

© Коллектив авторов, 2003

Г.Н. Розанова<sup>1)</sup>, Д.А. Воеводин<sup>2)</sup>, М.В. Кушнарeva<sup>3)</sup>

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОБИОТИКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1)</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, <sup>2)</sup> Российский Государственный медицинский университет,

<sup>3)</sup> Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ, Москва

В настоящее время рост заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) связывают с увеличением площади регионов, эндемичных по недостатку микро- и макроэлементов, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов. В этой связи большое внимание отводится йодной недостаточности. Однако проведенные обследования в ряде регионов нашей страны [1, 2] и за рубежом [3] выявили противоречия в диагностике зоба. Различные нормативные размеры ЩЖ не выявляют патологию в явных эндемичных регионах или диагностируют ее в йодобеспеченных регионах, что приводит к выводу о наличии других факторов, обладающих зобогенностью. Так, при комплексном анализе экологической обстановки Краснодарского края выявлено, что пик заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом приходился на период, когда отмечался пик заболеваемости инфекционно-воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта [4]. Другие авторы акцентируют внимание на взаимосвязь наличия тиреомегалии и патологии ЛОР-органов [5].

Большинство биологически активных веществ, участвующих в процессах обмена, поступают в организм через желудочно-кишечный тракт, адекватное функционирование которого обеспечивается нормальным микробиоценозом. При изменении микробиологических ассоциаций происходит нарушение процессов всасывания, дисбактериоз кишечника может явиться причиной токсико-дисметаболических воздействий на организм носителя, приводящих к формированию патологических процессов [6]. Нарушения всасывания уменьшают процессы утилизации микро- и макроэлементов при нормальном их потреблении [7—9], и даже назначение йодсодержащих препаратов полностью не корригирует эти состояния [10, 11]. Недостаток йода может быть причиной узловых тиреоидных заболеваний [12, 13] с дальнейшим озлокачиванием узлов [14], недостаток селена влияет на синтез тиреоидных гормонов [15, 16]. В этой связи очень важным является уточнение возможных причин, приводящих к развитию и влияющих на течение заболеваний ЩЖ. В настоящей работе предпринята попытка выявить возможную негативную роль патологического кишечного микробиоценоза в развитии поражения ЩЖ, на ограниченном числе пациентов про-

ведена предварительная оценка перспективности коррегирующей дисбактериоз терапии в комплексном лечении заболеваний ЩЖ.

Под наблюдением находилось 10 детей — 8 больных в возрасте от 5 до 10 лет с диффузным, один больной 15 лет с узловым и один больной в возрасте 19 лет с диффузно-узловым увеличением ЩЖ.

Состояние ЩЖ оценивали при осмотре и пальпации в соответствии с классификацией О.В. Николаева [17], ультразвуковым методом на аппарате Aloka с использованием датчика 7,5 МГц, цитологическим исследованием пунктата ЩЖ, исследованием гормонального статуса иммуноферментным методом (общий тироксин —  $T_4$ , трийодтиронин —  $T_3$ , тиреотропин — ТТГ). Изучение микрофлоры кишечника проводили путем микробиологического посева фекалий по методу Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.А. Вильшанской [18], дополнительно исследовали содержание стафилококков, клостридий и лактобактерий согласно методическим рекомендациям А.З. Смолянской и О.П. Марко [19].

Динамическое наблюдение за состоянием больных осуществляли с частотой 1 раз в 6 месяцев с включением клинического осмотра, анализа кала на дисбактериоз, биохимического анализа крови, исследования иммунного статуса по CD3, CD5, CD4, CD8, CD14, CD16, CD72 маркерам мононуклеаров периферической крови, оценки тиреоидного статуса по величине ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , содержанию антитиреоидных антител микросомальных (МАГ) и к тиреоглобулину (АТ к ТГ), УЗИ ЩЖ, консультации ЛОР-врача по показаниям.

Основные лечебные направления включали адекватную заместительную терапию тиреоидными препаратами (L-тироксин, тиреоидин) и коррекцию микробиологических нарушений.

