

УДК 616.441-008.61:612.017.1;577.3]-085

І. Ю. Полянський
Я. В. ГирлаБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ОПЕРАТИВНОГО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ТИРЕОТОКСИЧНІ ФОРМИ ЗОБА**

Ключові слова: тиреотоксикоз, рецидив, тиреоїдний гомеостаз, пероксидне окиснення, антиоксидантний захист, імунологічна активність.

Резюме. У роботі наведені віддалені результати оперативного лікування 21-го хворого на різні форми тиреотоксичного зоба. Окрім загальноклінічних методів обстеження, всім хворим проведено дослідження тиреоїдного гомеостазу, процесів пероксидного окиснення, системи антиоксидантного захисту та стану імунологічної активності. Виявлені активація пероксидного окиснення, зниження активності антиоксидантної системи та зміни в системі імунологічної реактивності у віддалені терміни після оперативного втручання. Проведено аналіз ймовірних причин виникнення у хворих рецидиву тиреотоксикозу в післяопераційному періоді та запропоновані можливі шляхи його корекції.

Вступ

Хірургічний метод по сьогоднішній день займає провідне місце в лікуванні хворих на різні форми токсичного зоба [1, 13]. Оперативним шляхом досягається зменшення маси щитоподібної залози, тим самим зменшуючи антигенний субстрат при хворобі Базедова-Грейвса, і видалення автономно функціонуючої тиреоїдної тканини при вузловому та багатовузловому токсичному зобі [14]. Проте, після оперативного лікування, за даними різних авторів, частота рецидивів у хворих на тиреотоксичні форми зоба сягає 0,5-40% [13, 16]. Основною причиною рецидиву вважають неадекватний об'єм оперативного втручання - збережена надлишкова маса тиреоїдної тканини продовжує синтезувати надмірну кількість гормонів, що й призводить до рецидиву тиреотоксикозу [9, 12]. Однак при цьому не враховуються й інші чинники, в першу чергу механізми виникнення гіпертиреозу та їх можливе прогресування в післяопераційному періоді [8, 15].

Мета дослідження

Вивчити віддалені результати оперативного лікування хворих на тиреотоксичні форми зоба та дослідити можливі механізми виникнення рецидиву захворювання.

Матеріал і методи

Для дослідження віддалених результатів хірургічного лікування хворих на різні форми тиреотоксичного зоба було відібрано і обстежено окрему групу пацієнтів (n=21), які були прооперовані 3-5 років тому в хірургічному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні з приводу різних

форм тиреотоксичного зоба (Е 05.1 та Е 05.2 за шифром МКХ 10). Із них жінок 16 та чоловіків 5.

Усім хворим виконано оперативне втручання, об'єм якого при дифузному токсичному зобі становив субтотальну резекцію щитоподібної залози із залишенням 1-3 г візуально незміненої тиреоїдної тканини або гемітиреоїдектомії при вузловому або багатовузловому тиреотоксичному зобі при локалізації уражень в одній частці. Середній вік пацієнтів становив $49,21 \pm 3,34$ років.

Хворі були розподілені на 2 групи: 1-а група (n=8) - в яких, за клінічними та лабораторними ознаками, мало місце ознаки тиреотоксикозу; 2-а група (n=13) - пацієнти, з ознаками еутиреозу або субклінічного гіпотиреозу. Контрольну групу склали 11 практично здорових осіб.

Поряд зі стандартними клінічними та лабораторно-інструментальними методами, для підтвердження діагнозу досліджували інтенсивність пероксидного окиснення (ПО) за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) [11] та за ступенем окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [6]. Стан антиоксидантного захисту визначали за активністю каталази (КТ) [2] та показниками відновленого глутатіону в еритроцитах (ГВ) [3], а також за загальною антиоксидантною активністю плазми крові (ЗАОАП) [7].

Імунологічну реактивність оцінювали шляхом визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD16 та CD22. Концентрацію імуноглобулінів IgG, IgA, IgM досліджували із застосуванням моноспецифічних сироваток. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали методом спектрофотометрії [4].

