

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЗОБА В СОЧЕТАНИИ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ ПРИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗЕ

Г.М. Панюшкина<sup>1</sup>, Э.В. Минаков<sup>2</sup>, Т.Н. Петрова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1» (главный врач — д. м. н., профессор В.Н. Эктов);

<sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии с курсом ревматологии (заведующий — д. м. н., профессор Э.В. Минаков) ГОУ «ВПО МЗ РФ ВГМА им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

В статье представлены результаты обследования 54 женщин с зобом в сочетании с субклиническим гипотиреозом. Показано, что после полной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных эффективность препаратов йода в плане уменьшения размеров зоба возрастает до 90%.

**Ключевые слова:** зоб, субклинический гипотиреоз, инфекция *Helicobacter pylori*.

### Efficacy of the Therapy of Goiter with Subclinical Hypothyroidism Associated with *Helicobacter pylori* infection

G.M. Panyushkina<sup>1</sup>, E.V. Minacov<sup>2</sup>, T.N. Petrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Voroneg Regional Clinical Hospital, Russia

<sup>2</sup> Voroneg Medical Academy, Russia

Article presented results of the treatment (150 mcg/day KI) of goitre with subclinical hypothyroidism associated with *Helicobacter pylori* infection in 54 women. In conclusion total eradication of *Helicobacter pylori* could increase efficacy of goitre treatment up to 90%.

**Key words:** goitre, subclinical hypothyroidism, *Helicobacter pylori* infection.

#### Введение

Спектр йододефицитных заболеваний весьма широк, при этом наиболее тяжелые из них развиваются в молодом репродуктивном возрасте. Определенный клинический интерес представляет собой частое сочетание патологии щитовидной железы (ЩЖ) с рядом гастроудоденальных заболеваний, ассоциированных с хеликобактериозом. До настоящего времени нет единого мнения о взаимосвязи этих изменений, а результаты научных работ, посвященных этому вопросу, весьма противоречивы и неоднозначны. Высказываются предположения о том, что нарушение функциональной активности слизистой оболочки ЖКТ может нарушать поступление экзогенного йода в системный кровоток — бактерии подавляют или блокируют ферментные системы, которые обеспечивают транспорт йода в ЩЖ, снижая его биодоступность.

**Целью исследования.** Оценка эффективности лечения коллоидного пролиферирующего зоба, ассоциированного с хеликобактериозом препаратами йода.

#### Материал и методы

В основу исследования положены результаты обследования 48 женщин фертильного возраста с явлениями дисменореи, не имеющих анамнестических и клинических данных о гинекологических заболеваниях. Выборка состояла из жителей г. Воронежа и Воронежской области, обратившихся для обследования и лечения в отделение эндокринологии ГУЗ ВОКБ № 1 в период с 2005 по 2008 гг. по поводу зоба и субклинического гипотиреоза.

**Критерии включения** в исследование: возраст 18–30 лет; увеличение объема ЩЖ; изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне св. Т4 (субклинический гипотиреоз); отсутствие приема препаратов тиреоидных гормонов; наличие нелеченного хеликобактериоза в анамнезе; период времени от момента менархе не менее 3 лет; нерегулярные менструации в течение 6 и более месяцев. **Критерии исключения:** наличие системного аутоиммунного процесса; вакцинация в течение 6 мес, предшествующая исследованию; прием иммуномодулирующих препаратов; осложненное течение язвы желудка и ДПК (продол-

жающееся кровотечение, перфорация); прием нестероидных противовоспалительных препаратов (за месяц до исследования); лечение антибиотиками и висмутсодержащими препаратами в настоящее время и в течение предшествующих 4 нед (то же самое касается ингибиторов протонной помпы, блокаторов  $H_2$ -рецепторов и антацидов); наличие тяжелых сопутствующих гинекологических заболеваний.

Оценку состояния проводили до лечения, через 3 и 6 мес от начала терапии.

**Клиническая характеристика больных.** Давность заболевания у 30% обследованных составляла до 2 лет, у 25,2% — до 3, у остальных — свыше 3 лет. Менархе у большинства обследованных женщин (70%) началась в возрасте от 11 до 15 лет (средний возраст —  $12,1 \pm 1,3$  года). Продолжительность нарушений менструального цикла — от 6 мес до 5 лет. У обследованных больных встречались все формы нарушения менструального цикла как изолированные, так и сочетанные в различных вариантах. Нарушение менструальной функции в виде альгодисменореи встречалось у 24 обратившихся за помощью пациенток, гиперменорея — у 15 девушек, рецидивирующие пубертатные маточные кровотечения диагностированы у 3 больных, у 2 пациенток после периода олигоменореи наступила вторичная аменорея.

Согласно дизайну исследования, до назначения терапии всем пациенткам проведены общий и гинекологический осмотр, общее клиническое обследование, УЗИ органов малого таза. На 5–7-й день спонтанной менструации или на фоне ее задержки у больных с дисменореей определяли уровень ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона и эстрадиола.

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводили на сканере “Сономед-400” (Россия) датчиком с частотой 7,5–10 МГц. При узловом зобе проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ.

