<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-4-79-85>

УДК 616.441-002;

ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Курникова И.А., Саргар Р.В., Мелешкевич Т.А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Исследование посвящено вопросам медицинской реабилитации пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Осуществлено проспективное наблюдение и лечение 124 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, осложненным субклиническим или манифестным гипотиреозом на стационарном и амбулаторном этапе реабилитации. Пациентам группы наблюдения на амбулаторном этапе назначался комплекс средств стимуляции лимфатического дренажа. Помимо стандартных методов обследования использовались методы оценки степени тяжести аутоиммунного процесса и состояния функциональных резервов организма по оригинальным (авторским) технологиям. Выявлено, что высокая активность аутоиммунного процесса, оказывает влияние, как на сохранность секреторных механизмов, так и сохранность структуры щитовидной железы. Эффективность медицинской реабилитации определялась активностью аутоиммунного процесса и сохранностью функциональных резервов организма. Применение стимуляторов лимфатического дренажа снижало активность аутоиммунного процесса и позволяло достигать эутиреоза меньшей дозой замещающего гормона.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, стимуляция лимфатического дренажа, гипотиреоз, функциональные резервы организма.

Актуальность. Развитие научно-практического направления реабилитации больных эндокринными заболеваниями предусматривает использование нелекарственных методов, что позволяет активировать адаптационные механизмы, задействовать функциональные резервы организма. Наши исследования, ранее посвященные изучению состояния механизмов адаптации пациентов с такими эндокринными заболеваниями, как сахарный диабет, свидетельствует, что этот механизм необходимо учитывать, как в патогенетическом аспекте, также, как и в прогнозировании течения и исходов заболевания [1,2]. Реабилитация больных с заболеваниями щитовидной железы проводится на общих основаниях, абсолютно не учитывается активность аутоиммунного процесса и влияние этого показателя на эффективность реабилитации. Не разработаны методики медицинской реабилитации, направленные на элиминацию антитиреоидных антител. Все эти нерешенные проблемы послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: повышение эффективности медицинской реабилитации пациентов с аутоиммунным тиреоидитом с использованием включения в реабилитационный комплекс методов стимуляции лимфатического дренажа.

Дизайн исследования. Дизайн исследования предполагал изучение корреляционных связей между активностью аутоиммунного процесса, с одной стороны, и нарушениями структуры и

функции щитовидной железы с другой. Оптимизировать методы реабилитации пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) с учетом выявленных взаимосвязей.

Было проведено проспективное наблюдательное исследование.

Для решения поставленных задач обследовано 124 пациента в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом аутоиммунный тиреоидит, осложненный функциональной недостаточностью щитовидной железы. Включение пациентов в исследование проводилось после подписания информированного согласия методом случайной и типологической выборки.

Все пациенты на начало исследования находились в состоянии декомпенсации (гипотиреоза) и обследовались стационарно. Легкая степень функциональной недостаточности щитовидной железы наблюдалась у 36,2 % больных, средняя – у 63,8 % больных. Тяжелая степень являлась критерием для исключения из исследования, т.к. в 100 % случаев сопровождалась срывом адаптации. После достижения медикаментозной компенсации наблюдение проводилось на амбулаторном и санаторно-курортном этапах реабилитации. Критерием для распределения пациентов в группы была сохранность функциональных резервов организма по уровню показателя адаптационного соответствия (ПАС) [3].

Анализ в подгруппах. На первом этапе исследования пациенты были распределены на две группы: 1 - (группа наблюдения) - 96 пациентов с АИТ и функциональной недостаточностью щитовидной железы с низким уровнем функциональных резервов (ФР) организма; 2 - (группа сравнения) 28 пациентов с аналогичным диагнозом и высоким уровнем ФР. Каждая группа была разделена на подгруппы: «а» - пациенты в возрасте от 18 до 40 лет (23 чел.); «б» - пациенты в возрасте от 40 до 50 лет (39 чел.); «в» - пациенты в возрасте от 50 до 60 лет (62 чел.).

