

© БЕЛОБОРОДОВ В.А., ОЛИФИРОВА О.С., КОСТАНОШВИЛИ А.А., СААЯ А.Т., ШИМОТЮК А.В.

ИММУНОГОРМОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

В.А. Белобородов, О.С. Олифирова, Костановшвили А.А., А.Т. Саая, А.В. Шимотюк

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; Амурская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.А. Доровских.

Резюме. Проведен анализ результатов определения уровней гормональных показателей и некоторых интерлейкинов у 43 больных с многоузловым зобом (МУЗ). Установлено, что выраженность послеоперационного гипотиреоза на 10 сутки зависит от объема выполненной операции. После радикальных операций выраженный гипотиреоз сопровождается значимым снижением уровней всех определяемых интерлейкинов. Особо низкие значения интерлейкинов до и после операции отмечены при раке щитовидной железы в сочетании с МУЗ.

Ключевые слова: послеоперационный гипотиреоз, ТТГ, св. T_4 , интерлейкины, сыворотка крови.

Существующая тенденция последних лет увеличения числа больных с разными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) сочетается с ростом количества выполняемых операций в общей структуре хирургических вмешательств. Большинство из них сопровождаются полным или частичным удалением тиреоидной ткани и ведут к гормональным изменениям, из которых наиболее распространенным является первичный гипотиреоз.

Гипотиреоз – это клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме [9, 10]. Согласно современным пред-

ставлениям, гипотиреоз не является осложнением хирургических операций, а является закономерным их исходом [2, 9, 10]. Его частота после операций на ЩЖ достигает 60-90% [6]. Диагностика гипотиреоза в настоящее время не представляет трудностей и основана на исследовании тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т4). В современной литературе встречается противоречивая информация о сроках возникновения и принципах лечения послеоперационных гормональных нарушений [2, 3, 9, 10]. Некоторые авторы считают, что они формируются в течение 1-2 месяцев после операции [8, 9], поэтому исследование ТТГ и назначение гормональной терапии раньше этого срока не целесообразны [8, 9]. По мнению других хирургов, послеоперационный гипотиреоз развивается в более ранние сроки – ближайшие дни послеоперационного периода [2, 6], а несвоевременная коррекция гормональной недостаточности может привести к тяжелому течению заболевания и возникновению рецидивов [2, 4]. В современной литературе встречается информация о дисбалансе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при нарушениях функции ЩЖ и гипофиза [1, 4, 5, 7]. Однако параметры цитокиновой реакции при послеоперационном гипотиреозе остаются и до настоящего времени недостаточно изученным вопросом.

Целью исследования явилось оценка динамики провоспалительных (IL-6, TNF α) и противовоспалительных интерлейкинов (IL-10, IL-4) до и после операций на ЩЖ и оценка возможной взаимосвязи и взаимовлияния этих показателей с параметрами гормонального ряда (ТТГ и св Т4).

Материалы и методы

Содержание провоспалительных (IL-6, TNF α) и противовоспалительных интерлейкинов (IL-10, IL-4), ТТГ и св.Т4 определяли накануне операции и на 10 сутки после ее выполнения. Исследование интерлейкинов проводили с использованием стандартных наборов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург). Статистический анализ выполнялся при помощи пакета электронных расчетов Statistica-6,0. Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна-

Уитни, при анализе повторных изменений – критерий Вилкинсона, критерий знаков. Для корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Обследованы 43 больных с многоузловым зобом (МУЗ) в возрасте от 20 до 65 лет. Женщины превалировали (38). По результатам послеоперационного гистологического исследования у большей части (22) больных установлен коллоидный зоб, рак ЩЖ – у 13, сочетания разных доброкачественных заболеваний в ЩЖ – у 6 и аденоматоз – у 2.

Все больные были оперированы. Показаниями к операции явились: рак ЩЖ, признаки малигнизации, многоузловой токсический зоб, рост узловых образований с компрессией органов шеи.

По объему операции всех оперированных больных условно разделили на две группы: щадящие операции – 46,5% (20) и радикальные – 53,5% (23). В первую группу вошли больные, которым были выполнены гемитиреоидэктомия (9) и субтотальная резекция ЩЖ (11) с оставлением более 3 мл тиреоидной ткани. В группе больных, которым выполнены так называемые радикальные операции, были: предельно-субтотальная резекция ЩЖ (4) с сохранением не более 0,5-1 мл тиреоидной ткани и тиреоидэктомия (19).