Определение ТТГ (референтный интервал — 0,4–4,05 мЕд/л), свободные фракции тироксина и трийодтиронина — св. Т4 (референтный интервал — 9,14–23,8 пмоль/л), св. Т3 (референтный интервал — 2,22–5,35 пмоль/л) и содержания антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО (референтный интервал 0–12 мМЕ/л)) в сыворотке крови проводили на иммунохимическом анализаторе AxSYM (Abbott Diagnostic Division, USA).

Всем пациентам до начала исследования выполнили эзофагогастродуоденоскопию с биопсией тела и антрального отдела желудка для диагностики *H. pylori*. Препараты окрашивались гематоксилин-эозином модифицированным методом по Романовскому — Гимзе. Хронический гастрит диагностировался гистологически по наличию воспалительных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки.

Активность воспалительного процесса слизистой оболочки подразделялась в зависимости от плотности нейтрофильных гранулоцитов в собственной пластинке и в межэпителиальных пространствах на IV ст.: отсутствие, слабая, средняя, тяжелая. В ряде случаев для диагностики *HP*-инфекции использовали неинвазивный метод — дыхательный тест.

Статистический анализ проводился с использованием программы пакетов STATISTICA 6.0 (StatSoft, 2001). Сравнение групп по количественным параметрам проводилось с использованием критерия Крускала — Уоллиса (H) для множественных сравнений и критерия Манна — Уитни (T) для сравнения 2 групп. Сравнение 2 групп по качественным признакам проводилось с использованием  $\chi^2$ . критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Медикаментозное воздействие.** После завершения первичного обследования и получения согласия больного все пациенты с целью лечения зоба получали минерально-витаминный комплекс, содержащий 150 мкг калия йодида. Эффективность терапии контролировали при помощи УЗИ; кроме того, выполнялась оценка функции ЩЖ. Параллельно проводилась антихеликобактерная терапия первой линии: амоксициллином 1000 мг 2 р/день, кларитромицином 500 мг 2 р/день и омепразолом 20 мг 2 р/день. После окончания 7-дневного курса эрадикационной терапии лечение продолжалось одним антисекреторным препаратом, входящим в комбинацию в однократной суточной дозе в течение 7 нед при активном воспалительном процессе в слизистой желудка и в течение 5 нед — при умеренно и слабовыраженном воспалении. В случае неполной эрадикации *HP*-инфекции пациентам назначался повторный курс антихеликобактерной терапии.

**Оценка эффективности проводилась на основании:** данных клинической картины в динамике лечения; эзофагогастродуоденоскопии — локализация и выраженность эрозивно-язвенных и воспалительных изменений в слизистой оболочке (СО) пищевода, желудка и ДПК; биопсии СО желудка и результаты гистологического исследования и быстрого уреазного теста; оценки морфо-функционального состояния ЩЖ по результатам УЗИ.

## Результаты и их обсуждение

Всех пациентов (38 больных, представляющих основную группу) разделили на 2 группы: 20 пациенткам 1-й группы дополнительно к терапии йодидом калия добавили комбинацию 3 антибактериальных препаратов с целью эрадикации *HP*-инфекции; пациентки 2-й группы (18 женщин) получали терапию только калием йодида. Контрольную группу соста-

Таблица 1. Исходная функция ЩЖ в исследуемых группах

Параметры	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 18)	Контрольная группа (n = 16)
ТТГ в крови, мкМЕ/мл	7,26 ± 0,04	7,13 ± 0,02	7,22 ± 0,06
Св. Т4, нмоль/л	14,46 ± 1,83	13,88 ± 1,97	12,12 ± 1,88
Св. Т3, нмоль/л	2,20 ± 1,50	2,13 ± 1,33	2,24 ± 1,17
Анти-ТПО, мЕд/л	4,35 ± 1,35	4,68 ± 1,15	2,08 ± 1,05

Примечание: Сравнение двух групп по исходному уровню ТТГ  $p > 0,05$ .

Таблица 2. Результаты ультразвукового исследования ЩЖ

Параметры	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 18)	Контрольная группа (n = 16)
Объем (Ме), мл	22,91	22,78	22,67
Снижение эхогенности, n (%)	19 (95)	13 (72,2)	8 (50)
Неоднородность структуры, n (%)	8 (40)	8 (44,4)	6 (37,5)

Таблица 3. Результаты эрадикационной антихеликобактерной терапии у пациентов 1-й группы

Методы и показатели	До лечения % (абс.)	После лечения, % (абс.)
Быстрый уреазный тест в пилорическом отделе		
Слабая реакция (более 3 ч)	20 (4)	5* (1)
Умеренная (от 1 до 3 ч)	30 (6)	5* (1)
Выраженная (менее 1 ч)	50 (10)	0
Гистологическое исследование		
Тело желудка	100 (20)	10* (2)
– слабое обсеменение	55 (11)	5* (1)
– умеренное	30 (6)	5* (1)
– выраженное	15 (4)*	0
Пилорический отдел	95 (19)	15 (3)
– слабое обсеменение	23,08 (6)	7,7 (2)
– умеренное	34,6 (9)	0
– выраженное	42,3 (11)	3,8 (1)*

Примечание: \* – статистически значимые различия

вили 16 пациенток в возрасте от 18 до 28 лет с коллоидным пролиферирующим зобом без хеликобактериоза и с нормальным менструальным циклом.

