

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА И ИХ ДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХОДЕ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

ГУ «РЦ медицинской реабилитации и бальнеолечения», г. Минск, Беларусь

Изучены параметры иммунитета и их динамика в отдаленном периоде после первичного хирургического лечения в зависимости от клинического течения заболевания и комплексной медицинской реабилитации. Установлено: индукция дифференцированных форм рака ЩЖ происходит при снижении уровня Т-лимфоцитов, концентрации IgA, показателей фагоцитарной активности и возрастании содержания лизоцима, цитокинов. Супрессивная терапия левотироксином натрия в послеоперационном периоде способствует поддержанию Т-клеточного иммунитета путем сохранения активности сенсibilизированных лимфоцитов в присутствии низких концентраций антигена опухолевых клеток и при высоком уровне цитокинов. Дополнительный эффект роста величин Т-клеточного иммунитета обуславливает комплексная медицинская реабилитация, особенно при назначении иммунокорректоров с тимомиметическими свойствами. Полученные данные показывают роль Т-клеточного иммунологического контроля в течение дифференцированных форм рака ЩЖ в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, иммунитет, пол, возраст, распространенность первичной опухоли, рецидив, метастазы, медицинская реабилитация, иммунореабилитация

Введение

В настоящее время установлена зависимость между состоянием иммунной системы и наступлением спонтанных ремиссий, появлением метастазов спустя длительный период после первичного хирургического лечения опухоли [1]. Ранее проведенные исследования состояние иммунитета у больных тиреоидным раком выявили снижение параметров Т-клеточного иммунитета и усиление неспецифических цитотоксических реакций [2-6], связь которых с послеоперационным течением тиреоидного рака мало изучена. В связи с вышеизложенным *целью* исследования явилось изучение параметров иммунитета и их динамики в отдаленном периоде после первичного хирургического лечения дифференцированных форм тиреоидного рака в зависимости от клинического течения заболевания и проведения комплексной медицинской реабилитации

Материал и методы исследования

Анализ отдаленного послеоперационного периода выполнен у 1331 больно-

го, обследованного на базе ГУ «Клиника НИКИ радиационной медицины и эндокринологии» в 1991-2004 гг. В группу контроля вошли 247 лиц в состоянии эутиреоза, не подвергавшихся хирургическому лечению по поводу заболеваний ЩЖ и не принимавших тироксин. Не существовало межгрупповых различий по полу и возрасту. Данные о летальном исходе получали по результатам запросов в областные онкологические диспансеры в 2005 г. и данным канцеррегистра по состоянию на 01.06.2008 г. Динамическое исследование состояния здоровья больных дифференцированными формами рака ЩЖ проводили на протяжении $37 \pm 0,6$ месяцев (5-73 мес, Me = 41 [22; 56] мес).

Состояние системы иммунитета оценивали с помощью методов, рекомендованных в системе массовых медицинских осмотров согласно методам, приведенным в монографиях Д.К. Новикова [7, 8]. Определение относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов осуществляли в

тесте розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК и ЕАС-РОК). Для оценки субпопуляций Т-лимфоцитов использовали теофиллиновый тест с разделением лимфоцитов на ТФР- и ТФЧ-клетки, устанавливали содержание комплемента, уровень ЦИК по реакции преципитации в 3,5% растворе полиэтиленгликоля. Концентрацию лизоцима определяли по методу О.В. Бухарина, Н.В. Васильева, содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М и G – по методу радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали в тесте фагоцитоза с культурой дрожжей *Candida albicans*. Клеточные субпопуляции лимфоцитов изучали методом цитофлюоро-

метрии с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов на аппарате «Cytoron Ortho» с FITC-мечеными моноклональными антителами фирмы «Ortho». Определялись CD3+, CD 4+, CD8+, CD16+, CD19+ и CD 71+ маркеры лимфоцитов. Количественное определение содержания цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, 2, 6, интерферон- α) проводили с помощью наборов фирмы «Medgenix diagnostic SA» (Бельгия). Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением пакета программ для медико-биологических исследований: Biostat, Statisca 6.0, Excel, Pr0109. Методология комплексной медицинской реабилитации

Таблица 1 – Мероприятия комплексной медицинской реабилитации больных дифференцированными формами рака ЩЖ после хирургического лечения

