происходит благодаря тому, что при криодеструкции отсутствует денатурация патологических белков и нуклеиновых кислот. Измененные структуры, несущие в себе основные характеристики этиологических факторов патологического процесса, становятся антигенами. В результате этого активируются процессы синтеза специфических

антител и фагоцитоза, которые направлены против патологических элементов, подобные поданным криодеструкции. Таким образом, стимуляция иммунной реактивности после низкотемпературных воздействий вызывает основные лечебные эффекты криотерапии и криохирургии [14, 17].

Полученные данные еще раз подтверждают роль аутоиммунного поражения ЩЖ в развитии послеоперационного гипотиреоза [2], и указывают на позитивный иммунокорректирующий эффект локального криовоздействия.

Выводы

У значительной части больных стандартное хирургическое вмешательство по поводу эутиреоидной узловой патологии вызывает активизацию аутоиммунного процесса в щитовидной железе, что ведет к развитию хронического аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза в отдаленном послеоперационном периоде.

Интраоперационное применение локального дозированного криовоздействия в значительной мере предотвращает указанный процесс, что подтверждается динамикой и более низкими уровнями аутоантител к тиреопероксидазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристархов В. Г. Проблема выбора лечения при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. / В. Г. Аристархов, Ю. Б. Кириллов, Е. А. Строев – Рязань, 1998. – 121 с.
2. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу. / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 7-13
3. Борисова Т. А. Показатели иммунной регуляции в диагностике гипотиреоза / Т. А. Борисова, И. А. Курникова // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 9 – С. 72-75
4. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – М.: Медицина, 1978. – 294 с.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика [Пер. с англ.] / С. Гланц. – М. Практика, 1998. – 459 с.
6. Гребнев А. Г. Морфологические аспекты послеоперационного гипотиреоза / А. Г. Гребнев, В. А. Четвертных, М. Ф. Заривчацкий // Современные аспекты хирургической эндокринологии: матер. 15-го Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С. 113-116.
7. Дедов И. И. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, Г. Ф. Александрова. – М., 1999. – 48 с.
8. Караченцев Ю. И. Аутоімунні тиреопатії та низькі температури // Пробл. криобиології. – 1998. – № 3. – С. 11-17.
9. Караченцев Ю.И. Функціональна активність щитоподібної залози у хворих на ДТЗ після хірургічного лікування із застосуванням дозованого криовпливу / Ю. И. Караченцев, І.В. Гопкалова, В.В. Хазієв // Матеріали ХХ з'їзду хірургів України, Тернопіль, верес. 2002 р. – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 531-533.
10. Ларин А. С. Дифференцированный рак щитовидной железы в Украине: опыт клиники в лечении 2000 больных и современные мировые тенденции / А. С. Ларин, С. М. Черненко // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – № 3. – С. 54-58.
11. Пат. 48626 А Україна, МПК7 А61В17/36. Спосіб проведення операції на щитовидній залозі / Ю. І. Караченцев, В. В. Хазієв, І. О. Лях, В. М. Дубовик (UA); Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України (UA). – № 2001107296; заяв. 26.10.01; Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8. – 2 с.
12. Пат. 47182 А Україна, МПК6 А61В18/00. Спосіб лікування дифузного токсичного зоба / В. В. Хазієв, Ю. І. Караченцев, І. О. Лях, В. М. Дубовик (UA); Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України (UA). – № 2001107296; Заяв. 26.10.01; опубл. 17.06.02, Бюл. № 6. – 2 с.
13. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules // Endocrine Practice. – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 78–84.
14. Erinjeri J. P. Cryoablation: mechanism of action and devices. / J. P. Erinjeri, T. W. Clark // J. Vasc. Interv. Radiol. 2010. – 21 (8 Suppl). – P. 187-191.
15. Gage A. A., Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. / A. A. Gage, J. Baust // Cryobiology. – 1998. – N 37. – P. 171-186.
16. Rojeski M. T. Nodular thyroid disease. Evaluation and management / M. T. Rojeski, H. Gharib // N. Engl. J. Med. – 1985. – N 313. – P. 428–436.
17. Rubinsky B. Cryosurgery. / B. Rubinsky // Annu Rev Biomed Eng. – 2000. – Vol. 2. – P. 157-87.



18. Pomorski L. Thyroid cryotherapy in an experimental rat model – topography of temperature during therapy and functional results / L. Pomorski // Cryobiology. – 2000. – Vol. 41, N 1. – P. 51-57.

19. Thyroid nodules associated with Hashimoto's Thyroiditis: assessment with US / S. Takashima, S. Morimoto, T. Nagureda [et al.] // Radiology. – 1992. – Vol. 185. – P. 202-211.

ДИНАМІКА АНТИТІЛ ДО ТИРЕОПЕРОКСИДАЗИ У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВУ ПАТОЛОГІЮ ПІСЛЯ ЛОКАЛЬНОГО КРІОВПЛИВУ НА ЩИТОПОДІБНУ ЗАЛОЗУ

V.V. Khaziev

Резюме. У хворих на одновузловий нетоксичний зоб була проведена порівняльна оцінка впливу стандартного (субтотальна резекція долі щитоподібної залози) та комбінованого (із застосуванням локального кріовпливу) хірургічного лікування на рівень антитіл до тиреопероксидази у післяопераційному періоді.

Інтраопераційний дозований кріовплив виконували за допомогою автономного кріоінструменту з діаметром кріоаплікатора 0,2 см, температура контактної зони наконечника –140...–180 °С. Кріовплив проводили на тканину оперованої долі ЩЗ об'ємом не менше 1 см³ одноразово впродовж однієї хвилини, що забезпечувало достатню кількість залишкової тиреоїдної паренхіми без ушкодження кріонекрозом.

Стандартна операція викликала активізацію антитиреоїдного аутоімунітету у 35 % хворих, після застосування кріовпливу – у 20 %. Інтраопераційне застосування локального кріовпливу на куку щитоподібної залози значною мірою запобігло зазначеному процесові, що підтверджується динамікою і вірогідно більш низькими рівнями аутоантитіл до тиреопероксидази.

Ключові слова: щитоподібна залоза, вузловий зоб, локальний кріовплив, антитіла до тиреопероксидази.

DYNAMICS OF THE THYROID PEROXIDASE ANTIBODIES AFTER LOCAL CRYOACTION ON THE THYROID IN THE PATIENTS WITH NODAL PATHOLOGY

V.V. Khaziev

Summary. A comparative evaluation of the postoperative effects of standard (subtotal resection of the thyroid lobe) and combined (using local cryoaction) surgical treatment on the thyroid peroxidase antibodies in the patients with uninodular nontoxic goiter was performed.

Intraoperative dosed cryoaction was carried out using a standalone cryoinstrument with diameter of 0.2 cm and the temperature of the tip contact area -140 ... -180 °C. Cryoaction was performed on the proportion of operated thyroid tissue with volume 1 sm³ at least only once for 1 minute, which provided a sufficient amount of intact residual thyroid parenchyma without cryonecrosis .

The standard operation led to the activation of antithyroid autoimmunity in 35 % of patients vs 20 % after cryoaction. Intraoperative use of local cryoaction on the thyroid remnant prevented this process largely, as it was evidenced by the dynamics and significantly lower levels of the thyroid peroxidase antibodies.

Keywords: thyroid, nodular goiter, local cryoaction, thyroid peroxidase antibodies.