Результаты и обсуждение

Содержание интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNF α) в разной степени определяли в сыворотке у больных до операции: IL-4 в 100% случаев, IL-6 – 93,02%, IL-10 – 90,7%, TNF α – 39,53 %. После операции IL-4 был выявлен в 100% случаев, IL-6 – 97,67%, IL-10 – 88,37%, TNF α – 20,93%. Наиболее часто обнаруживали содержание IL-4, реже – TNF α . В диапазоне нормы (от 0 до 10 пг/мл) располагалась большая часть значений интерлейкинов: IL-10 – 95,34%, IL-4 – 76,74%, IL-6 – 88,37%, TNF α – 20,93%.

Проведенные исследования показали, что динамика гормонов и интерлейкинов в послеоперационном периоде была неоднозначна. На 10 сутки послеоперационного периода уровень ТТГ находился в разных диапазонах. Пока-

затели ТТГ от 0,1 до 0,3 мМЕ/л зафиксированы у 8 (18,6%) больных, от 0,3 до 4,0 мМЕ/л – у 11 (25,6%); от 4,0 до 10,0 – у 5 (11,6%).

При незначительных послеоперационных гормональных сдвигах (ТТГ не выше 5,5 мМЕ/л) наблюдалось относительное повышение уровня интерлейкинов, не превышающее норму. Наибольшие изменения отмечались при раннем послеоперационном гипотиреозе (ТТГ выше 10 мМЕ/л и св.Т4 ниже $5,82 \pm 0,51$ пмоль/л) в 44,19% (n=19) случаев. В этой группе больных на 10 сутки послеоперационного периода ТТГ возрос с $4,14 \pm 1,55$ мМЕ/л до $16,95 \pm 0,99$ мМЕ/л ($p < 0,001$), а св.Т4 – снизился с $12,42 \pm 1,04$ пмоль/л до $5,82 \pm 0,51$ пмоль/л ($p < 0,001$). На фоне послеоперационного гипотиреоза наблюдались признаки дисфункции иммунной системы, проявляющиеся достоверным снижением уровня всех исследуемых цитокинов. Средний показатель уровня IL-4 снизился на 17,4% по сравнению с исходным уровнем, IL-6 – на 35%, IL-10 – на 78%, TNF α – на 75%. Большинству из этих больных (75%) были выполнены радикальные операции, а ведущей патологией являлся рак ЩЖ. Важно отметить, что при раке ЩЖ исходный уровень интерлейкинов был наиболее низкий, в сравнении с другими клиническими группами. На 10 сутки послеоперационного периода у больных раком ЩЖ было отмечено повышение уровня ТТГ – на 82% (до 13,2 мМЕ/л) и снижение св.Т4 – на 51,9% (до 6,36 пмоль/л), что соответствовало гипотиреозу. Одновременно установлено снижение содержания интерлейкинов от 17,5 до 54,3% по сравнению с дооперационными показателями. Уровень IL-4 уменьшился на 54,3%; IL-10 – 17,5%; IL-6 – 24,3%; TNF α – на 31,8%.

Таким образом, у оперированных больных по поводу рака ЩЖ на 10 сутки послеоперационного периода возник выраженный послеоперационный гипотиреоз, сопровождающийся дисфункцией иммунной системы, проявляющейся снижением показателей IL-4, IL-6, IL-10, TNF α .

Изучено влияние объема оперативных вмешательств на характер гормональных и изменений в послеоперационном периоде. После щадящих операций

отмечали повышение уровня ТТГ на 56,3% (до 5,06 мМЕ/л) и снижение св.Т4 – на 50,6% (до 12,6+1,56 пмоль/л). После радикальных операций наблюдали повышение ТТГ – на 79,3% (до 11,75 мМЕ/л) и снижение уровня св.Т4 – на 61,4% (до 7,1 пмоль/л), что характерно для послеоперационного гипотиреоза. Различия между средними показателями ТТГ в обеих группах больных статистически достоверны.

Отмечены также и некоторые изменения иммунологических параметров в зависимости от объема выполненной операции. После щадящих операций было достоверное повышение средних уровней провоспалительных интерлейкинов (IL-6 34,9% и TNF α) и снижение противовоспалительных (IL-4 – на 10,6%, IL-10 – на 13,9%). У больных после радикальных операций установлено достоверное снижение уровня всех исследуемых интерлейкинов в сыворотке крови от 11,5% до 72,8%. У них средний уровень IL-10 снизился на 72,8% (с 23,94+22,6 пг/мл до 6,51 +4,76 пг/мл), IL-4 – на 11,5% (с 44,42+27,70 пг/мл до 39,30 +25,78 пг/мл), IL-6 – на 48,1% (с 30,43+25,31 пг/мл до 15,78 +10,04 пг/мл) и TNF α – на 52,8% (с 0,36+0,14 пг/мл до 0,17 +0,11 пг/мл).