Функціональний стан щитоподібної залози визначали шляхом визначення вмісту в сироватці крові вільного тироксину (fT4), вільного трийодтироніну (fT3) та тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом [5]. Як показник аутоімунної агресії, в сироватці крові визначали рівень антитіл до тиреопероксидази (АТ-ПО), тиреоглобуліну (АТ-ТГ) за допомогою аналізатора закритого типу з модульно-аналітичною платформою COBAS 6000 (імунохімічний модуль 601), та використанням тест-системи виробництва Roche Diagnostics (Швейцарія) [5].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з диференційованим застосуванням критеріїв порівняння, залежно від нормальності розподілу вибірок, яку визначали за критерієм Шапіро-Вілкі [10]. Оцінювали також середні значення (M), їхні стандартні відхилення (m), вірогідність статистичних показників (p) за t-критерієм Стюдента. Рівень вірогідності для прийняття рішень вважали $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

При оцінці гормонального статусу у хворих 1-ї групи (табл. 1) виявлено високовірогідне зниження рівня ТТГ та суттєве, більш ніж у два рази, зростання рівня fT4 та fT3. У хворих 2-ї групи спостерігалось незначне зниження відносно нормальних показників рівня fT4. Концентрація fT3 була близько нижньої межі норми. Разом із тим, виявлене різке зростання концентрації в крові ТТГ, яке у два рази перевищувало фізіологічну норму, що є доказом розвитку у хворих субклінічного гіпотиреозу.

При дослідженні стану про- та антиоксидантних систем в обстежених хворих встановлено (табл. 2), що у хворих з ознаками гіпертиреозу

мало місце вірогідне зростання концентрації в крові МА ($9,57 \pm 1,45$ проти $5,73 \pm 0,63$ мкм/л у контролі; $p < 0,05$). Активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих цієї групи була зниженою: КТ - $20,77 \pm 1,21$ проти $23,37 \pm 0,46$ мкмоль/хв.л у контролі; $p < 0,01$; ГВ - $0,56 \pm 0,05$ проти $1,03 \pm 0,02$ мкмоль/мл у контролі; $p < 0,01$; а ЗАО-АП знижувалася на 20% ($p < 0,01$) у порівнянні з контролем.

У хворих 2-ї групи виявлено вірогідно вищу концентрацію в крові рівня МА ($7,56 \pm 0,29$ проти $5,73 \pm 0,63$ у контролі; $p < 0,01$), однак ці показники були вірогідно (на 21%) нижчими, ніж у хворих 1-ї групи.

Параметри ОМБ у хворих з ознаками еутиреозу та гіпотиреозу майже не відрізнялися від контрольних і були вірогідно нижчими за такі у хворих 1-ї групи. Активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих цієї групи була вірогідно вищою, ніж у хворих 1-ї групи і майже не відрізнялася від контрольних показників.

Це свідчить, що у хворих із післяопераційним рецидивом тиреотоксикозу має місце дисбаланс між про- та антиоксидантними системами, який проявляється в надмірній активації процесів ПО на тлі зниження активності ферментів антиоксидантного захисту.

У хворих 2-ї групи також спостерігалась активація ПО за рахунок первинного його етапу, однак функціональна спроможність системи антиоксидантного захисту значною мірою нейтралізувала ці процеси.

При дослідженні імунологічної активності у хворих із післяопераційним тиреотоксикозом встановлено (табл. 3), що через 3-5 років після оперативного втручання мають місце прояви активації клітинної ланки імунітету, про що свід-

Таблиця 1

Показники тиреоїдного гомеостазу у хворих на гіпертиреїдні форми зоба у віддалені терміни після операції

№ п/п	Показник	Контроль (n=11)	I гр. (n=8)	II гр. (n=13)
		1	2	3
1	ТТГ (0,27-4,2 мкМЕ/мл)	1,96±0,26	0,09±0,08 P 1-2 **	8,32±1,40 P 1-3 ** P 2-3 **
2	fT4 (0,93-1,7нг/дл)	1,29 ±0,11	3,73±0,96 P 1-2 **	0,83±0,05 P 1-3 ** P 2-3 ***
3	fT3 (2,5-4,3пг/мл)	2,8 ±0,22	5,23±0,59 P 1-2 **	2,65±0,19 P 1-3 ** P 2-3 **

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

Таблиця 2

Активність процесів пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту у хворих на гіпертиреοїдні форми зоба у віддалені терміни після операції

