



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56881 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61P 5/00  
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВУ ТИРЕОТОКСИКОЗУ У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВІ ФОРМИ ТИРЕОТОКСИЧНОГО ЗОБА**

1

2

(21) u201009655

(22) 02.08.2010

(24) 25.01.2011

(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.

(72) ПОЛЯНСЬКИЙ ІГОР ЮЛІЙОВИЧ, ГИРЛА ЯН  
ВІКТОРОВИЧ, ПОЛЯНСЬКА ІННА ІГОРІВНА

(73) ПОЛЯНСЬКИЙ ІГОР ЮЛІЙОВИЧ, ГИРЛА ЯН  
ВІКТОРОВИЧ, ПОЛЯНСЬКА ІННА ІГОРІВНА

(57) Спосіб профілактики рецидиву тиреотоксикозу  
у хворих на вузлові форми тиреотоксичного зоба,

який включає в себе передопераційну підготовку та післяопераційне лікування з використанням тиреостатичних препаратів, який **відрізняється** тим, що упродовж трьох діб до операції та п'ять діб у післяопераційному періоді хворим вводиться даларгін внутрішньом'язово по 2 мг через 8 годин, який проявляє антиоксидантну та імуномодулюючу дію.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до хірургії, і може бути використана для покращення результатів операцій на щитоподібній залозі.

На сьогоднішній день хірургічний метод залишається провідним засобом у лікуванні хворих на різні форми вузлового токсичного зоба [Шідловський В.О., 2005; Ванушко В.Э., 2006; Черненко С.М., 2006]. За даними різних авторів, після хірургічного лікування хворих на вузлові форми токсичного зобу у 0,5-44 % хворих знов розвивається тиреотоксикоз [Трунин Е.М., 2005; Харнас С.С., 2007; Трошина Е.А., 2006].

До основних причини післяопераційного рецидиву тиреотоксикозу в умовах хронічного дефіциту йоду, за даними ряду авторів, належать поява гіперфункціонуючих аденом у залишеній тканині щитоподібної залози та пролонгацію тих механізмів, які сприяли виникненню гіперфункції щитоподібної залози [Романчишен А.П., 2004; Трошина Е.А., 2006; Ветшев П.С., 2006]. Однією з причин цього є мультифакторність виникнення та прогресування тиреотоксикозу, багато аспектів патогенезу якого після оперативного втручання не тільки не призупиняються, а й можуть прогресувати у післяопераційному періоді. Це, в першу чергу, механізми активації молекулярного кисню та аутоімунні процеси, роль яких у виникненні тиреотоксикозу загальновізнана [Ром-Богуславская Е.С., 1997; Янголенко В.В., 1997; Олифірова О.С., 2004; Швед М.І., 2006; Пасечко Н.В., 2008].

Основна увага у передопераційній підготовці даної категорії хворих приділяється зниженню

продукції гормонів щитоподібної залози шляхом призначення препаратів, які володіють антитиреоїдною активністю [Александрова Т.Ф., 1988, Кондратьєва Л.В. 2005]. Також до профілактичних заходів рецидиву тиреотоксикозу відноситься вибір адекватного об'єму резекції щитоподібної залози в залежності від тяжкості та проявів тиреотоксикозу, давності захворювання, ефекту від консервативної терапії та віку хворого.

Однак ефективність даних способів залишається недостатньою для досягнення оптимальних результатів лікування хворих з даною патологією [Петрова Н.Д., 2000; Ларін, О.С., 2002; Романчишен А.Ф., 2005; Павловський М.П., 2004; Ветшев П.С., 2006; Черненко С.М., 2006; Шідловський В.О. 2007].

Прототипом обрано метод, описаний в багатьох керівництвах з ендокринології [Потемкин В.В., 1986; Старкова Н.Т., 2002; Швед М.І., 2006; Валдина Е.А., 2006; Трунин Е.М. 2007; Дедов І.І., 2007]. Метод полягає у призначенні до оперативного втручання препаратів із групи тіонамідів: тіамазолу (тирозол, мерказоліл, метізол, метімазол) і пропілтіоурацилу (пропіцил). Механізм тиреостатичної дії цих препаратів полягає у пригніченні синтезу тиреоїдних гормонів на стадії їх органіфікації й комплексування: так, пропілтіоурацил частково пригнічує перетворення  $T_4$  у  $T_3$  за рахунок інгібування 5'-монодейодінази [Дедов І.І., 1992; Балаболкин М.І., 1995].