Мероприятие	Содержание мероприятия	
1	2	3
Диетотерапия	диета 15	обогащенная по содержанию кальция для больных с гипопаратиреозом, исключение богатых по содержанию йода продуктов за 2 недели до радиойодтерапии
	индивидуально	при сопутствующей соматической патологии
Режим	постельный или полупостельный	при осложнениях послеоперационного периода за счет соматической патологии
	свободный	для всех других больных
Психотерапия	индивидуальная	в случае диагностирования невротических расстройств
	групповая	поведенческо-когнитивная (нейромышечная релаксация, суггестивная терапия) для всех больных
Лечебная физкультура в щадяще-тренирующем режиме	дыхательная гимнастика	у всех больных с элементами обучения экономизации дыхания
	индивидуальные занятия	для больных с соматической патологией и ограничением жизнедеятельности до ФК2–4 или с послеоперационными осложнениями средней или тяжелой степени
	групповые занятия	физическая работоспособность в Гарвардском тесте $\leq 80\%$ – нагрузка А, 80–100% – нагрузка Б и $> 100\%$ – нагрузка В
	терренкур	на 10-й день для больных с нагрузками А при ЛФК до 1,5 км в день, с нагрузками Б – до 3 км в день, нагрузка с В – до 5 км в день в 2 приема
	бассейн	после заживления раны – больные групп ЛФК А и Б
Школа больного раком ЩЖ	занятие 1	ЩЖ: анатомо-физиологические сведения и ее роль в организме человека
	занятие 2	порядок наблюдения пациентов, перенесших операцию на ЩЖ
	занятие 3	лечебная физкультура после хирургического лечения заболеваний ЩЖ
	занятие 4	радиойоддиагностика и радиойодтерапия
	занятие 5	послеоперационный гипопаратиреоз (диагностика, лечение и наблюдение)
	занятие 6	заболевания ЩЖ и беременность, методы контрацепции
	занятие 7	остеопороз (этиопатогенез, клинические проявления, диагностика, профилактика и лечение)
	занятие 8	профилактика атеросклероза

1	2	3
Посещение ЛОР-кабинета	больные с дисфониями	масляные заливки, фоноатрические упражнения, ингаляции смесей, щелочные, масляные, травяные
Аппаратная физиотерапия	все больные	воздействие магнитным полем пульсирующей частотой 50 Гц на область послеоперационной раны
Фитотерапия	все больные	ограничение при сердечной недостаточности, коктейли кислородный и/или травяные сборы (пустырник, валериана, витаминные чаи)
Бальнеотерапия	все больные	на 10-12 день послеоперационного периода – общие или камерные ванны индифферентной температуры (пресные, хвойные, валериановые, морские, соляные, углекислые), циркулярный душ
Медикаментозная терапия	все больные	супрессивная терапия после радиойодтерапии и индивидуально при сердечно-сосудистой патологии
	все больные	антиоксиданты (комплекс витаминов А, Е, С)
	иммунокоррекция	пробиотики (лактобактерин/бифидумбактерин 6-10 дней) или тимомиметические препараты при уровнях Т-лимфоцитов на нижней границе референтной нормы: тимоген 10мг в/м № 5 или тималин 0,025% по 4,0 в/м № 5
	гипокальциемия	препараты кальция (кальция карбонат) и витамина D3 (холекальциферол)
	невропатия	препараты для купирования болевого синдрома, облегчения проведения нервных импульсов в межнейрональных синапсах
	антикоагулянты	для больных из групп кардиоваскулярного риска (преимущественно малые)
	β-блокаторы	при пульсе в покое ≥ 80 уд./мин
	церебростения	средства с нейрометаболическим и нейротрофическим действием, улучшающие доставку кислорода
	психастения	транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики по назначению психоневролога
	сопутствующая патология	гипотензивная терапия до целевых уровней АД, терапия обострения соматической патологии в соответствии с клиническими протоколами

(МР) больных тиреоидным раком дана в таблице 1.

Результаты исследования

Результаты исследования параметров иммунитета у больных дифференцированными формами рака ЩЖ представлены в таблице 2. Как видно из табличных данных, у больных тиреоидной карциномой исходно имело место статистически значимое по сравнению с контролем снижение среднего уровня Т-лимфоцитов, концентрации IgA и показателей фагоцитарной активности при возрастании содержания лизоцима, уровня интерферона-α, интерлейкинов-1, 2, 6 и фактора некроза опухоли-α.