№ п/п	Показник	Контроль (n=11)	I гр. (n=8)	II гр. (n=13)
		1	2	3
1	МА (мкм/л)	5,73±0,63	9,57±1,45 P 1-2 *	7,56±0,29 P1-3 ** P 2-3 **
2	ОМБ (од.о.г./мл)	1,38 ±0,12	1,57±0,05 P 1-2 **	1,31±0,14 P1-3 ** P 2-3 **
3	КТ (мкмоль/хв.л)	23,37±0,46	20,77±1,21 P1-2**	21,96±1,12 P1-3 **
4	ГВ (мкмоль/мл)	1,03 ±0,02	0,56±0,05 P1-2**	0,98±0,05 P1-3 ** P 2-3 **
5	ЗАОА (%)	55,02±0,94	44,05±1,27 P 1-2 **	51,96±1,53 P1-3 ** P2-3 **

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

Таблиця 3

Показники імунологічної активності у хворих на гіпертиреοїдні форми зоба у віддалені терміни після операції

№ п/п	Показник	Контроль (n=11)	I гр. (n=8)	II гр. (n=13)
		1	2	3
1	CD3 (Т/л) %	62,28±2,07	51,33±2,08 P1-2 *	58,33±1,96 P1-3** P 2-3 *
2	CD4 (Т _h) %	39,81±1,51	29,33±2,60	35,01±0,81 P1-3** P 2-3 **
3	CD8 (Т _s) %	21,42±1,13	28,33±1,85 P1-2 **	24,83±2,66 P1-3*
4	CD16 (НК) %	14,51±0,84	22,33±1,19 P1-2 **	12,5±1,02
5	CD22 (В/л) %	15,21 ±1,01	28,01±3,21 P1-2 *	39,6±2,52 P 1-3 *
6	Ig G (г/л)	10,48 ±0,41	10,96±1,48	10,08±0,96
7	IgA (г/л)	1,94±0,08	1,38±0,08 P1-2 **	1,59±0,17
8	IgM (г/л)	1,52 ±0,08	1,16±0,04 P1-2 **	1,06±0,04 P 1-3 ** P2-3 *
9	ЦІК (г/л)	71,14±1,29	150,33±13,16 P1-2 ***	112,4±7,14 P 1-3 *** P2-3 *
10	АТ-ПО (МЕ/мл)	17,88 ±2,74	336,07±66,93 P 1-2 **	47,88±2,74 P 1-2 ** P2-3 **
11	АТ-ТГ (МЕ/мл)	67,58±10,51	605,91±57,01 P1-2 **	100,66±10,57 P 1-2 ** P 2-3 **

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

чить зростання в периферійній крові концентрації CD 8 ($28,83 \pm 1,85$ проти $21,42 \pm 1,13\%$ у контролі; $p < 0,05$), CD 16 ($22,33 \pm 1,19$ проти $14,51 \pm 0,84\%$ у контролі; $p < 0,01$). Важливим вважаємо виявлене нами в таких хворих високовірогідне збільшення питомої ваги CD 22 - ($28,01 \pm 3,21$ проти $15,21 \pm 1,01\%$ у контролі; $p < 0,05$), що свідчить про активацію В-системи лімфоцитів, яка в подальшому реалізується в активацію гуморальної ланки імунітету.

Разом із тим, концентрація в периферійній крові імуноглобулінів мала відчутну тенденцію до зниження порівняно з контролем, однак концентрація ЦІК більш ніж у два рази перевищувала контрольні показники, що є доказом надмірної активності гуморальних механізмів імунологічної реактивності.

Для в'ясування механізмів такої активації нами досліджена концентрація в цих хворих АТ-ПО та АТ-ТГ. Встановлено, що в цих хворих упродовж тривалого часу після операції має місце надмірне, майже у 18 разів, наростання концентрації АТ-ПО та майже в 10 разів збільшення концентрації АТ-ТГ. На наш погляд, ініціатором цих процесів є тривала активація ПО, особливо ОМБ, яка може призводити до зміни антигенних властивостей не тільки компонентів тиреоцитів а й імуноглобулінів, які стають антигенами й сприяють активації клітинної та гуморальної ланок імунітету, що є одним із механізмів виникнення гіпертиреозу.