Даний метод використовується у більшості ендокринологічних стаціонарах для лікування хворих

(19) UA (11) 56881 (13) U

на різні форми тиреотоксичного зобу або підготовки їх до оперативного втручання.

Разом з тим, прототип має ряд недоліків:

1. Тиреостатичною терапією вдається досягнути тимчасового ефекту. Однак вже через 10-14 днів відновлюється вихідний рівень секреції тиреоїдних гормонів, так як ці препарати не усувають основної причини розвитку тиреотоксикозу.

2. В прототипі відсутнє цілеспрямоване використання засобів з корекції автоімунних процесів та пероксидного окиснення, які в післяопераційному періоді можуть ініціювати рецидив тиреотоксикозу.

При розробці запропонованого способу були поставлені наступні вимоги:

1. Розробити спосіб комплексного лікування хворих на вузлові форми тиреотоксичного зоба у до- та післяопераційний періоди, який би дав можливість знизити вираженість тиреотоксикозу до операції, усунути причини, які призводять до виникнення рецидивів та знизити їх частоту у післяопераційному періоді.

2. Розробити такий спосіб комплексного лікування хворих на вузлові форми тиреотоксичного зоба, який би забезпечував можливість широкого використання в практичній хірургії.

Проведені нами дослідження свідчать, що у всіх хворих на вузлові форми гіпертиреоїдного зоба має місце надмірна активація процесів пероксидного окиснення. Нами виявлено (табл. 1) різке (маже в 3 рази) зростання рівня малонового альдегіду та суттєве зростання окисної модифікації білків. Як відомо [Мещишен І.Ф., 1999], саме окисна модифікація білків може призводити до зміни конфігурації не тільки білкових структур тканини щитоподібної залози, а й гормонів, які стають антигенами та можуть запускати автоімунні процеси в організмі.

Активність системи антиоксидантного захисту, яка повинна б нейтралізувати надмірну активацію процесів пероксидного окиснення, за нашими даними (табл. 2), у хворих на вузлові форми гіпертиреоїдного зоба різко знижується - у обстежених хворих нами виявлено зниження активності каталази, відновленого глутатіону та загальної антиоксидантної активності плазми. Такий дисбаланс про- та антиоксидантної систем, з нашого погляду, є основним механізмом запуску автоімунних процесів. Окрім того встановлено, що у них має місце активація не тільки клітинної ланки імунітету (табл. 3), про що свідчить зростання CD 16 та CD 22, а й гуморальної ланки, особливо Ig G (табл. 4) та ЦІК, що сприяє прогресуванню гіперфункції щитоподібної залози.

Запропонований спосіб профілактики післяопераційних ускладнень у хворих на вузлові форми тиреотоксичного зобу полягає у цілеспрямованій корекції означених процесів шляхом включення в комплексну передопераційну підготовку та в післяопераційному лікуванні препарату з антиоксидантною та імуномодулюючою активністю. В якості такого ми вибрали даларгін - вітчизняний гексапептид, який, за даними літератури, володіє антиоксидантними, антистресовими, гепатопротекторними властивостями [Зозуля А.Л., 1994]. В

експерименті відома висока імуномодулююча активність даларгіну, здатність його підвищувати активність ферментів антиоксидантного захисту. [Короткіна Р.Н., 1992; Лучков А.І., 2000].

Поставлена задача досягається наступним чином. У процесі підготовки до оперативного втручання хворим на вузлові форми тиреотоксичного зобу, разом з стандартною передопераційною терапією, яка включала призначення антитиреоїдних препаратів, бета-адреноблокаторів, седативних препаратів, серцевих глікозидів, препаратів калію та гепатопротекторних засобів упродовж трьох діб до операції та п'ять діб у післяопераційному періоді вводили даларгін внутрішньом'язево по 2 мг через 8 годин.

Оперативне втручання призводить до зниження активності процесів пероксидного окиснення та активації антиоксидантного захисту, однак навіть у віддалені терміни після оперативного втручання має місце дисбаланс між про- та антиоксидантними системами, що може бути однією з причин виникнення рецидиву тиреотоксикозу. Включення у комплексне до- та післяопераційне лікування таких хворих даларгіну призводить до відновлення рівноваги між про- та антиоксидантними системами організму, що дає змогу знизити небезпеку розвитку рецидиву.