При сравнительной оценке исследуемых групп по большинству признаков нами не было выявлено различий в исходных характеристиках пациентов, что позволяет сделать вывод об однородности обеих групп. У всех обследуемых было отмечено изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне св. Т4. Исходные данные пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

Первоначально объем ЩЖ у всех пациенток превышал норму. Сравнительный анализ исходных параметров УЗИ двух групп представлена в табл. 2.

Верификацию цитологического диагноза узлового коллоидного зоба определяли по соотношению

выявляемых на цитограмме компонентов. Если преобладал коллоид, диагностировали коллоидный зоб, если тиреоциты – пролиферирующий коллоидный зоб.

Согласно результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования биоптатов (окраска по методу Романовского – Гимзе) у всех больных до лечения обнаруживали *НР*, при этом в теле желудка определялись все степени обсемененности, а в пилорическом отделе преобладала выраженная обсемененность. После курса антихеликобактерной терапии *НР* обнаруживалась уреазным тестом у 2 больных в пилорическом отделе желудка (10%); при гистологическом исследовании *НР* была обнаружена у 4 пациентов (10 %) после лечения (в пилорическом отделе – у 3, в теле желудка – у 2) (табл. 3).

Сопоставление эффективности лечения коллоидного пролиферирующего зоба у пациентов с хеликобактериозом калием йодида и комбинацией с одной из схем антихеликобактерной терапии с йодом, а также влияние такой терапии на морфофункциональное состояние ЩЖ позволило установить значительные различия между сравниваемыми группами.

При повторном обследовании через 3 мес ни в одной группе на фоне различных вариантов лечения не было выявлено дальнейшего увеличения зоба. Однако у пациенток первой группы средний объем ЩЖ значительно уменьшился на 20,5% – с  $22,91 \pm 7,05$  до  $18,24 \pm 5,28$  мл ( $p < 0,001$ ), тогда как у 89% пациенток 2-й группы объем ЩЖ оставался без существенной динамики.

Уровень ТТГ у пациенток, получавших комплексную терапию, снизился с 7,06 до 4,86 мкМЕ/мл ( $p < 0,01$ ), но по-прежнему несколько превышал норму. У большинства больных 2-й группы этот показатель существенно не менялся, и только у 3 пациенток он увеличился. Уровень АТ-ТПО на фоне лечения у пациентов обеих групп оставался без динамики и не превышал нормальных значений.

Интересные результаты были получены при сравнении показателей функции ЩЖ через 6 мес от начала терапии. У 86% пациентов 1-й группы и у 91% контрольной группы объем ЩЖ соответствовал норме, а у 14% пациентов 1-й группы и у 9% пациентов контрольной группы, объем ЩЖ уменьшился на две трети. При этом средний уровень ТТГ уже не превышал норму. У пациентов 2-й группы объем ЩЖ имел незначительную динамику к снижению и был статистически значимо большим по сравнению с группой контроля. Уровень ТТГ у данной категории больных за время наблюдения существенно не менялся. И только у 5 женщин этой группы было

отмечено увеличение уровня ТТГ с переходом субклинического гипотиреоза в манифестный, что потребовало коррекции проводимой терапии с назначением тиреоидных гормонов.

## Выводы

1. Наличие хеликобактериоза снижает эффективность лечения больных коллоидным пролиферирующим зобом препаратами йода.

2. Проведение эрадикационной антихеликобактерной терапии способствует повышению эффективности лечения зоба препаратами йода.

## Список литературы

1. *Вольф А.С., Миттаг Ю.Э.* Атлас детской и подростковой гинекологии / Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. С. 136–156.
2. *Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др.* Йоддефицитные заболевания России. М., 2002.
3. *Голикова Т.П. и др.* Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. М.: Academia, 1997.
4. *Кузнецова М.Н.* Патология репродуктивной системы в период ее становления: Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: Мед. инф. аг-во 1997. С. 214–343.
5. *Мещерякова В.В. и др.* / Сб. тез. “Новые горизонты гинекологической эндокринологии”. 2002. 49 с.
6. *Мурашко Л.Е., Мельниченко Г.А., Клименченко Н.И. и др.* Щитовидная железа и беременность // Пробл. беремен. 2000. № 1 С. 12–18.
7. *Шилин Д.Е.* Профилактика дефицита йода у беременной, плода, новорожденного // Гинекология. 2000. № 2. С. 173–176.
8. *Подольский В.В.* Репродуктивное здоровье – важнейшая проблема современности // Здоровье женщины. 2003. № 1. С. 100–103.
9. *Серова О.Ф., Завороженцева И.В., Липовенко Л.Н. и др.* Роль плацентарных белков в поддержании успешной беременности // Вопр. гинекол., акушер. и перинат. патол. 2003.