Назначение тиреоидных препаратов проводили под контролем клинических проявлений и лабораторных показателей гормонального профиля. У больных с узловым эутиреоидным зобом на фоне тироксина потребовалось кратковременное назначение  $\beta$ -адреноблокатора (обзидан) в возрастных дозировках, для нивелирования симптомов вегетативной дисфункции.

Однако особое внимание в этой работе мы уделили коррекции дисбактериоза, проводимой по схеме, примененной нами ранее в комплексной терапии детей с сахарным диабетом 1-го типа [6, 20]. Основу коррегирующей терапии составила пробиотикотерапия, проводимая методом вытеснения с помощью бифидо- и лактобактерийсодержащих продуктов лечебного питания, использование которых в терапевтических целях не регламентировано МЗ РФ и находящийся в свободной продаже (Бифилин,

Бифитон, Бифиллюкс, Ацидофилин). Доза пробиотических продуктов составила при проведении основного курса 10 мл/кг/сут ( $10^{9-10}$  КОЕ/кг/сут), при проведении поддерживающего курса — 4—5 мл/кг массы тела. Для избежания кишечной дисфункции на начальном этапе пробиотикотерапию проводили из расчета 2—3 мл/кг/сут, с достижением терапевтического объема в течение 4—5 нед в зависимости от индивидуальной переносимости. Длительность основного курса определяли индивидуально в зависимости от скорости регресса патологических проявлений, но не менее 6 мес; поддерживающую пробиотикотерапию больные получали в течение всего периода наблюдения. В качестве дополнительных средств коррекции дисбактериоза использовали препараты бактериофагов, при выявлении грибковой микрофлоры кишечника — фунгицидные препараты в возрастных дозировках и в соответствии с рекомендациями МЗ РФ. Антибактериальную химиотерапию с целью коррекции дисбактериоза не проводили.

Клинические проявления патологического процесса у наблюдаемых больных можно было разделить на общие симптомы и связанные с изменением функции ЩЖ.

К общим относились симптомы интоксикации — сухость, бледность кожных покровов, гипергидроз и похолодание ладоней и стоп, усиление сосудистого рисунка на ладонях, снижение толерантности к физическим нагрузкам, а также отмечались кожные аллергические проявления в виде шелушения и покраснения щек, ягодиц, гиперпигментация и гиперкератоз наружной области локтевых суставов.

Симптомы, связанные с недостаточностью функции ЩЖ, проявлялись в снижении общей двигательной активности, работоспособности, мышечной гипотонии. У больных были жалобы на снижение аппетита, склонность к запорам, быструю утомляемость, у детей младшего возраста родители отмечали снижение темпов физического развития, плохую переносимость холода.

При объективном обследовании отмечалось увеличение ЩЖ I—III степени, увеличение регионар-

ных лимфоузлов — подчелюстных, передне- и заднешейных (эластичной консистенции, не спаянных с подлежащими тканями, у 2 больных — умеренно болезненные), гиперплазия миндалин I—III степени с признаками компенсированного и некомпенсированного хронического тонзиллита. Все пациенты предъявляли жалобы на частые респираторные заболевания или ангины в анамнезе, у 6 больных периодически проявлялись неприятные ощущения в виде удушья в области шеи.

При объективном обследовании отмечалось увеличение (у 5) или снижение (у 2) темпов физического развития. Со стороны системы органов пищеварения выявлялись следующие изменения: кариозные зубы, сухость, обложенность белым налетом языка, «географический» язык, болезненность или тяжесть в правом подреберье, увеличение размеров печени, положительные пузырьные симптомы (Ортнера и Мерфи).

Аускультация области сердца выявила брадикардию у больных с клиническими проявлениями гипотиреоза, дыхательную аритмию.

При первичном лабораторном обследовании выявлен дисбактериоз II—III степени у всех больных.