Операція також сприяє зростанню активності гуморальної ланки імунітету у найближчий та віддалений післяопераційний періоди. Включення у комплексне до- та післяопераційне лікування таких хворих даларгіну сприяє нормалізації дисбалансу між гуморальною та клітинною ланками імунітету у різні терміни після операції, що також дає змогу знизити ймовірність рецидиву тиреотоксикозу.

Як свідчать проведені дослідження, доопераційне введення даларгіну, який проявляє антиоксидантну, імуномодулюючу дію, дає можливість більш швидко стабілізувати прояви тиреотоксикозу досягти субкомпенсованої його форми.

У післяопераційному періоді використання даларгіну дає змогу суттєво знизити активність пероксидного окиснення. Доказом цього є вірогідне зниження у хворих, прооперованих з приводу вузлових форм гіпертиреоїдного зоба, процесів пероксидного окиснення та, особливо, окисної модифікації білків (табл. 1). Натомість, активність системи антиоксидантного захисту зростає, про що свідчить рівень каталази, відновленого глутатіону та загальна антиоксидантна активність плазми (табл. 2). Відновлення балансу між про- та антиоксидантними системами сприяє нормалізації імунологічної реактивності: рівень Т-хелперів суттєво знижується, а Т-супресорів зростає, особливо важливою є зниження рівня CD 16.

Все це переконливо доводить, що введення даларгіну призводить до нормалізації імунологічної реактивності за рахунок зменшення ініціюючого механізму - надмірної активації процесів пероксидного окиснення.

Всі пацієнти обстежені у віддалений період у терміни від 1 до 3-х років. У жодного з них не виявлено проявів рецидиву тиреотоксикозу, що свідчить про ефективність запропонованого способу.

Таким чином, головними відмінними (від прототипу) ознаками способу є проведення до операції та в післяопераційному періоді цілеспрямованої корекції, шляхом введення даларгіну, процесів пероксидного окиснення та імунологічної реактивності, які є ключовими механізмами прогресування та рецидиву тиреотоксикозу.

Приклад клінічного використання запропонованого способу

Хвора 28р., медична карта стаціонарного хворого №19065, поступила 01.12.09 у хірургічний стаціонар для планового оперативного втручання з діагнозом: Змішаний зоб III ступеню, субкомпенсований тиреотоксикоз (медикаментозно), середнього ступеню важкості. При поступленні виявлені ознаки тиреотоксикозу: ТТГ 0,013 мкМО/мл; fT<sub>4</sub> 1,98; А-ТПО 20 МО/мл; А-ТГ 148 МО/мл. У процесі передопераційної підготовки, разом з загальноприйнятною терапією, яка включала призначення бета-адреноблокаторів, седативних препаратів,

серцевих глікозидів, препаратів калію та гепатопротекторних засобів, упродовж трьох діб до операції вводили даларгін внутрішньом'язово по 2 мг через 8 годин.

04.12.09 виконана операція: субтотальна субфасціальна резекція обох часток щитоподібної залози за Ніколаєвим. У післяопераційному періоді разом з стандартним лікуванням впродовж 5-ти діб також вводили даларгін внутрішньом'язово по 2 мг через 8 годин.

Післяопераційний період протікав без ускладнень. Рана загоїлась первинним натягом. Шви знято на 3 добу. 08.12.09 в задовільному стані хвора виписана з стаціонару під нагляд хірурга та ендокринолога.

21.01.10. хвора звернулась для повторного огляду. При контролі тиреоїдного статусу виявлено: ТТГ 0,31 мкМО/мл; fT<sub>4</sub> 1,3; А-ТПО 12 МО/мл; А-ТГ 95 МО/мл. Огляд через 3 роки - проявів тиреотоксикозу не виявлено.