В отдаленном послеоперационном периоде у больных дифференцированными формами рака ЩЖ на фоне приема супрессивных доз левотироксина натрия после хирургического лечения и также у пациентов,

подвергшихся терапии ^{131}I , не выявлено, отмеченных исходно различий в содержании в крови Т-лимфоцитов, концентрации IgA и лизоцима, фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, установлен статистически значимый больший средний уровень Т-активных лимфоцитов при более низком среднем содержании В-клеток. Концентрация цитокинов (интерферона-α, интерлейкинов-1, 2, 6 и фактора некроза опухоли-α) достоверно не изменялось.

Однако в группе пациентов, подвергшихся радиойодтерапии, статистически значимо ниже было среднее число Т-клеток и содержание ЦИК, чем среди пациентов, не получавших лучевую терапию. Также обнаружено, что у больных раком ЩЖ после лучевой терапии достоверно ниже было содержание ИЛ-6, чем в группах больных

Таблица 2 – Показатели иммунитета в контроле и больных дифференцированными формами рака ЩЖ исходно и в отдаленном послеоперационном периоде ($X \pm m$) *

Показатель	Контрольная группа, n = 55	Больные раком ЩЖ		
		исходно, n = 69	хирургическое и гормональное лечение, n = 791	хирургическое и гормональное лечение и радиойодтерапия, n = 441
		1	2	3
Т-лимфоциты, %	42,00 ± 1,31 27 – 69	36,91 ± 1,36 18 – 70 p _{1-2,3,4} < 0,01	44,11 ± 0,24 14 – 60	41,76 ± 0,36 18 – 70 p ₄₋₃ < 0,01
Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,89 ± 0,06 0,22 – 1,75	0,83 ± 0,05 0,28 – 1,89	0,92 ± 0,01 0,28 – 2,10 p ₃₋₂ < 0,01	0,84 ± 0,02 0,22 – 2,51 p ₄₋₃ < 0,01
ТФР-лимфоциты, %	30,67 ± 1,53 10 – 52	28,93 ± 1,35 6 – 57	30,74 ± 0,34 5 – 59	29,93 ± 0,38 4 – 60
ТФЧ-лимфоциты, %	10,85 ± 0,98 0 – 27	9,51 ± 0,54 0 – 26	11,35 ± 0,25 0 – 33	11,17 ± 0,27 0 – 32
Т-активные лимфоциты, %	22,63 ± 0,62 3 – 39	21,68 ± 1,41 1 – 51	24,40 ± 0,33 1 – 52 p ₃₋₁ < 0,01	24,08 ± 0,38 3 – 54 p ₄₋₁ < 0,01
В-лимфоциты, %	19,86 ± 4,02 5 – 33	18,80 ± 1,24 4 – 34	16,05 ± 0,18 5 – 37 p _{3-1,2} < 0,01	16,15 ± 0,20 4 – 35 p _{4-1,2} < 0,01
В-лимфоциты, кл./мл	0,35 ± 0,02 0,23 – 1,07	0,35 ± 0,02 0,21 – 1,12	0,35 ± 0,06 0,27 – 1,07	0,30 ± 0,06 0,16 – 0,83 P ₃₋₄ < 0,01
Иммуноглобулин А, г/л	1,95 ± 0,12 0,7 – 4,4	1,22 ± 0,09 0,6 – 3,8 p _{2-1,3,4} < 0,01	1,73 ± 0,03 0,2 – 5,6 p ₃₋₂ < 0,01	1,65 ± 0,03 0,3 – 6,9 p ₄₋₂ < 0,01
Иммуноглобулин М, г/л	1,28 ± 0,08 0,5 – 3,9	1,22 ± 0,11 0,5 – 3,8	1,18 ± 0,02 0,2 – 4	1,16 ± 0,02 0,2 – 6
Иммуноглобулин G, г/л	11,81 ± 0,40 5,2 – 18,1	12,43 ± 0,69 4,8 – 19,3	12,25 ± 0,13 2 – 22,9	11,84 ± 0,15 2 – 22,7
Лизоцим, г/л	6,83 ± 0,23 4,4 – 10,0	8,05 ± 0,28 4,6 – 12,0 p _{2-1,3,4} < 0,01	7,02 ± 0,07 1,5 – 11 p ₃₋₂ < 0,01	6,93 ± 0,09 2,1 – 11,4 p ₄₋₂ < 0,01
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	36,25 ± 3,10 4 – 73	24,73 ± 3,17 2 – 71 p _{2-1,3,4} < 0,01	35,30 ± 0,85 2 – 72 p ₃₋₂ < 0,01	37,65 ± 0,95 2 – 79 p ₄₋₂ < 0,01
Фагоцитарный индекс, усл. ед.	2,15 ± 0,11 1,4 – 8,8	1,50 ± 0,21 1,1 – 4,7 p _{2-1,3,4} < 0,01	1,83 ± 0,02 1 – 3,9 p ₃₋₂ < 0,05	1,92 ± 0,03 1 – 4,2 p ₄₋₂ < 0,05
ЦИК, усл. ед.	97,80 ± 5,36 17 – 206	95,22 ± 4,14 15 – 211	101,00 ± 1,78 5 – 405	93,98 ± 1,80 3 – 256 p ₄₋₁ < 0,001
Комплемент, ед.	202,85 ± 11,32 36 – 363	200,27 ± 3,74 11 – 229	201,37 ± 2,74 11 – 229	203,77 ± 3,03 22 – 219
Л-1, пкг/мл	6,41 ± 1,13 4 – 120 n = 10	85,37 ± 25,23 8 – 480 n = 21 p ₂₋₁ < 0,05	99,48 ± 16,81 6,2 – 580 n = 48 p ₃₋₁ < 0,01	82,50 ± 17,77 6,0 – 510 n = 29

