

ИНДУКЦИОННАЯ КРИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АУТОИМУННОГО ТИРЕОИДИТУ

Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань, Харків

ИНДУКЦИОННАЯ КРИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АУТОИМУННОГО ТИРЕОИДИТУ – В роботі вивчена ефективність застосування локального індукційного кріовпливу для лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит протягом 6 місяців. Метод застосовано у 19 хворих. Одержані дані свідчать, що метод позитивно впливає на перебіг захворювання, покращує структуру та функцію щитоподібної залози, нормалізує імунологічні показники протягом строку дослідження.

ИНДУКЦИОННАЯ КРИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АУТОИМУННОГО ТИРЕОИДИТА – В работе изучена эффективность применения локального индукционного криовоздействия для лечения больных аутоиммунным тиреоидитом на протяжении 6 месяцев. Метод применен у 19 больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что разработанный метод оказывает положительное влияние на течение заболевания, улучшает структуру и функцию щитовидной железы, нормализует иммунологические показатели в течение срока исследования.

Induction cryo-therapy for the autoimmune thyroiditis – A study was made of the local induction cryo-action efficiency purposely the autoimmune thyroiditis patients treatment during 6 months. Method was performed on 19 patients. Obtained data attest, that the elaborated method has positive influence on the disease course, improves the thyroid structure and function, normalizes the immune indexes for the investigation term.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, щитоподібна залоза, наднизькі температури.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, щитовидная железа, сверхнизкие температуры.

Key words: autoimmune thyroiditis, thyroid, low temperatures.

Однією з найгостріших проблем сучасної ендокринології є лікування аутоімунного тиреоїдиту. Надзвичайне поширення цього захворювання привернуло до себе увагу багатьох науковців. Але успіхи, які були досягнуті їх зусиллями, в основному стосуються патофізіології цієї найчастішої хвороби ЩЗ (щитоподібна залоза). Безперечно доведений її аутоімунний характер, ретельно вивчені ланки патогенезу. Що ж до питання терапії, то, на жаль, надійного та високоефективного методу лікування АІТ (аутоімунний тиреоїдит) ще не існує.

В цьому напрямку найбільш перспективною є розробка імунокоригуючих методів, тобто методів, здатних відновлювати порушену рівновагу в імунній системі.

Одним з факторів, які можуть викликати позитивні зміни з боку імунітету, є вплив на організм наднизьких температур. Приклади індукційної дистанційної імунокоригуючої дії локальної кріодеструкції описані при лікуванні захворювань різних органів та систем [1-3,5]. Як правило, такий ефект відзначався як побічна дія при застосуванні кріометодів. Нами використані саме імунотропні властивості холодного впливу.

В Українському НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань був розроблений метод інтраопераційного кріовпливу безпосередньо на ЩЗ хворих з метою лікування АІТ. Довготривале вивчення результатів методу довело його патогенетичність, безпечність та високу ефективність. Основним обмеженням методу є його інтраопераційне використання, оскільки показання до хірургічного лікування АІТ зараз дуже вузькі.

В якості іншого можливого об'єкта лікувального кріовпливу нами була розглянута шкіра. За останніми даними, у шкірі є власна лімфоїдна тканина. Кератиноцити шкіри здатні стимулювати дозрівання Т-лімфоцитів аналогічно з кортикальним епітелієм виличкової залози, стимулювати синтез тимопоетину та тимічного фактора, експресувати у лімфоцитах термінальну дезоксинуклеотиділ-трансферазу-маркер Т-клітинного диференціювання, продукувати епідермальний тимоцитаактивуючий фактор, що стимулює як проліферацію тимоцитів, так і продукцію інтерлейкіну-І антиген-презентуючими клітинами шкіри. Тобто, доведена імунологічна спільність тимічного епітелію та епідермісу [4].

Враховуючи ці дані, нами попередньо була проведена експериментальна робота, під час якої локальний кріовплив проводився на шкіру кінцівки тварин (кролів) з моделлю АІТ. В результаті експерименту були виявлені виразні процеси репаративної регенерації у ЩЗ, зменшення (до повного зникнення) в ній осередків лімфоїдної інфільтрації, відновлення структури та функції виличкової залози.