У зв'язку з цим, стає очевидним необхідність проведення в таких хворих післяопераційного моніторингу активності процесів ПО й антиоксидантного захисту та відповідної їх корекції.

При оцінці імунологічної реактивності у хворих з еутиреозом та субклінічним гіпотиреозом виявлено, що параметри активності Т-системи лімфоцитів майже не відрізняються від контрольних показників. Разом із тим, питома вага CD 22 високовірогідно вища ($39,6 \pm 2,52$ проти $15,21 \pm 1,01\%$ у контролі; $p < 0,05$), що свідчить про активацію В-системи лімфоцитів. Концентрація в периферійній крові імуноглобулінів майже не відрізнялася від контрольних. Разом із тим, концентрація ЦІК була на 37% вища, ніж у контролі, що є доказом зростання активності гуморальної ланки імунітету.

Концентрація АТ-ПО та АТ-ТГ у хворих цієї групи перевищувала контрольні показники, але була вірогідно нижчою, ніж у хворих 1-ї групи.

Все це свідчить, що у хворих із еутиреозом або субклінічним гіпотиреозом у віддаленому післяопераційному періоді активність клітинної та гуморальної ланок імунітету вірогідно нижча, ніж в аналогічних хворих з явищами рецидиву тире-

отоксикозу. Разом із тим, зростання концентрації ЦІК, АТ-ПО та АТ-ТГ свідчить, що імунологічна реактивність у хворих 2-ї групи досить активна, однак, меншою мірою направлена на тиреоглобуліни, антитіла до яких зросли всього на 33%. Причиною цього, на наш погляд, є відсутність надмірної активності ОМБ, як основного механізму надання власним тиреоцитам антигенних властивостей.

Зважаючи на наявність у таких хворих досить високої концентрації МА ($7,56 \pm 0,29$ проти $5,73 \pm 0,63$ мкмоль/л у контролі; $p < 0,01$), можна припустити, що тривала, хронічна помірною активація ПО направлена на структури тиреоцитів. Це призводить до зниження їх функціональної активності, доказом чого є зростання концентрації ТТГ, яка певний час підтримує стан еутиреозу, однак в подальшому може призвести до гіпотиреозу, доказом чого є виявлені нами ознаки субклінічного його прояву.

Це також свідчить про доцільність та необхідність проведення в післяопераційному періоді оцінки в таких хворих активності ПО, корекція якого може дати можливість забезпечення нормальних умов для функціонування залишеної частини щитоподібної залози після оперативного втручання.

Висновки

1. У хворих, оперованих із приводу тиреотоксичного зоба, у віддаленому післяопераційному періоді має місце підвищена активність процесів пероксидного окиснення ліпідів та надмірна активація окисної модифікації білків, які призводять до зміни антигенних властивостей тиреоглобулінів та структури тиреоцитів і запускають автоімунні процеси.

2. У хворих із рецидивом тиреотоксикозу надмірна активація окисної модифікації білків з зростанням титру антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази відбувається та тлі активації Т-лімфоцитів; а у хворих із розвитком післяопераційного субклінічного гіпотиреозу має місце зростання концентрації малонового альдегіду та питомої ваги В-лімфоцитів.

3. Хворим, оперованим із приводу тиреотоксикозу, доцільне проведення в післяопераційному періоді моніторингу активності процесів пероксидного окиснення та імунологічної активності з їх корекцією, що дасть змогу зменшити небезпеку розвитку післяопераційних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є дослідження ефективності корекції патогенетичних механізмів розвитку рецидиву тиреотоксикозу у віддалені періоди після оперативного втручання.