	1	2	3	4
ИЛ-2, пкг/мл	1,22 ± 0,30 0 – 78 n = 40	17,71 ± 6,95 0 – 100 n = 18 p ₂₋₁ < 0,05	20,80 ± 7,10 0 – 182 n = 24 p ₃₋₁ < 0,05	18,80 ± 9,20 0 – 178 n = 11
ИЛ-6, пкг/мл	5,20 ± 1,50 2,2 – 180 n = 40	51,58 ± 22,55 3,6 – 350,5 n = 15 p ₂₋₁ < 0,05	50,27 ± 10,40 8 – 295 n = 24 p ₃₋₁ < 0,05	18,91 ± 1,83 6 – 222 n = 19 p _{4-1,2,3} < 0,05
ФНО-α, пкг/мл	7,80 ± 0,4 1,1 – 18 n = 40	19,79 ± 1,78 1,4 – 43,7 n = 26 p ₂₋₁ < 0,05	21,68 ± 1,14 4 – 44,3 n = 46 p ₃₋₁ < 0,01	15,66 ± 2,22 3 – 41 n = 29 p ₄₋₁ < 0,05
ИФН-α, Е/мл	4,80 ± 0,60 2 – 24 n = 40	12,20 ± 2,60 2 – 32 n = 29 p ₂₋₁ < 0,05	14,00 ± 1,50 2 – 64 n = 49 p ₃₋₁ < 0,05	9,07 ± 2,90 2 – 46 n = 29 p ₄₋₁ < 0,05

Примечание – * В исследование не включали больных в состоянии гипотиреоза.

получавших только гормональную терапию после хирургического лечения. Помимо этого установлено, что концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови также зависела от варианта хирургического лечения и была статистически значимо ниже у больных после тотальной тиреоидэктомии, чем у пациентов после органосохраняющих операций: 35,5 ± 9,6 пкг/мл против 59,2 ± 13,6 пкг/мл (t = 4,2, p = 0,007). Других изменений в содержании цитокинов в ходе специального лечения не было установлено.

Следует указать, что иммунофенотипирование с помощью моноклональных антител подтвердило результаты иммунологического тестирования, полученные с применением методик массового обследования. Также выявлено, что у больных раком ЩЖ, подвергавшихся лечению ¹³¹I, статистически значимо ниже было содержание в периферической крови CD4+клеток (0,54 ± 0,07 × 10⁹/л против 0,72 ± 0,03 × 10⁹/л, t = 2,3, p = 0,03).

У больных тиреоидным раком в случаях достижения концентрации ТТГ ≤ 0,3 мМЕ/л в ходе супрессивной терапии по сравнению с эутиреоидными пациентами значения фагоцитарного показателя были наибольшими: 39 ± 0,9% против 35 ± 1,0%, p < 0,01. При развитии гипоти-

реоза определяли наименьшую фагоцитарную активность нейтрофилов равную, в среднем 32 ± 2,5% (N = 10,7, p = 0,005).