Метою цієї роботи стало вивчення ефективності методу локального кріовпливу при лікуванні хворих на АІТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Було обстежено 19 хворих на АІТ. Серед них було 4 чоловіки та 15 жінок. Тяжких супутніх хвороб у них виявлено не було. Всі хворі тривалий час (1-5 років) знаходились під наглядом ендокринолога. Шість хворих (31 %) приймали замісну терапію L-тироксином у дозі 25-50 мкг/добу, 3 хворих (16 %) – у дозі 75-100 мкг/добу. Десяти хворим (53 %) гормональна терапія на призначалась. Оскільки у всіх хворих функція ЩЗ була компенсована, скарги були лише на дискомфорт в ділянці шиї. Пальпаторно у всіх виявлялася щільна, горбиста, іноді малорухлива та асиметрична ЩЗ II-III ступенів збільшення (за старою класифікацією). Середній обсяг ЩЗ при УЗД (ультразвукове дослідження) становив приблизно 24,5 см³. Залога мала дрібнозернисту, гетерогенну структуру, відзначались тяжкість, осередки лімфоплазмодитарної інфільтрації без чітких контурів, які характерні для сонографічної картини АІТ. Вибірково проведена пункційна тонкоголкова біопсія ЩЗ у вказаних хворих також підтвердила наявність АІТ.

До всіх хворих був застосований метод ЛДІК (локальний дистанційний індукційний кріовплив). Метод полягає у тому, що на шкіру після обробки її розчином антисептика, стаціонарним або автономним кріоінструментом з наконечником діаметром 0,2-0,5 см проводиться одинична кріоаплікація при температурі мінус (150-196 0С) протягом однієї хвилини. Наконечники обов'язково попередньо стерилізуються. Місце аплікації обиралось, в основному, за косметичними міркуваннями і найчастіше локалізувалося на задньо-медіальній поверхні гомілки.

РЕЗУЛЬТАТИ досліджень ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Вивчення результатів застосування методу проводилось у строк до шести місяців. Кріоушкодження шкіри у всіх хворих загоїлось довільно на 10-12 добу м'яким, рухливим, малопомітним рубцем, додаткового місцевого лікування не було потрібно, ускладнень не виявлено.

Вже через один місяць після застосування ЛДІК і протягом всього строку спостереження майже всі хворі відзначили поліпшення самопочуття. У них зникло відчуття дискомфорту в ділянці шиї, підвищилася працездатність. Проведений аналіз УЗД ЩЗ через один місяць виявив зменшення обсягу як кожної частки, так і загального обсягу залози після застосування ЛДІК до $(20,62 \pm 1,3)$ см³, що становить 84,4 % від вихідного загального обсягу. Така тенденція зберігається до шостого місяця дослідження – $(19,19 \pm 1,41)$ см³. Поліпшилась і ехоструктура ЩЗ, в якій стала переважати дрібнозерниста, дрібночарункувата, майже однорідна картина, що можна розцінювати як зменшення ступеня виразності лімфоплазмозитарної інфільтрації.

Для оцінки ефективності ЛДІК був вивчений в динаміці гормональний статус хворих. Аналізувалися показники рівнів трийодтироніну, тироксину та тиреотропного гормону.

При вивченні вихідного гормонального статусу хворих привертало на себе увагу те, що на фоні нормального рівня Т4 ($108,60 \pm 3,63$) нмоль/л виявлено відносно низький рівень Т3 ($1,24 \pm 0,024$) нмоль/л та рівень ТТГ, який відповідає верхній межі нормальних показників ($5,00 \pm 0,30$) мМЕ/л.