Література. 1. Ванушко В.Э. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба / В. Э. Ванушко // Пробл. эндокринол. - 2006. - Т.52. - №3. - С.50-56. 2. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. - 1988. - №1. - С.16-19. 3. Мецишен І.Ф. Глутатионова система організму за умов норми та патології / І.Ф. Мецишен. - Чернівці, 1999. - 28 с. 4. Лаповець Л.С. Посібник з лабораторної імунології / Л.С. Лаповець, Б.Д. Луцик, Г.Б. Лебедь. - Львів. - 2008. - 268 с. 5. Макар Р.Д. Функціональна діагностика в клінічній тиреоїдології: Посібник для лікарів / Р.Д. Макар, О.В. Сафонова, Н.В. Чернова. - Львів, 2006. - 64 с. 6. Мецишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мецишен, В.П. Пільовий // Бук. мед. вісник. - 1999. - Т.2, №1. - С.187-197. 7. Мецишен І.Ф. Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мецишен, В.П. Пільовий, В.П. Пільовий // Бук. мед. вісник. - 2007. - Т.11, №3. - С.165-167. 8. Пасечко Н.В. Комплексна оцінка показників імунного статусу, прооксидантної та антиоксидантної систем у хворих на дифузний токсичний зоб на умов йододефіциту / Н.В. Пасечко, І.І. Свистун, Л.В. Швед // Клін. ендокринол. та ендокринна хірургія. - 2008. - №2. - С.14 - 17. 9. Романчишен А.П. Функціональна активність тиреоїдного залишку у хворих, оперованих із приводу дифузного токсичного зоба / А.П. Романчишен, П.М. Яковлев // Клін. ендокринол. та ендокринна хірургія. - 2004. - №1. - С.43 - 46. 10. Сергиенко В.К. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.К. Сергиенко, И.Б. Боднарева. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2001. - 256 с. 11. Стальная И.Д. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Горшвили // Современный методы в химии. - М.: Медицина, 1977. - С.66 - 68. 12. Харнас С.С. Отдаленные результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба / С.С. Харнас, Л.И. Ипполитов, С.К. Мамедова // Анналы хирургии. - 2007. - №3. - 15 - 19. 13. Шидловський В.О. Хірургічне лікування хворих на токсичний зоб / В.О. Шидловський, І.М. Дейкало, О.В. Шидловський // Клін. ендокринол. та ендокринна хірургія. - 2005. - №4. - С.55 - 59. 14. Kang A.S. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): Surgery versus radioiodine / A.S. Kang, C.S. Grant, G.B. Thompson // Surgery. - 2002. - Vol. 132. - P.916 - 923. 15. Lampka M. Oxidative stress markers during a course of hyperthyroidism / M. Lampka, R. Junik, A. Nowicka // Endokrynol Pol. - 2006. - N57(3). - P.218 - 220. 16. Uchikov A. Results of the surgical treatment of thyrotoxicosis / A.Uchikov, B. Nonchev, V. Danev // Khirurgia (Sofia). - 2006. - N.(3). - P.9 - 11.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТИРЕОТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА

И. Ю. Полянский, Я. В. Гырла

Резюме. В работе приведены отдаленные результаты оперативного лечения 21-го больного на разные формы тиреотоксического зоба. Кроме общеклинических методов обследования, всем больным проведено исследование тиреоидного гомеостаза, процессов пероксидного окисления, системы антиоксидантной защиты и состояния иммунологической активности. Выявлены активация пероксидного окисления, снижение активности антиоксидантной системы и изменения в системе иммунологической реактивности в отдаленные сроки после оперативного вмешательства. Проведен анализ вероятных причин возникновения у больных рецидива тиреотоксикоза в послеоперационном периоде и предложены возможные пути его коррекции.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, рецидив, тиреоидный гомеостаз, пероксидное окисление, антиоксидантная защита, иммунологическая активность.

THE REMOTE RESULTS OF THE OPERATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH THYROTOKSIC FORMS OF GOITER

I. Yu. Poliansky, Ya. V. Hyrla

Abstract. In our research the remote results of the operative treatment of 21 patients with various forms of thyrotoxic goiter are adduced. Except the general clinical methods of investigation, all the patients underwent the evaluation of the thyroid homeostasis, processes of peroxide oxygenation, system of anti-oxidant defense and the status of immunological activity. The activation of peroxide oxydation, decrease of anti-oxidant activity and changes in immunological reactivity in remote terms after operative treatment were revealed. The analysis of probable causes of thyrotoxic relapse in post-operative period was done and possible ways of its correction were suggested.

Key words: thyrotoxicosis, relapse, thyroid homeostasis, peroxide oxygenation, anti-oxidant defense, immunological activity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №3 (33). - P.78-82.

Надійшла до редакції 25.08.2010

Рецензент – проф. В. П. Пільовий

© І. Ю. Полянський, Я. В. Гырла, 2010