Методы диагностики. Всем пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование с оценкой общих анализов крови и мочи, биохимических показателей (уровень холестерина и липопротеидов основных классов, показатели углеводного обмена, трансаминазы, фибриноген, общий белок и др.), титров антиероидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ) и уровня гормонов (ТТГ, свободный тироксин Т₄).

Способ определения степени тяжести аутоиммунного процесса у больных гипотиреозом (патент № 2471411 от 10.01.13) [4]. В качестве основных показателей в формулу включали: суммарный объем щитовидной железы, уровень антител к тиреопероксидазе в крови и рассчитывают степень тяжести аутоиммунного процесса по формуле:

$$\text{КАП} = (-934,6 + 162,671 \times \text{М} + 136,785 \times \text{А} - 4,434 \times 2\text{М} - 3,28 \times \text{МА} - 4,0462 \times \text{А}) / 1000,$$

где: КАП – коэффициент активности процесса (определяется в баллах); М – суммарный объем щитовидной железы (см³); А – уровень антител к тиреопероксидазе (Ме/л).

При значениях КАП меньше 18 баллов - легкая степень тяжести прогрессирования аутоиммунного процесса, КАП в промежутке от 18 до 45 баллов - средняя степень тяжести, при значениях КАП больше 45 - тяжелая степень прогрессирования аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

Методы реабилитации. Изучение возможности воздействия на транспортные процессы в системе «кровь - тканевая жидкость – лимфа» приобретает чрезвычайно важное значение в терапии, хотя до сих пор и не получило должной оценки. При усиленном лимфообразовании происходит активное промывание тканей и удаление из них токсических продуктов нарушенного метаболизма, что особенно актуально для заболеваний аутоиммунного генеза с накоплением большого количества аутоантител и интерлейкинов в межклеточном пространстве. Метод стимуляции лимфатического дренажа включал последовательность приема препаратов с учетом механизма их действия и физиологии организма в строгой зависимости от процесса приема пищи.

Механизм действия каждого из компонентов лечебного комплекса был неоднократно изучен и доказан, как клиническими, так и лабораторными исследованиями [5-8].

Старт – средство, обладающее лимфостимулирующим действием за 30-40 минут до еды, чтобы задействовать выделительную функцию лимфатических капилляров кишечной стенки (катрэл, лист брусники в виде чая).

Через час после приема пищи, средство, стимулирующее выделение желчи, для связывания компонентов лимфы, поступивших в просвет кишечника

Через 30 минут после желчегонного препарата (одновременно с началом поступления пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку) назначались сорбенты для эвакуации комплексов связанных компонентами желчи.

Для стандартизации лечение проводилось по схеме: стимулятор лимфатического дренажа - «катрэл» (лист черной смородины+расторопша) на протяжении 15 дней по 1 капсуле 2 раза в день или настой листьев брусники (20:200) на протяжении 30 дней. В качестве желчегонного препарата применялся аллохол 2 таблетки 3 раза в день или урсосан (при наличии у пациента билиарного сладжа) на протяжении 15 дней. Для энтеросорбции – полифепан 0,5 г/кг массы тела пациента на протяжении 10 дней. После завершения приема полифепана назначался бифиформ 1 капсула 2 раза в день в течение 10 дней для коррекции дисбактериоза. Курс назначался при отсутствии противопоказаний (мочекаменная или желчнокаменная болезнь, лабильное течение сахарного диабета, индивидуальная непереносимость препаратов). Альтернативным методом был дискретный центрифужный плазмаферез по стандартной методике с использованием центрифуги «РС-6» и плазмафилтра «Роса» (Москва).

Базовая терапия включала назначение препаратов Левотироксина натрия и его аналогов.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoftInc. версия 10.0, USA).

Полученные результаты. В качестве основного положения в нашем исследовании мы принимали отношение к аутоиммунизации, как к эндотоксикозу. В группе 1«а» выявлена слабая положительная корреляционная связь между АТ-ТПО и уровнем гемоглобина, что свидетельствует о влиянии уровня аутоиммунизации (эндотоксикоза) и может быть обусловлено, как активацией процессов гемопоэза, так и сгущением крови (табл. 1).