Также выявили слабую, но статистически значимую зависимость между концентрацией ТТГ и содержанием CD3+клеток (R_s = -0,21, Z = -2,2, p = 0,03), а также CD25+клеток (R_s = -0,27, Z = -2,5, p = 0,01). Так, число CD3+ и CD25+клеток в периферической крови у пациентов с супрессией ТТГ составило соответственно 1,38 ± 0,07 × 10⁹/л и 0,12 ± 0,02 × 10⁹/л против 1,11 ± 0,08 × 10⁹/л и 0,08 ± 0,01 × 10⁹/л у лиц в эутиреозе. Определили более высокое содержание рецепторов к ИЛ-2 на CD25+клетках. Так, у больных тиреоидным раком в отдаленном послеоперационном периоде уровень рецепторов к ИЛ-2 был статистически значимо выше, чем до начала специальной терапии: 1578,39 ± 107,61 против 1213,12 ± 97,91 нг/мл (t = 2,1, df = 86, p = 0,04). Это предполагало, что супрессивная терапия левотироксином натрия способствовала дифференцированию и активации лимфоцитов. Других различий в показателях состояния иммунной системы в зависимости от состояния гипотиреоидной системы не выявили.

Таблица 3 – Показатели иммунитета больных дифференцированными формами рака ЩЖ в отдаленном послеоперационном периоде ($X \pm m$) в зависимости категории pN

Показатель	Категория pN классификации TNM			Значимость различий, Н
	pN0, n = 540	pN1a, n = 420	pN1b, n = 363	
Иммуноглобулин А, г/л	1,81 ± 0,04 0,2 – 6,4	1,64 ± 0,04 0,2 – 6,9	1,58 ± 0,04 0,2 – 4,9	Н = 17,7, р = 0,001
ЦИК, усл. ед.	99,44 ± 2,17 17 – 405	97,30 ± 2,63 3 – 368	92,70 ± 2,37 5 – 246	Н = 5,9, р = 0,049
ИЛ-1, пкг/мл	42,7 ± 19,9 n = 19	82,6 ± 50,3 n = 33	149,0 ± 36,4 n = 22	Н = 8,2, р = 0,03

Однако, несмотря на положительную динамику иммунологических параметров в ходе специального лечения, в отдаленном послеоперационном периоде было установлена ассоциация между распространенностью роста первичной опухоли и концентрацией Ig А, ЦИК и ИЛ-1 ($F = 2,2$, $p = 0,007$). Так, наименьшее содержание Ig А и ЦИК при наибольшем уровне ИЛ-1 определяли при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы (pN1b) (таблица 3).

Кроме того, у больных со II стадией заболевания в возрасте до 45 лет несколько ниже было содержание в периферической крови CD19+клеток ($0,15 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ против $0,21 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с I стадией ($t = 1,9$, $df = 43$, $p = 0,06$), а также CD22+лимфоцитов ($0,11 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ против $0,16 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с I-ой стадией ($t = 2,0$, $df = 30$, $p = 0,05$) и CD16+клеток ($0,25 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ против $0,30 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с I стадией, $t = 1,8$, $df = 93$, $p = 0,08$).

Следует также отметить, что в крови детей и подростков, которым при последующем наблюдении длительностью $58 \pm 0,8$ месяца потребовалось проведение повторных курсов абляции ^{131}I изначально статистически значимо выше была концентрация ИЛ-1: $128,6 \pm 43,3$ пкг/мл против $67,7 \pm 24,7$ пкг/мл у 16 детей с однократным введением радиофармпрепарата ($t = 3,3$, $p = 0,01$). В ходе корреляционного анализа рассчитана прямая зависимость между уровнем ТГ и содержанием ИЛ-1 в сыворотке крови в группе больных с повторными курсами лучевой терапии ($R_s = 0,50$, $p = 0,01$).

Помимо этого у детей в возрасте до 12 лет и у больных 60 лет и старше на момент первичного хирургического лечения установили статистически более значимую большую частоту случаев экстракапсулярного и многофокусного роста первичной опухоли с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов I-V уровня в $69,5 \pm 0,4\%$ и $47,1 \pm 1,0\%$ случаев соответственно. В остальных возрастных группах наиболее часто диагностировали первичную опухоль размером до 4 см в наибольшем измерении (pT1 и pT2) с признаками метастатического поражения регионарных лимфатических узлов ($49,8 \pm 0,2\%$ наблюдений).

