УДК 616.44(043.3)

ИММУННЫЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ УЗЛОВОГО ЗОБА

Катеруша Е.И., Елисеев Ю.Ю.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, e-mail:dr.sofyin@yandex.ru

Изучено состояние иммунной системы у прооперированных больных с узловыми образованиями щитовидной железы. Установлено достоверное снижение абсолютных показателей иммунитета в клеточных и гуморальных звеньях. В основе механизмов нарушений регуляции иммунного ответа лежат как модуляции свойств отдельных популяций иммуннокомпетентных клеток, так и на молекулярно-генетическом уровне за счет изменения экспрессии генов цитокинов. Выявлена тесная взаимозависимость нейроэндокринной и иммунной систем в реабилитации иммунного гомеостаза в пост операционный период. Для оценки иммунного статуса определялся субпопуляционный состав лимфацитов периферической крови и иммуноглобулины. Исследована клиническая эффективность комплексного применения иммуномодуляторов и тиреоидных препаратов. Обосновано применение в комплексном лечении послеоперационных пациентов с узловым зобом иммунофана, нуклеината натрия в комплексе с гормональными препаратами.

Ключевые слова: узловой зоб, иммунно-эндокринная система, индуцированный иммунодефицит, терioидные препараты, иммуномодуляторы, иммунофан, нуклеинат натрия

IMMUNE HOMEOSTASIS IN PATIENTS OPERATED AT THE HUB GOITRE

Katerusha E.I., Eliseev Y.Y.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Rasumovsky, Saratov, e-mail:dr.sofyin@yandex.ru

Examined the State of the immune system of the operated patients with nodal entities of the thyroid gland. Found reliable reduction of absolute indicators of cell immunity and gumoraly levels. Mechanisms of regulation of immune response modulation properties of the individual are as immunnokompetently populations of cells, and molecular-genetic level due to changes in gene expression of cytokines. Highlighted the close interdependence of neuroendocrine and immune systems in rehabilitation of immune homeostasis in post operational period. To assess the immune status of defined subpopulations composition of peripheral blood limfacitov and immunoglobulins. We investigated the clinical effectiveness of the integrated use of immunomodulators and thyroid medications. Reasonable application of complex treatment of postoperative patients with focal goiter immunofana, sodium nukleinata in combination with hormonal therapy.

Keywords: anchor goitre immunity-endocrine system, induced immunodeficiency, terioidnye, immunomodulators, immunofan, nukleinat sodium

Патологические изменения в щитовидной железе приводят к нарушениям в регуляции иммунного ответа не только за счет модуляции свойств отдельных популяций иммунокомпетентных генов, но и на молекулярно – генетическом, внутриклеточном уровнях, с помощью изменения экспрессии разных форм цитокинов. Тесная взаимосвязь и взаимозависимость нейроэндокринной и иммунной систем позволяют обоснованно говорить о необходимости комплексного подхода к ведению больных с узловыми образованиями щитовидной железы [3]. С этой точки зрения представляется актуальным применение лекарственных способов воздействия, позволяющих корригировать нарушения разных параметров единого структурно-функционального блока иммунно-эндокринной системы.

Узловые образования щитовидной железы являются распространенной проблемой и диагностируются у 20–67% случайно отобранных людей, при этом с более высокой вероятностью у женщин и лиц пожилого возраста обоего пола. Терапевтические методы лечения направлены в основном на достижение эутиреоза за счет заместительной терапии, но они не способны восстановить иммунодепрессию после оперативного лечения, что ведет к возникновению рецидива зоба. Так, рецидивы зоба возникают при энуклеации узлов в 47,4%, при гемитиреоидэктомии в 37%, субтотальной резекции – 23% [7]. Трудность лечения таких больных обусловлена выраженным рубцово-спаечным процессом в ложе щитовидной железы, нарушением капсулы железы и отсутствием четких границ тканей [1]. Наиболее высокая частота рецидивов дифференцированного рака отмечается в течение первых 5 лет после операции [6]. Повторные операции приводят к возрастанию риска послеоперационных осложнений в 3–10 раз [2].Таким образом, наиболее распространенным в медицинской практике для предупреждения рецидива узлового зоба после операции на щитовидной железе является использование заместительной терапии тиреоидными гормонами (гормонами щитовидной железы). С целью снижения уровня ТТГ

до 0,1–0,3 мМЕ/л рекомендовано назначение гормонов щитовидной железы в дозе 100–150 мкг в сутки. Расчет дозы: от 2,2 до 2,5 мкг на 1 кг веса в день. Принимается вся суточная доза утром, натощак в один прием [4].