Таблица 1

Корреляционная матрица группы «1а» (n=17 чел.)

	Vщ.ж. (см ³)	ТТГ (мкМе /л)	Св.Т4 (пмоль/л)	АТ – ТПО (Ме/л)	Гемоглобин (г/л)
Гемоглобин (г/л)	r=+0,03	r=-0,26	r=+0,36	r=+0,07*	r=+1,00
Ме	7,70	13,10	11,70	284,00	124,00
Процентиль 10	0,20	1,70	3,80	6,00	99,00
Процентиль 90	0,16	62,10	16,50	1000,00	145,00

Примечание: $p < 0,05^*$ - достоверность ранговых корреляции Спирмена.

Показатель св. Т4 оказался в положительной корреляционной связи с объемом щитовидной железы, что позволило думать о значимости сохранности остаточной секреции. Для установления зависимостей между показателем сохранности остаточной секреции, объемом щитовидной железы и активностью аутоиммунного процесса мы провели статистический анализ данных с использованием трехмерных графиков. Было установлено, что активность аутоиммунного процесса не оказывала значительного влияния на секрецию и структуру щитовидной железы, пока

уровень АТ-ТПО не достигал значения 1000 МЕ/л. При дальнейшем увеличении титра антитиреоидных антител была выявлена линейная зависимость на графике, а расчет коэффициента корреляции подтвердил влияние, как на сохранность секреторных механизмов ($r=0,37$; $p < 0,01$), так и на изменения структуры органа ($r=0,31$; $p < 0,01$). Полученные данные позволяют считать, что превышение уровня 1000 МЕ/лпо АТ-ТПО запускает каскад механизмов, внешний контроль которых практически невозможен. Поэтому максимальный эффект реабилитационных мероприятий мы получили именно у больных с титрами АТ-ТПО до 1000 МЕ/л.

Практически всем после этапа восстановительного лечения потребовалось снижение дозы Левотироксина. Наибольший интерес в нашем исследовании представляло определение связи между сохранностью функциональных резервов организма и функциональным состоянием органа, подвергнувшегося аутоиммунной агрессии – в нашем случае пациенты с АИТ. Между уровнем ПАС и уровнем в крови свободного Т4 была выявлена сильная отрицательная корреляционная связь $r = -0,82$; $p < 0,05$. Риск развития осложнений увеличивается у лиц с низким ФР и низким уровнем остаточной секреции щитовидной железы по АГ, нейропатии, в меньшей степени ДЭП (табл. 2.).

Таблица 2

Риск развития осложнений у больных с низким уровнем ФР и низким уровнем остаточной секреции щитовидной железы (n=87)

RR, OR		RR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Осложнения							
АГ	64/87	1,05	[0,93; 1,19]	<0,05	2,78	[0,37; 20,91]	<0,05
ДЭП	52/87	0,99	[0,90; 1,10]	<0,05	0,96	[0,15; 6,05]	<0,05
НП	42 /87	1,04	[0,95; 1,13]	<0,05	2,74	[0,27; 27,34]	<0,05

Примечание: RR - относительный риск; OR - отношение шансов; [CI] - интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение OR, RR; АГ - артериальная гипертензия; ДЭП - дисциркуляторная энцефалопатия; НП - нейропатия.

После того, как значение активности аутоиммунного процесса как прогностического показателя для оценки эффективности реабилитации было определено, появилась необходимость в разработке критериев контроля этой активности - КАП. Между уровнем ПАС и уровнем КАП выявлена сильная отрицательная корреляционная связь $r = -0,82$; $p < 0,05$. Связь показателя риска развития осложнений с активностью аутоиммунного процесса оценивали у 124 пациентов (возраст 18-60 лет). У всех обследованных титр АТ-ТПО превышал 300 МЕ/л (АТ - ТПО = 523 ± 28 МЕ/л). Из них с уровнем показателя КАП <18 - 4 человека (3,2%); с уровнем 18 > КАП <45 – 53 человек (42,7%); с уровнем КАП ≥ 65 - 67 человек (54%). Риск развития осложнений увеличивается у больных с тяжелой степенью прогрессирования аутоиммунного процесса в щитовидной железе (табл. 3.).