Анализ различий по полу обнаружил, что частота регионарного метастазирования была статистически более значима выше у мужчин: 288 (61,3%) из 470 против 662 (48,7%) из 1359 женщин ($\chi^2 = 6,5$, $p = 0,01$). Отдаленные метастазы диагностированы у 26 (5,5%) мужчин и у 43 (3,2%) женщин ($\chi^2 = 4,4$, $p = 0,04$).

В иммунологическом статусе у мужчин статически менее значимы были средние уровни Т-клеток, Т-активных лимфоцитов, концентрации IgA и М, ЦИК и ИЛ-6 (таблица 4). Проведение иммунофенотипирования подтвердило различия в содержании Т-клеток: уровень CD3+клеток был статически более значимы у женщин. В то же время у мужчин определили статистически более значимое высокое среднее содержание CD71+клеток и ИЛ-1.

Вместе с тем анализ показателей иммунитета у больных дифференцированным раком ЩЖ в отдаленном периоде комплекс-

ной медицинской реабилитации выявил статистически значимый рост относительного и абсолютного содержания Т-клеток и уровня ТФР-лимфоцитов в периферической крови (таблица 5). Также определение субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител спустя 11,5 ± 0,24 месяца после курса МР выявило статистически значимый рост содержания CD3+лимфоцитов с 63,35 [62; 72]% до 66,18 [63; 72]% ($W = 2,5$, $p = 0,02$). В случае назначения тимомиметиков (тимоген, тималин) установлено достоверное возрастание числа Т-клеток с 0,75 [0,55; 0,94] × 10⁹/л до 0,98 [0,77; 1,07] × 10⁹/л ($\chi^2 = 5,0$, $p = 0,02$).

Среди пациентов, находившихся в состоянии ремиссии заболевания, при динамическом определении содержания тиреоглобулина (ТГ) в ходе супрессивной терапии и

Таблица 4 – Показатели иммунитета ($M \pm m$) у мужчин и женщин, больных дифференцированными формами рака ЩЖ в отдаленном послеоперационном периоде

Показатель	Мужчины	Женщины	Достоверность различий
Т-лимфоциты, %	42,15 ± 0,39 n = 326	44,75 ± 0,26 n = 906	t = 5,6, p = 0,02
CD3+лимфоциты, %	60,92 ± 1,46 n = 30	65,10 ± 0,91 n = 90	t = 3,9, p = 0,003
CD71+лимфоциты, %	5,66 ± 0,79 n = 25	3,91 ± 0,4 n = 43	t = 3,4, p = 0,01
Т-активные лимфоциты, %	20,71 ± 0,38 n = 590	24,14 ± 0,27 n = 1308	t = 7,2, p < 0,00001
Иммуноглобулин А, г/л	1,57 ± 0,02 n = 326	1,69 ± 0,02 n = 906	t = 3,5, p = 0,005
Иммуноглобулин М, г/л	1,02 ± 0,04 n = 326	1,27 ± 0,02 n = 906	t = 11,1, p < 0,00001
ЦИК, усл. ед.	86,29 ± 2,04 n = 326	101,70 ± 1,44 n = 906	t = 4,2, p = 0,045
ИЛ-6, пкг/мл	37,55 ± 13,15 n = 25	73,19 ± 13,23 n = 50	t = 4,6, p = 0,003
ИЛ-1, пкг/мл	127,21 ± 25,42 n = 25	75,05 ± 15,93 n = 49	t = 4,6, p = 0,003

комплексной МР установили статистически значимое снижение его уровня в сыворотке крови на -0,3 [-1,4; 0,25] нг/мл ($\chi^2 = 10$, $p < 0,01$). В случаях экстра tireоидного роста первичной опухоли (рТ4) концентрация ТГ достоверно на изменялась и медиана динамики уровня гликопротеида была равна +0,1 [-0,3; 3,96] нг/мл. В то же время выявили, что у больных тиреоидным раком с экстра tireоидным ростом опухоли в случае назначения им

Таблица 5 – Динамика параметров клеточного и гуморального иммунитета больных дифференцированным раком ЩЖ