Тиреоидные препараты устраняют симптомы гипотиреоза, поддерживают нормальный обмен веществ в организме. Кроме того, они необходимы для нормального функционирования всех органов и функциональных систем организма:

- Стимулируют глюконеогенез и метаболизацию углеводов.
- Стимулируют метаболизацию жиров.
- Активизируют костный метаболизм с активацией функции остеобластов и остеокластов.
- Усиливают сократимость миокарда и увеличивают объем выброса крови, систолическое и пульсовое давление, а также потребность миокарда в кислороде.
- Влияют на синтез, транспорт, метаболизм и периферические эффекты половых гормонов [8].

Критерием адекватности лечения является исчезновение симптомов недостаточной функции щитовидной железы. Иногда возникает вопрос о целесообразности использования комбинированных препаратов, содержащих и тироксин, и трийодтиронин в различных соотношениях. По современным представлениям, показанием к использованию комбинированных препаратов является нарушение периферической конверсии гормонов тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3). Монотерапия Т4 имеет неоспоримое преимущество перед комбинацией Т4 и Т3, поскольку позволяет избежать экзогенного субклинического тиреотоксикоза. Препараты гормонов щитовидной железы назначаются либо для заместительной, либо для супрессивной терапии. Ряд ретроспективных исследований по поводу узлового зоба с длительностью наблюдения от 5 до 8 лет показали, что назначение левотироксина не снижает частоту рецидивов зоба [6]. Оперативное лечение на гормональном органе является стрессом для организма приводящий к нарушению иммунного гомеостаза на долгие месяцы, и даже годы.

Хирургическая агрессия в первую очередь влияет на показатели клеточного звена иммунитета:

- отмечено снижение уровня лимфоцитов периферической крови в первые двое – трое суток после операции на 5–8 %;
- среди популяций наибольшее изменение претерпевают Т-клетки: общее число Т-лимфоцитов уменьшается на 11–13 %, тогда как уровень В-клеток снижается всего на 2–4 %;
- уровень Т-лимфоцитов с хелперной активностью после обезболивания и операции снижается на 7–8 %, причем такая тенденция прослеживается довольно длительное время (до пяти–семи суток);
- показатели Т-супрессоров также подвержены изменениям: уровень их снижается, однако не так значительно, как Т-хелперов, и составляет к концу третьих суток 97–99 % от исходного;
- соотношение Тх/Тс снижается на 8–10 %, что говорит о наличии кооперативных расстройств в системе иммунитета.

В настоящее время благодаря достижениям клеточной и молекулярной иммунологии установлена основная причина развития индуцированного иммунодефицита после хирургической операции. Этой причиной является нарушение взаимодействия между двумя основными иммунорегуляторными субпопуляциями лимфоцитов: ТН1-и ТН2-клетками [8]. В нормальном организме существует определенный баланс между этими субпопуляциями лимфоцитов, обеспечивающий нормальное функционирование всех компонентов иммунной системы. В результате хирургических операций и травм развивается дисбаланс ТН1- и ТН2-клеток, заключающийся в подавлении активности первых и преобладании активности вторых [9]. ТН1-клетки продуцируют провоспалительные цитокины: ФНО и у-интерферон, играющие исключительно важную роль в противоинфекционной защите. Эти цитокины стимулируют фагоцитоз микробов нейтрофилами и макрофагами, усиливают функциональную активность NK-клеток, способствуют образованию цитотоксических Т-лимфоцитов. ТН2-клетки продуцируют противовоспалительные цитокины: ИЛ-4 и ИЛ-10. Таким образом дисбаланс ТН1- и ТН2-клеток, заключающийся в преобладании вторых над первыми, является основной причиной формирования послеоперационного иммунодефицита. Очевидно, что дисфункция иммунной системы, обусловленная как воспалительной реакцией, так и связанная с нарастающей иммунодепрессией, является не просто фоном, а одним из главных компонентов патогенеза – тем маховиком, который раскручивает основные патологические процессы в оперированном органе [5], что в дальнейшем ведет к возобновлению поражения данного органа.