Таблица 3

Риск развития осложнений у обследованных больных с тяжелой степенью прогрессирования аутоиммунного процесса (n=67)

RR, OR		RR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Осложнения							
АГ	58/67	2,43	[1,3; 4,35]	<0,05	5,03	[2,09; 12,09]	<0,05
ДЭП	60/67	1,84	[0,98; 3,48]	<0,05	3,06	[1,14; 8,15]	<0,05

НП	47/67	1,48	[1,01; 2,16]	<0,05	2,2	[1,08; 4,47]	<0,05
----	-------	------	--------------	-------	-----	--------------	-------

Примечание: RR - относительный риск; OR - отношение шансов; [CI] - интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение OR, RR; АГ - артериальная гипертензия; ДЭП - дисциркуляторная энцефалопатия; НП - нейропатия.

На этапе восстановительного лечения распределение пациентов группы определялось видом терапии. Группа наблюдения - 59 больных АИТ с диффузной (26 чел.) или диффузно-узловой формой (33 чел.), в возрасте $46,4 \pm 3,3$ лет, КАП=33,6±4,9 получала курс стимуляции лимфодренажной системы. Группа сравнения - курс плазмафереза - 61 пациент с АИТ (29 чел. с диффузной и 32 – с диффузно-узловой формой), в возрасте $45,3 \pm 2,6$ лет, КАП=37,6±3,7. Определение уровня АТ-ТПО и КАП производили через 1, 3 и 6 месяцев после завершения курса реабилитации. Через месяц в группе наблюдения отмечалось снижение титра антител в 3-4 раза по сравнению с исходным уровнем (215 ± 27 нмоль/л; $p < 0,001$), эффект терапии сохранялся в течение 6 месяцев. В группе наблюдения наблюдалось снижение уровня АТ-ТПО через 1 месяц после завершения курса стимуляции лимфодренажной системы и снижались до исходного уровня через 6 месяцев. А в группе сравнения наблюдалось увеличение уровня АТ-ТПО через 1 месяц (КАП в группе наблюдения – 15; в группе сравнения - 47) после завершения курса плазмафереза, что связано с перераспределением антител в системе ткани-кровь, и снижались до исходного уровня через 6 месяцев (КАП в группе наблюдения – 15; в группе сравнения - 35).

Амплитуда колебаний клеточных стенок, определяющая мембранный потенциал, который характеризует не только жизнеспособность, но и уровень метаболических процессов клетки (норма 3-5 мкМ) увеличивалась у пациентов группы наблюдения (с $4,72 \pm 7,9$ до $12,8 \pm 6,1$ р < 0,005) (рис.1).

Через 6 месяцев после плазмафереза ПАС практически соответствовал исходному уровню (рис.2).

Рис. 1. Динамика показателя адаптационного соответствия (ПАС) в группах обследованных пациентов: p1- достоверность разницы между ПАС до лечения и через 6 месяцев в группе наблюдения; p2 достоверность разницы между ПАС до лечения и через 6 месяцев в группе сравнения.

Закключение. Включение в комплекс восстановительной терапии больных аутоиммунным тиреоидитом с функциональной недостаточностью щитовидной железы на этапе реабилитации

комплекса немедикаментозных и составленных на основе растительного сырья средств стимуляции лимфатического дренажа и интерстициально-гуморального транспорта позволило значительно улучшить эффективность медицинской реабилитации.