УЗИ ЩЖ при диффузном увеличении выявляло снижение общей эхогенности структуры со множественными гипоэхогенными участками не более 3—4 мм (рис. 1), при узловом зобе отмечены признаки, характерные для коллоидных узлов (рис. 2).

При цитологическом исследовании пунктата узлов выявлены изменения регрессивного характера с преобладанием коллоидного компонента.

Гормональное обследование выявило эутиреоз у 3, субклинический гипотиреоз у 2, явный гипотиреоз у 4,  $T_3$ -токсикоз у одного больного. Также отмечалось повышение АТ к ТГ и МАГ у 4 больных.

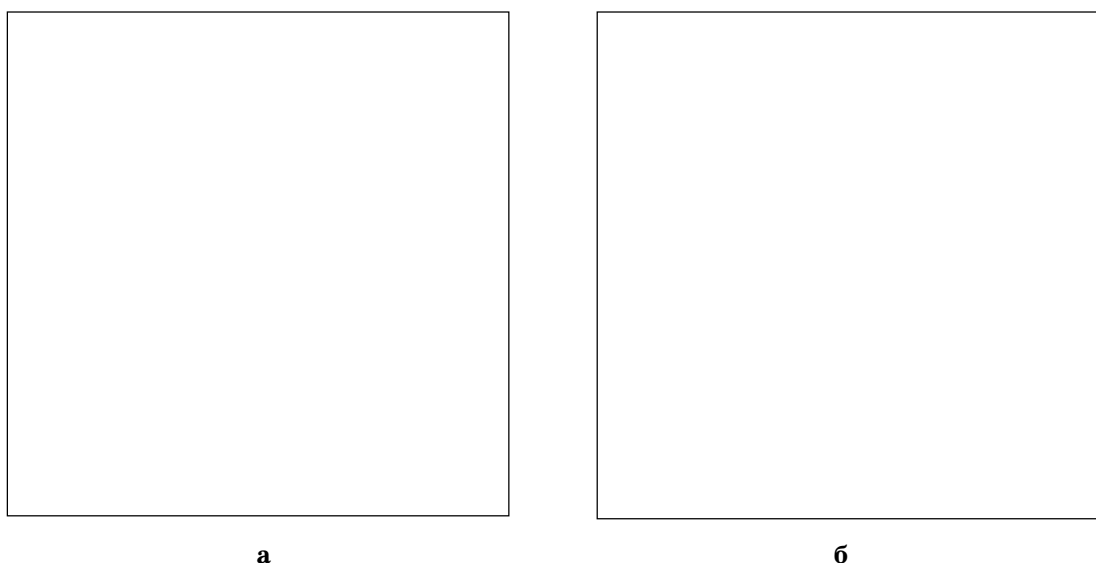


Рис. 1. Динамика УЗ-картины ЩЖ у больного аутоиммунным тиреодитом до (а) и на фоне лечения (б).