Из этого следует, что после разных по объему операций на ЩЖ, были различные изменения гормональных и иммунологических параметров. Послеоперационный гипотиреоз, установленный на 10 сутки после радикальных операций, сопровождался значимым снижением средних уровней всех определяемых интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNF α).

У всех 43 оперированных больных на 10 сутки послеоперационного периода были установлены некоторые изменения в содержании интерлейкинов в сыворотке крови по сравнению с дооперационным уровнем.

Рост всех уровней интерлейкинов был отмечен в 13,95 – 55,81% наблюдений. Содержание интерлейкинов возросло от 32,5% до 61,8% в сравнении с их исходным уровнем. У этих больных значения ТТГ находились в диапазоне от 2,46 до 9,29 мМЕ/л.

Достоверное снижение уровней всех интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-10, TNF α) наблюдалось в 32,56% – 65,12% случаев. Содержание интерлейкинов уменьшилось от 23,3% до 72% от их исходных данных. У всех этих больных снижение уровней интерлейкинов сопровождалось достоверным повышением уровня ТТГ от 10,4 мМЕ/л до 12 мМЕ/л (в среднем – 11,0 мМЕ/л), что характерно для послеоперационного гипотиреоза.

Учитывая вышеописанное, послеоперационный гипотиреоз (ТТГ выше 10,00 мМЕ/л) выявлен в 44,2% случаев у больных МУЗ на 10 сутки послеоперационного периода. Возникновение гипотиреоза сопровождалось значимой дисфункцией иммунной системы, что проявлялось снижением содержания всех определяемых интерлейкинов по сравнению с их дооперационным уровнем. Относительное увеличение некоторых интерлейкинов отмечено при отсутствии существенных гормональных сдвигов (ТТГ ниже 5,5 мМЕ/л). При одномоментном сочетании рака ЩЖ и МУЗ имелись исходно низкие уровни определяемых интерлейкинов, а после операции в этих наблюдениях выраженный гипотиреоз сочетался с тяжелой иммунодепрессией.

IMMUNOLOGICAL AND HORMONAL PARALLELS IN A POSTOPERATIVE HYPOTHYROIDISM

V.A. Beloborodov, O.S. Olifirova, A.A. Kostanoshvili, A.T. Saaja, A.V. Shimotuk

Krasnoyarsk state medical academy; Amur state medical academy.

The analysis of outcomes of hormonal parameters definition and some interleukins for 43 patients with a multinodal struma (MS) was done. It was determined that expressiveness of postoperative hypothyroidism for 10 day depends on a volume of executed operation. After radical operations the expressed hypothyroidism is accompanied by a significant decrease of levels of all interleukins. The low level of interleukins was marked before and after operation in cancer of thyroid gland in combination with MS.

Литература

1. Глазанова Т.В., Бубнова Л.Н., Трунин Е.М. и др. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 29-32.
2. Ванушко В.Э., Фадеев В.В., Федак И.Р. и др. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза // Совр. асп. хирург. эндокринологии: мат. XV-го Рос. симп. по хирург. эндокр. – Рязань, 2005. – С. 76-80.
3. Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В. и др. Диагностика и лечение узлового зоба (Метод. рекомендации). – Петрозаводск, 2003. – 64с.
4. Ершов Ф.И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов // Вест. Рос. АМН. – 2006. – № 9-10. – С. 45-50.
5. Мюльберг А.А., Гришина Т.В. Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий // Усп. физиол. наук. – 2006. – Т. 37, № 1. – С. 18-27.
6. Паталова А.Р. Прогнозирование и коррекция послеоперационного гипотиреоза у больных узловым зобом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.
7. Просяник В.И. Роль перекисного окисления липидов и некоторых цитокинов крови в развитии миокардиодистрофии при гипер- и гипотиреозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2005. – 20 с.
8. Резанцева Н.П. Совершенствование диагностики, выбора объема оперативного лечения, послеоперационной реабилитации при узловых заболеваниях щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2005. – 17 с.
9. Фадеев В.В. Гипотиреоз: современные концепции клинической тиреологии и эндокринной хирургии / Совр. аспект. хирург. эндокринологии: мат. 11-го Рос. симп. по хирург. эндокринологии. Лекции. – СПб., 2003. – С. 172-186.
10. Фадеев В.В. Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба // Клинич. эндокринология. – 2004. – №6. – С. 3-9.