Оцінка динаміки змін показників Т4 виявила незначне, але стабільне підвищення його вмісту у крові. Через один місяць рівень Т4 був ($117,30 \pm 4,43$) нмоль/л, $p < 0,001$, через шість місяців – ($126,50 \pm 3,13$), $p < 0,001$. Динаміка змін Т3 була більш мінливою, підвищення через один місяць до ($1,90 \pm 0,055$) нмоль/л, $p < 0,001$, через шість місяців – до ($1,70 \pm 0,01$) нмоль/л, $p < 0,001$.

Рівень ТТГ після застосування ЛДІК знизився: через 1 місяць становив ($2,30 \pm 0,27$) мМЕ/л, $p < 0,001$, а через 6 місяців становив ($2,30 \pm 0,11$) мМЕ/л і вірогідно ($p < 0,001$) відрізнявся від вихідного.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що ЛДІК призводить до нормалізації тиреоїдного гормонального стану. Підвищення вмісту у крові хворих тиреоїдних гормонів відбувалося як за рахунок можливої нормалізації процесу периферичної інверсії Т4 у Т3 [9,10], так і завдяки перебудові тиреоїдних рецепторних відносин [11,12]. Також треба вказати на активізацію функції ЩЗ за рахунок репаративної регенерації її тканини, про що свідчать зміни ультразвукової структури, а опосередковано – результати експерименту.

Щодо аналізу динаміки найголовніших при АІТ імунних факторів, перш за все, треба дати оцінку їх вихідного статусу. Вихідні показники клітинного імунітету наведені у табл. 1.

При вивченні вихідного стану клітинного імунітету було виявлено вірогідне зниження показників вмісту Т-супресорів та підвищення Т-активних лімфоцитів. Вміст Т-загальних лімфоцитів та Т-хелперів не виходив за межі нормальних показників (табл. 1). Ці зміни узгоджуються із сучасними уявленнями про патогенез аутоімунних захворювань, а саме АІТ, розвиток якого пов'язують із порушеннями у системі імунного нагляду.

Ушкодження клітинної ланки імунітету відбувається внаслідок недостатності або дефекту, перш за все, Т-супресорів, що призводить до активізації ефекторних Т-лімфоцитів і процесів аутоагресії у паренхімі ЩЗ. Але вихідний рівень імунорегулюючого коефіцієнта Тх/Тс вже перевищує нормальні показники за рахунок дефіциту Т-супресорів.

Аналіз динаміки змін відносної кількості Т-загальних та Т-активних лімфоцитів не виявив значних змін протягом усього строку дослідження.

Найбільші позитивні зміни спостерігалися у Т-супресорній ланці: відмічено підвищення їх рівня до меж норми протягом всього строку дослідження на тлі достовірного зниження Т-хелперів (табл. 1)

Вміст Т-хелперів знизився з вихідного ($49,80 \pm 1,23$) % до ($39,60 \pm 1,16$) % до шостого місяця дослідження. Як видно, під впливом ЛДІК протягом трьох місяців відбувається гальмування напруженості у системі клітинного імунітету.

Динамічне вивчення антитиреоїдного гуморального імунітету виявило, що показники індексів антитіл до ТГ і МС знижуються до нормальних рівнів протягом шести місяців. Отримані дані свідчать про позитивний вплив ЛДІК на показники антитіл до тканини ЩЗ, що доводить зменшення ступеня напруженості гуморального антитиреоїдного імунітету під впливом кріолікування (табл. 2).

Таблиця 2. Показники гуморального антитиреоїдного імунітету у хворих на АІТ у різні строки після застосування локального дозованого індукційного кріовпливу