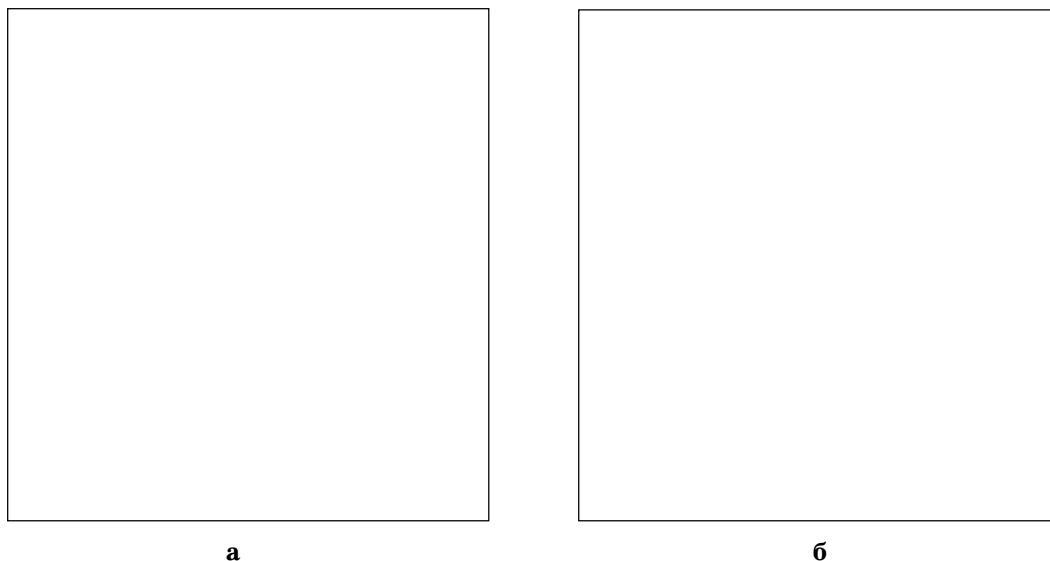


Рис. 2. Динамика УЗ-картины ЩЖ у больного узловым зобом до (а) и на фоне лечения (б).

Таблица 1

**Динамика иммунологических показателей  
у больной узловым зобом при длительной пробиотикотерапии**

Сроки наследования	CD3, %	CD5, %	CD4, %	CD8, %	CD14, %	CD16, %	CD72, %
Исходно	59,9	52,6	41,5	15,1	57	8,4	12,8
На фоне пробиотикотерапии	68,2	71,8	42,4	19,1	88,8	18,9	9,1
Контрольные величины	53—90	48—90	26—56	11—33	>65	<30	<26

Показатели иммунологического статуса существенно варьировали, в целом по группе выявлялась тенденция к снижению экспрессии CD3 и CD5 маркеров на лимфоцитах и CD14 на моноцитах, повышение соотношения CD4/CD8, что можно расценивать как проявления иммунодепрессивного состояния. Складывается впечатление о параллелизме тяжести клинических проявлений и степени отклонений иммунологических показателей (прежде всего CD14 маркера), однако из-за малого числа наблюдений анализ результатов затруднен.

Характер изменений микробиоценоза со стойким повышением общего содержания кокковой флоры у большинства больных (8) указывал на связь инфекционно-воспалительного процесса верхних дыхательных путей и патологического микробиоценоза, с поступлением микроорганизмов из верхних отделов пищеварительного тракта, что требовало дополнительной местной санации ЛОР-органов.

При динамическом наблюдении, проводимом в течение от 1 до 4 лет, на фоне пробиотикотерапии отмечались нормализация или уменьшение степени дисбактериоза с положительной динамикой клинико-лабораторных показателей — улучшение общего состояния, повышение толерантности к физическим нагрузкам, исчезновение симптомов интоксикации, снижение индекса инфекционных заболеваний, улучшение иммунологических

показателей (табл. 1). При клиническом исследовании ЩЖ определялось уменьшение размеров до I—II степени. Положительная динамика подтверждалась методами инструментального обследования. При УЗИ у больных с диффузным увеличением ЩЖ более четко определялся S-образный изгиб латерального края по передней поверхности долей,

Таблица 2

**Динамика гормональных показателей  
и потребности в заместительной терапии  
L-тироксинном у больной аутоиммунным  
тиреоидитом**

Возраст	T <sub>4</sub> , нмоль/л	ТТГ, мкед/мл	АТ к ТГ, нг/мл	L-тироксин, мг
4 г. 4 мес.	41,8	6,6	782	100
5 л. 8 мес.	156,3	3,4	668,9	50
7 л. 4 мес.	162,9	1,4	235	25
8 л. 10 мес.	150,7	0,51	275	25 через день с последующей отменой
9 л. 5 мес.	135,2	3,33	164,8	—
Нормальные величины	64—156	0,3—45	до 200	—

изменения в структуре характеризовались уменьшением количества и размеров гипозоженных участков. При УЗИ узлового зоба не выявлено роста размеров узла, отмечалось повышение эхогенности структуры узла, указывающее на уменьшение коллоида. Данная картина УЗИ указывает на уменьшение локальных и диффузных воспалительных изменений в тканях органа (рис. 1 и 2). Исследование антитиреоидных АТ выявило снижение их титра (табл. 2).