Таблиця 1

Активність процесів пероксидного окиснення у хворих на вузлові форми тиреотоксичного зоба до- та після оперативного втручання

№	Показник	Контроль (n=12)	До операції (n=17)	1-3 доба після операції (n=17)	6-7 доба після операції (n=17)	30 діб після операції (n=17)
		1	2	3	4	5
1.	МА (мкм/л)	5,71±0,63	16,93±0,84 P1-2 ***	11,19±3,13 P1-3 ***	8,68±0,46 P1-4 *	5,82±0,53 P1-5 ***
2.	ОМБ (од.опт. густ/мл)	1,38±0,12	1,91±0,14 P1-2 ***	1,35±0,11 P1-3 ***	1,18±0,09	1,20±0,01

Примітка: \* - коефіцієнт вірогідності P < 0,05; \*\* - < 0,01; \*\*\* - < 0,001 (приведені тільки статистично вірогідні відмінності)

Таблиця 2

Динаміка параметрів антиоксидантного захисту у хворих на вузлові форми гіпертиреоїдного зоба до- та після оперативного втручання

№	Показник	Контроль (n=12)	До операції (n=17)	1-3 доби після операції (n=17)	6-7 доби після операції (n=17)	30 діб після операції (n=17)
		1	2	3	4	5
1.	КТ(мкмоль/хв.л)	23,37±0,46	18,52 ±1,94 P1-2 ***	20,56±1,21 P1-3 **	22,05±,55 P1-4 ***	23,28 ±1,95 P1-5 *** P2-5 ***
2.	ГВ(мкмоль/мл)	1,03 ±0,02	0,74 ±0,02	0,73 ±0,03 P1-3 ***	0,85 ±0,21 P1-4 ***	1,07 ±0,04 P1-5 *** P2-5 *
3.	ЗАОА(%)	55,02 ±0,94	45,24 ±0,03	47,92±4,12	49,61±3,17 P1-4 * P2-4 *	45,26±1,55 P1-5 * P2-5 ***

Примітка: \* - коефіцієнт вірогідності P < 0,05; \*\*-<0,01;\*\*\*-< 0,001 (приведені тільки статистично вірогідні відмінності)

Таблиця 3

Показники клітинної ланки імунітету у хворих  
на вузлові форми гіпертиреозного зоба до- та після оперативного втручання

№	Показник	Контроль (n=12)	До операції (n=17)	1-3 доби після операції(n=17)	6-7 доби після операції (n=17)	30 діб після опе- рації (n=17)
		1	2	3	4	5
1.	CD3(%)	62,28 ±2,81	49,44 ±2,88 P1-2 ***	49,11±2,44 P1-3 ***	48,01 ±3,68 P1-4 *	51,28 ±1,18
2.	CD4(%)	39,8±3,12	28,66±2,42 P1-2 ***	29,11 ±1,28 P1-3 ***	28,26 ±2,01 P1-4 ***	31,58±2,52
3.	CD8(%)	21,4±2,51	20,44 ±1,96	23,77 ±1,11	23,8 ±2,07	25,21 ±2,07
4.	CD16(%)	14,7 ±1,95	19,14±2,14	15,88 ±1,33	16,7 ±1,50 P1-4 *	15,57 ±1,89
5.	CD22(%)	15,1 ±4,83	33,77 ±1,73 P1-2 ***	33,01±3,15 P1-3 ***	30,71 ±2,57 P1-4 ***	30,28 ±2,31 P1-5 ***

Примітка: \* - коефіцієнт вірогідності P < 0,05; \*\*-<0,01;\*\*\*-< 0,001  
(приведені тільки статистично вірогідні відмінності)

Таблиця 4

Показники гуморальної ланки імунітету у хворих  
на вузлові форми гіпертиреозного зоба до- та після оперативного втручання

	Показник	Контроль (n=12)	До операції (n=17)	1-3 доби після опе- рації (n=17)	6-7 доби після операції (n=17)	30 діб після опе- рації (n=17)
		1	2	3	4	5
1.	IgG (г/л)	10,26 ±0,15	11,23 ±0,95	11,74 ±0,93	9,61 ±0,65	12,05±1,75
2.	IgA (г/л)	1,91 ±0,12	1,75 ±0,13 P1-2 ***	1,79 ±0,19	2,09 ±0,29	2,15 ±0,85 P2-5 *
3.	IgM(г/л)	1,52 ±0,05	1,18 ±0,03 P1-2 ***	1,08 ±0,01 P1-3 *** P2-3 *	1,09 ±0,05 P1-4 ***	1,39 ±0,35 P3-5
4.	ЦІК(г/л)	71,02 ±5,85	117,41 ±11,34 P1-2 *	147,11±35,62 P1-3 *	154,4 ±6,78 P1-4 ***	98,5±14,5 P1-5 ***

Примітка: \* - коефіцієнт вірогідності P < 0,05; \*\* - < 0,01; \*\*\* - < 0,001  
(приведені тільки статистично вірогідні відмінності)