Строк нагляду	Стат. показник	Т-лімфоцити, відносна кількість, %				Відношення Т-хелперів до Т-супресорів
		T _{tot}	T _h	T _s	T _a	
1. Здорові	($X \pm S_x$)	$70,90 \pm 2,20$	$49,51 \pm 2,70$	$17,42 \pm 2,70$	$25,51 \pm 2,00$	$2,85 \pm 0,19$
2. До застосування ЛДІК n=19	($X \pm S_x$) P _{1,2}	$61,80 \pm 1,41$ < 0,001	$49,80 \pm 1,23$ > 0,1	$10,00 \pm 0,36$ < 0,01	$35,20 \pm 0,92$ < 0,001	$4,98 \pm 0,12$ < 0,001
3. 1 місяць після ЛДІК n=17	($X \pm S_x$) P _{1,3} P _{2,3}	$60,40 \pm 1,78$ < 0,001 > 0,1	$43,40 \pm 1,66$ > 0,1 < 0,01	$15,60 \pm 0,55$ > 0,1 < 0,001	$28,40 \pm 1,41$ > 0,1 < 0,001	$2,78 \pm 0,12$ > 0,1 < 0,01
4. 3 місяці після ЛДІК n=17	($X \pm S_x$) P _{1,4} P _{2,4}	$62,40 \pm 1,90$ < 0,02 > 0,1	$42,20 \pm 1,78$ < 0,05 < 0,01	$16,60 \pm 0,61$ > 0,1 < 0,001	$34,40 \pm 1,10$ < 0,001 > 0,1	$3,05 \pm 0,12$ < 0,05 < 0,001
5. 6 місяців після ЛДІК n=14	($X \pm S_x$) P _{1,5} P _{2,5}	$57,10 \pm 1,35$ < 0,001 < 0,02	$39,60 \pm 1,06$ < 0,001 < 0,001	$16,60 \pm 0,73$ > 0,1 < 0,001	$31,50 \pm 1,47$ < 0,02 < 0,01	$2,89 \pm 0,08$ < 0,05 < 0,001

Строк нагляду та кількість хворих	Етап. показник	Показники індексу авітангін	
		до ІІ	до ІКС
1. До застосування ЛДК n=15	$(\bar{X} \pm S_{\bar{x}})$	$0,2 \pm 0,05, 0,67$	$0,3 \pm 0,05, 0,02$
2. 1 місяць після ЛДК n=17	$(\bar{X} \pm S_{\bar{x}})$ $F_{1,3}$	$0,2 \pm 0,05, 0,06$ $> 0,1$	$0,27 \pm 0,009$ $< 0,001$
3. 3 місяці після ЛДК n=17	$(\bar{X} \pm S_{\bar{x}})$ $F_{1,3}$	$0,17 \pm 0,009$ $< 0,001$	$0,200 \pm 0,004$ $< 0,001$
4. 6 місяців після ЛДК n=14	$(\bar{X} \pm S_{\bar{x}})$ $F_{1,3}$	$0,210 \pm 0,005$ $< 0,01$	$0,200 \pm 0,006$ $< 0,001$

Примітка. P — достовірність різниць груп, що порівнюються.

ВИСНОВКИ Наведені дані вказують на клінічну, функціональну, імунологічну реабілітацію хворих на АІТ під впливом ЛДК. Розроблений альтернативний метод патогенетично обґрунтований. Застосування методу не виключає використання поряд з ним й інших традиційних методів лікування АІТ. Але саме вплив на патогенетичні ланки хвороби робить його переконливим. Дешевизна, простота виконання, можливість амбулаторного використання – це додаткові переваги методу ЛДК. Очевидно, що є певні підстави для розгляду можливості застосування вказаного методу як “методу другого етапу” лікування після ІМДК. Але короткочасний період спостереження за хворими не дозволяє розглядати ці висновки як остаточні, що потребує подальшого вивчення.

1. Грищенко В.И. Гипотермия и криохирургия в акушерстве и гинекологии. – М.: Медицина, 1974. – С. 280.
2. Запорожан В.Н. Обоснование методики лечебного криогенного воздействия на шейку матки // Акушерство и гинекология. – 1977. – №7. – С. 48-51.
3. Писанный О.Е. Применение криовоздействия при лечении язв двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1985. – 19с.
4. Соколов Е.И. Клиническая иммунология: Руководство для врачей/ Под ред. акад. РАМН Е.И. Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 286с.
5. Чернышев В.П. Клеточные и гуморальные факторы в иммунологическом ответе на криодеструкцию предстательной железы и ее опухолей// Механизмы криоповреждения и криопротекции биологических структур. – Киев: Наукова думка, 1977. – С. 127-130.