Цель исследования – изучить состояние иммунной системы у больных с узловыми образованиями щитовидной железы в послеоперационном периоде, до начала заместительной терапии. Дать клиническую оценку эффективности применения иммуномодуляторов (иммунофана, нуклеината натрия) в сочетании с тиреоидными препаратами в послеоперационном периоде у больных с узловыми образованиями щитовидной железы.

Проанализировать результаты комплексного лечения больных с узловыми образованиями щитовидной железы и частоту возникновения у них рецидивов заболевания.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 126 человек с узловыми образованиями ЩЖ, из них 68 женщин и 58 мужчин. Возраст большинства больных приходится на 30–60 лет у мужчин в 49 случаях (84,4%) и у женщин в 53 случаях (77,9%). Все больные проживали в эндемичных районах по заболеваниям щитовидной железы: Приволжский Федеральный округ (Саратовская область) – 95 (75,4%), Южный Федеральный округ (Волгоградская область, Астраханская область, Чеченская республика) – 31 (24,6%). Среди больных с многоузловыми поражениями щитовидной железы преобладало поражение двух долей без поражения перешейка – 65 (51,7%), одна доля была поражена у 51 больного (40,4%). Поражение одной доли включая перешеек, диагностировалось у 7 больных (5,5%), поражение двух долей с поражением перешейка – у 3 больных (2,4%).

Все больные с узловыми образованиями щитовидной железы были прооперированы. Объем оперативного вмешательства определялся в зависимости от объема поражения щитовидной железы. Большей части больных была проведена гемитиреоидэктомия одной доли железы с истмусэктомией – 81 (64,2%).Резекцию одной доли щитовидной железы без перешейка была проведена 34 больным (26,9%), резекция одной доли ЩЖ и перешейка – 4 больным (3,3%), резекция двух долей без перешейка – 7 больным (5,6%). У 10 (7,9%) больных выполнялись симультанные операции.

Оценка лабораторных показателей. У всех больных были определены параметры иммунитета, биохимические, гематологические показатели. Для оценки иммунного статуса определялся субпопуляционный состав лимфацитов периферической крови – $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$, $CD16^+$, CD19-методом люминисцентной микроскопии, отношение $CD4^+/CD8^+$, ЦИК – в акции с раствором полиэтиленгликоля на спектрометре. Иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM) определяли по методу Манчини.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные значения содержания лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови имели достоверное снижение ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых доноров, но не выходили за пределы возрастной нормы (табл. 1). При этом отмечалось снижение абсолютных значений лейкоцитов у больных прооперированных с узловыми образованиями ЩЖдо 5,8 ± 0,022 в мкл. Количество лимфоцитов также имело тенденцию к снижению до 1,4 ± 0,013 в мкл соответственно. Относительные показатели количества лейкоцитов и лимфоцитов оставались в пределах нормы.

Таблица 1

Содержание лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови до начала исследования

		Клинически здоровые доноры	Больные прооперированные по поводу узловых образований щитовидной железы	*P*
Лейкоциты	в мкл	6,6 ± 0,024	5,8 ± 0,022	< 0,05
Лимфоциты	в мкл	2,0 ± 0,015	1,4 ± 0,013	< 0,05

Изменения гематологических показателей имели тенденцию к снижению для всех больных прооперированных по поводу узловых образований ЩЖ (табл. 2).

Таблица 2

Гематологические показатели у больных с узловыми образованиями щитовидной железы

		Клинически здоровые доноры	Больные прооперированные по поводу узловых образований щитовидной железы	*P*
Тромбоциты	в мкл	246 ± 48,2	212,8 ± 48,4	< 0,05
Эритроциты	в мкл	4,25 ± 44,2	4,14 ± 44,6	< 0,05
Гемоглобин	в мкл	128 ± 98,2	121,5 ± 98,4	< 0,05

Из табл. 2 видно, что снижение содержания эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина в периферической крови выражено у прооперированных больных. Количество тромбоцитов составило 212,8 ± 108,4 в мкл, эритроцитов – 4,14 ± 44,6 в мкл.

При анализе иммунограмм пациентов исследуемой группы были отмечены изменения со стороны исходных показателей всех звеньев иммунитета (табл. 3).