Параметр		Кратность измерений после медицинской реабилитации				
		исходное	1-е	2-е	3-е	4-е
Т-клетки, %	X ± S _x	41,92 ± 0,42 n = 542	44,37 ± 0,41 n = 542	44,47 ± 0,56 n = 278	44,17 ± 0,42 n = 175	44,29 ± 2,12 n = 42
	Me	41,50 [35,0; 48,0]	44,0 [36,0; 51,0]	44,0 [38,0; 51,0]	44,0 [37,0; 51,0]	45,0 [35,0; 51,5]
$\chi^2 = 10,39$, $p = 0,015$						
Т-клетки, абс./10 ⁹ л	X ± S _x	0,82 ± 0,02 n = 393	0,91 ± 0,02 n = 393	0,86 ± 0,02 n = 174	0,85 ± 0,04 n = 90	0,98 ± 0,09 n = 35
	Me	0,77 [0,58; 0,99]	0,87 [0,67; 1,09]	0,81 [0,59; 1,08]	0,81 [0,55; 1,08]	0,92 [0,73; 1,35]
$\chi^2 = 7,87$, $p = 0,049$						
ТФР-клетки, %	X ± S _x	25,84 ± 0,43 n = 514	31,15 ± 0,42 n = 514	33,09 ± 1,90 n = 275	32,26 ± 0,76 n = 170	34,00 ± 2,03 n = 35
	Me	29,00 [21,0; 36,0]	32,00 [25,0; 38,0]	31,00 [24,0; 38,0]	32,5 [24,0; 39,0]	34,50 [25,0; 42,0]
$\chi^2 = 13,79$, $p = 0,003$						

иммуномодуляторов, обладающих тимомиметическими свойствами (тимоген, тималин), содержание ТГ статистически значимо снижалось с медианой равной -0,2 [-4,5; 0,05] нг/мл ($U = 3912$, $Z = 2,4$, $p = 0,02$). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между изменением уровня ТГ в сыворотке крови в зависимости от применения иммунокорректоров с тимомиметическими свойствами (код 2) оказался равным -0,86 ($Z = -2,3$, $p = 0,02$).

Назначение больным дифференцированными формами рака ЩЖ пробиотиков (биофлор, лактобактерин, бифидумбактерин и др.), не оказывало влияния на динамику иммунологических показателей. Отмечено, что их прием сопровождался статистически значимым снижением концентрации лизоцима с 7,4 [4,00; 10,50] г/л до 5,7 [3,00; 11,40] г/л ($\chi^2 = 5,0$, $n = 255$, $p = 0,02$), что соответствовало значениям в контроле ($Me = 5,7$ [4,8; 9,20] г/л) и предполагало улучшение бактериолиза.

В группе больных с клиническими признаками прогрессии заболевания (рецидив, метастазирование) установили при множественном сравнении статистически значимый рост концентрации ТГ ($\chi^2 = 9,3$, $p < 0,01$). Медиана роста уровня ТГ у этих пациентов составила +2,2 [0; 1,32] нг/мл. Вместе с тем в группе больных с признаками возврата (заболевания по сравнению с пациентами без таковых установлены статистически значимо более низкие средние уровни ТФР-лимфоцитов ($31,02 \pm 1,04\%$ против $28,34 \pm 1,42\%$, $p < 0,05$) и ЦИК ($118,02 \pm 4,57$ усл. ед. против $84,50 \pm 7,13$ усл. ед.). Наименьшие значения содержания Т-клеток ($26,07 \pm 0,44\%$), а также наименьшие средние уровни Т-активных лимфоцитов ($19,08 \pm 0,98\%$ против $23,23 \pm 0,27\%$) и IgM ($0,84 \pm 0,09$ г/л против $1,19 \pm 0,02$ г/л) в периферической крови в сочетании со статистически значимо более высокими средними концентрациями IgG ($14,17 \pm 0,98$ г/л против $11,91 \pm 0,09$ г/л) и лизоцима ($8,22 \pm 0,29$ г/л против $7,09 \pm 0,07$ г/л) определяли в группе пациентов, впоследствии умерших.