Разработанный и предложенный к использованию способ прогнозирования течения аутоиммунного процесса у больных первичным гипотиреозом с аутоиммунным поражением щитовидной железы способ количественной оценки степени тяжести аутоиммунного процесса позволил установить связь между показателем адаптационного соответствия (ПАС) и степенью тяжести аутоиммунного процесса по критерию КАП (КАП – коэффициент активности процесса).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kurnikova I., Zykina S. Activators of lymphatic drainage in overcoming resistance to insulin. The European Journal of Lymphology and related problems, 2014, 25(71):56
2. Kurnikova I.A., Suleymenov E.A. Adaptation reserves in assessing the quality of Health. European Science and Technology [Text]: materials of the IX international research and practice conference, Munich, December 24-25, 2014 / publishing office Vera Veriag Waldkraiburg - Munich – Germany, 2014:436-437.
3. Способ оценки функциональных резервов организма. Патент № 2342900, дата выдачи 10.01.2009 / И.А. Курникова.
4. Способ определения степени тяжести аутоиммунного процесса у больных гипотиреозом. Патент № 2471411, дата 10.01.2013 / Т.А. Борисова, И.А. Курникова.
5. Левин Ю.М., Свиридкина Л.П., Топорова С.Г. и др. Новый уровень лечения и оздоровления. Общеклиническая лимфология и оздоровительная медицина. –М., 2008. –300 с.
6. Kerjaschki D. (2014) The lymphatic vasculature revisited. J Clin Invest 124: 874-877.
7. Card C.M., Yu S.S., Swartz M.A. (2014) Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. J Clin Invest 124: 943-952.
8. Förster R., Braun A., Worbs T. (2012) Lymph node homing of T cells and dendritic cells via afferent lymphatics. Trends Immunol 33: 271-280.

DETERMINING FACTORS OF EFFICIENCY OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Kurnikova I.A., Sargar R.V., T.A. Meleshkevich

RUDN University, Moscow, Russian Federation

Annotation. The study is devoted to the medical rehabilitation of patients with autoimmune thyroid diseases. 124 patients with subclinical or manifest hypothyroidism at the inpatient and outpatient stage of rehabilitation were prospectively observed and treated. Patients of the observation group at the outpatient stage had a complex of lymphatic drainage stimulation. In addition to the standard methods of examination, we used methods to assess the severity of the autoimmune process and the state of the body's functional reserves using original (author's) technologies. It was found that the high activity of the autoimmune process has an impact on the safety of secretory mechanisms, and preservation of the structure of the thyroid gland. The effectiveness of medical rehabilitation was determined by the activity of the autoimmune process and the preservation of the functional reserves of the body. The use of lymphatic drainage stimulants reduced the activity of the autoimmune process and allowed to achieve euthyroidism with a lower dose of the replacement hormone.

Key words: autoimmune thyroiditis, stimulation of lymphatic drainage, hypothyroidism, functional reserves of the body, medical rehabilitation.

REFERENCES

1. Kurnikova I., Zykina S. Activators of lymphatic drainage in overcoming resistance to insulin. The European Journal of Lymphology and related problems, 2014, 25(71):56

2. Kurnikova I.A., Suleymenov E.A. Adaptation reserves in assessing the quality of Health. European Science and Technology [Text]: materials of the IX international research and practice conference, Munich, December 24-25, 2014 / publishing office Vera VeriagWaldkraiburg - Munich – Germany, 2014: 436-437.
3. A method of assessing the functional reserves of the body. Patent № 2342900, date of issue 10.01.2009 / I. Kurnikov.
4. A method for determining the severity of autoimmune process in patients with hypothyroidism. Patent № 2471411, date 10.01.2013 / T.A. Borisova, I. Kurnikova.
5. Levin Yu.M., Sviridkina L.P., Toporov S. G., et al. New level of treatment and recovery. General clinical lymphology and health medicine. - M., 2008. - 300 p.
6. Kerjaschki D. (2014) The lymphatic vasculature revisited. J Clin Invest 124: 874-877.
7. Card C.M., Yu S.S., Swartz M.A. (2014) Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. J Clin Invest 124: 943-952.
8. Förster R., Braun A., Worbs T. (2012) Lymph node homing of T cells and dendritic cells via afferent lymphatics. Trends Immunol 33: 271-280.