Иммунограмма пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы характеризовалась снижением содержания субпопуляций Т – клеток. Содержание $CD3^+$ – клеток у больных составило 61,5 ± 0,020 в мкл; $CD4^+$ – клеток – 32,8 ± 0,045 в мкл;

$CD8^+$ – клеток – 19,2 ± 0,038 в мкл, тогда как у здоровых доноров значения данных показателей были выше: $CD3^+$ – клетки – 62,5 ± 0,044 в мкл; $CD4^+$ – клетки – 37,0 ± 0,042 в мкл; $CD8^+$ – клетки – 23,3 ± 0,032 в мкл.

Таблица 3

Показатели клеточного звена иммунитета

		Клинически здоровые доноры	Больные прооперированные по поводу узловых образований щитовидной железы	*P*
$CD3^+$-клетки (Т-лимфоциты)	в мкл	62,5 ± 0,044	61,5 ± 0,020	< 0,05
$CD4^+$-клетки (Т-хелперы)	в мкл	37,0 ± 0,042	32,8 ± 0,045	< 0,05
$CD8^+$-клетки (Т-супрессоры)	в мкл	23,3 ± 0,032	19,2 ± 0,038	< 0,05

Изменение содержания в крови Т-лимфоцитов опосредовано влияет на содержание В-лимфоцитов, что и подтверждается результатами наших исследований. Количество В-лимфоцитов у больных с узловыми образованиями ЩЗ имеет тенденцию к снижению – 17 ± 4,2 в мкл, у здоровых доноров данный показатель составил 18 ± 5,5 в мкл. Вследствие снижения В-лимфоцитов уменьшается количество иммуноглобулинов (табл. 4).

Таблица 4

Показатели гуморального звена иммунитета

		Клинически здоровые доноры	Больные прооперированные по поводу узловых образований щитовидной железы	*P*
$CD20^+$-клетки (В-лимфоциты)	в мкл	18,0 ± 0,025	17,0 ± 0,022	< 0,05
Ig A	г/л	3,4 ± 0,024	2,0 ± 0,017	< 0,05
Ig M	г/л	1,9 ± 0,020	1,4 ± 0,017	< 0,05
Ig G	г/л	14,8 ± 0,016	12,6 ± 0,024	< 0,05

Из приведенных данных видно, что снижение иммуноглобулинов весьма значительно. Уровень иммуноглобулина А (Ig A) у больных с узловыми образованиями ЩЖ составил 2,0 ± 0,017 г/л, у здоровых доноров – 3,4 ± 0,024 г/л. Содержание иммуноглобулинов М и G (Ig M и Ig G) также было снижено и составило 1,4 ± 0,017 и 12,6 ± 0,024 г/л в сравнении со здоровыми донорами 1,9 ± 0,020 и 14,8 ± 0,016 г/л соответственно.

Выводы

Таким образом, проведенное оперативное вмешательство у больных с узловыми образованиями щитовидной железы дает достоверное снижение абсолютных показателей иммунитета во всех его звеньях. Учитывая существование тесной функциональной связи между эндокринной и иммунной системами, является актуальным применение в комплексном лечении заболеваний эндокринной системы иммуномодуляторов. Лечение иммуномодуляторами необходимо включать в схемы лечения больных послеоперационным гипотиреозом.

Список литературы

1. Воскобойников В.В., Ванушко В.Э. Диагностика, тактика хирургического лечения больных с многоузловым зобом: методические рекомендации, 2001. – С. 7–10.

2. Гащенко А.Д. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. – 2000. – С. 7–10.

3. Земсков В.М., Караулов А.В., Феодаритова Е.А. – М.: Из-во «Наука», 2002. – С. 178–179.

4. Калинин А.П., Левит И.Д. Лечение больных аутоиммунным тиреоидитом // Тер.архив. – 1987. – №4. – С. 123.

5. Козлов В.К. Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – №4.

6. Петунина Н.А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике. – М.: Изд-во «ИнтелТек», 2003. – С. 4–5.

7. Фадеев В.В., Захарова С.М., Паша С.П. Многоузловой эутиреоидный зоб // Клиническая тиреодология. – 2004. – Т2, №2. – С. 22–23.

8. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: руководство для врачей. – 2002. – С. 18–19.

9. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study / M. Zingrillo, M. Torlontano, R. Chiarella et al. // Thyroid. – 1999. – Vol. 9. – P. 763–767.

10. Tarantino L. Percutaneous ethanol injection of large autonomous hyperfunctioning thyroid nodules / L. Tarantino, A. Giorgio, N. Mariniello // Radiology. – 2000. – Vol. 214 (1). – P. 143–148.