Следует отметить, что опухолевая прогрессия дифференцированных форм рака ЩЖ сопровождается ростом уровня ТГ в периферической крови. В ремиссии заболевания существовала слабая, но статистически значимая зависимость между концентрацией ТГ и уровнем Т-клеток в периферической крови ($R_s = -0,19$, $p = 0,03$). В группе больных с прогрессированием заболевания установлена обратная зависимость между уровнем в сыворотке крови ТГ и содержанием ТФР-лимфоцитов ($R_s = -0,42$, $p = 0,01$). В то же время достижение супрессии ТГ также сопровождалось появлением зависимости между концентрацией ТГ в крови и уровнем ТФР-лимфоцитов ($R_s = 0,15$, $p = 0,002$). Это указывало на влияние Т-клеточного иммунологического контроля на течение дифференцированных форм рака ЩЖ в отдаленном послеоперационном периоде. Гормональная супрессивная терапия способствует поддержанию Т-клеточного иммунитета путем сохранения активности сенсibilизированных лимфоцитов в присутствии низких концентраций антигена опухолевых клеток. Botella-Carretero и соавт. [12] выявили рост активности клеточно-индуцированных процессов под действием супрессивной гормональной терапии левотироксином натрия.

Таким образом, установлено, что при индукции дифференцированных форм рака ЩЖ имеет место снижение уровня Т-лимфоцитов, концентрации IgA и показателей фагоцитарной активности при возрастании содержания лизоцима и цитокинов. Кроме того, в отдаленном послеоперационном периоде ряд иммунологических параметров (IgA, ЦИК, ИЛ-1) сохраняет свою ассоциацию с категорией pN первичной опухоли, а также величины Т-клеточного иммунитета у лиц, прооперированных в возрасте до 12 лет, и мужчин, демонстрирует половозрастные особенности и негативно коррелирует с содержанием с крови ТГ, сопровождаясь достоверно большей частотой метастазирования и рецидива заболевания. Супрессивная терапия левотироксином натрия способствует поддержанию

Т-клеточного иммунитета путем сохранения активности сенсibilизированных лимфоцитов в присутствии низких концентраций антигена опухолевых клеток и при высоком уровне цитокинов. Дополнительный эффект на рост величин Т-клеточного иммунитета обуславливает комплексная МР; эффект особенно усиливается при назначении иммунокорректоров с тимомиметическими свойствами. Полученные данные показывают роль Т-клеточного иммунологического контроля в течении дифференцированных форм рака ЩЖ в отдаленном послеоперационном периоде.

Библиографический список

1. Новик, А.А. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза: учеб. пособие / А.А. Новик. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 224 с.
2. Молоствов, Г.С. Иммунный статус детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом, аденомой и раком щитовидной железы, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.03 / Г.С. Молоствов, Белорус. гос. ин-т усоверш. врачей. – Минск, 1998. – 18 с.
3. Воронцова, Т.В. Состояние иммунной системы у детей и подростков с различными заболеваниями щитовидной железы / Т.В. Воронцова // Экологическая антропология: ежегодник. – Минск, 2002. – С. 199-202.;
4. Оценка иммунологической реактивности больных с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / С.П. Казаков [и др.] // материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25–28 мая 2004 г. / Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 27-28.;
5. Состояние иммунной системы детей, больных раком щитовидной железы, получающих гормональное лечение и радиойодтерапию / Т.В. Воронцова [и др.] // Иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2001. – № 2. – С. 38-46.
6. Interleukin-1beta can mediated growth arrest and differentiation via the leukemia inhibitory factor/JAK/STAT pathway in medullary thyroid carcinoma cells / J.L. Park [et al.] // Cytokine. – 2005. – Vol. 29, № 3. – P. 125–134.
7. Production of cytokines by thyroid carcinoma cell lines / Y. Yosida [et al.] // J. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 55, № 2. – P. 104-110.
8. Новиков, Д.К. Клеточные методы иммунодиагностики / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. – Минск: Беларусь, 1979. – 222 с.
9. Новиков, Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии / Д.К. Новиков. – Минск: Беларусь, 1987. – 223 с.
10. CD8 T-cell immune phenotype of successful aging / H.C. Hsu [et al.] // Mech. Ageing Dev. – 2006. – Vol. 127, № 3. – P. 231-239.
11. Grossmann, A. Reduction proliferation in T lymphocytes in aged humans is predominantly in the CD8+ subset, and is unrelated to defects in transmembrane signaling with are predominantly in the CD4+subset / A. Grossmann, J.A. Ledbetter, P.S. Rabinovitch // Exp. Cell Res. – 1989. – Vol. 180, № 2. – P. 367-382.
12. Papillary thyroid carcinomas from young adults and children contain a mixture of lymphocytes / J. Modi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 9. – P. 4418-4425.
13. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal / J.L. Botella-Carretero [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 153, № 2. – P. 223-230.