Постепенное восстановление морфофункционального состояния ЩЖ с повышением выработки эндогенного тироксина позволило постепенно уменьшать дозу L-тироксина у 7 детей диффузным увеличением ЩЖ, у больных узловым зобом лечение препаратами тиреоидных гормонов проводили в течение года с последующей их отменой.

Наши наблюдения, а также данные литературы указывают на важную роль очагов токсико-инфекционного воздействия (дисбактериозы различной локализации) в поражении ЩЖ, которая складывается из следующих компонентов:

1) нарушение процессов всасывания биологически активных веществ, принимающих участие в обменных процессах ЩЖ [21];

2) токсическое поражение печени с недостаточностью 5'-дейодиназы и дефицитом  $T_3$  [22, 23];

3) прямое инфекционно-токсическое [22] и инфекционно-воспалительное [8] поражение ткани ЩЖ с развитием функциональной и морфофункциональной деструкции органа;

4) системные токсико-дисметаболизирующие эффекты с развитием состояний гормонорезистентности [24, 25].

На фоне длительной пробиотикотерапии при нормализации микробиоценоза происходит уменьшение общего токсического воздействия на организм с повышением иммунореактивности, улучшение утилизации микро- и макроэлементов, других необходимых биологически активных веществ, способствующих нормализации синтетической функции самой ЩЖ.

Данные, представленные нами в настоящей работе, не позволяют сделать окончательных выводов из-за малочисленности рассматриваемой группы, однако заставляют более внимательно относиться к проблеме роли токсико-инфекционных очагов в этиопатогенезе поражений ЩЖ и необходимости включения пробиотикотерапии в лечение тиреоидной патологии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Малиевский О.А. // Педиатрия. — 2002. — № 1. — С. 45—48.
2. Шилин Д.Е., Пыков М.И., Окникян Г.Ф. и др. // Современные концепции клинической эндокринологии. — М., 2002. — С. 138—148.
3. Delange F., Benker G., Carol Ph. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, № 6. — P. 180—187.
4. Савина Л.В., Белоножкин С.Л., Кадыгроб и др. // Пробл. эндокринологии. 1999. Т. 45, № 5. — С. 26-29.
5. Шубина Е.В., Черная Н.Л., Александров Ю.К., Мозжухина Л.И. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 6. — С. 3—7.
6. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Стенина М.А., Чередеев А.Н. // Журн. микробиол. 2001. № 6. с. 88-93.
7. Aeschmann S., Buergi U., Wagner H.E. et al. // J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 140. — P. 155—164.
8. Chiovato L., Canale G., Maccherini D. et al. // Acta Endocrinologica. — 1993. Vol. 128. — P. 439-442.
9. Wahl R., Pilz-Mittenburg K.W., Heer W., Kallee E. // Z. Ernährungswiss. — 1995. — Vol. 34. P. 269-276.
10. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Курмачева Н.А., Нестеренко О.С. // Вестн. РАМН. — 2001. — № 6. — С. 12—17.
11. Гребнева О.П., Анчинкова Л.И. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 1. — С. 26—28.
12. Farsetti A., Pontecorvi A., Antonozzi I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 32. — P. 729—738.
13. Struve C., Ohlen S. // Dtsch. Med. Wschr. — 1990. — Vol. 115. — P. 1050—1053.
14. Belfiore A., Laroza G.L. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 93. — P. 81—83.
15. Contempre B., Dumont J.E., Ngo B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. P. 213—215.
16. Olmeri O., Girelli D., Azzini M. et al. // Clin. Science. — 1995. — Vol. 89. — P. 637—642.
17. Николаев О.В. Эндемический зоб. — М., 1965.
18. Эпштейн — Литвак Р.В., Вильшанская Ф.А. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Метод. рекомендации. — М., 1977. — С. 22.
19. Смолянская А.З., Марко О.П. Бактериальная диагностика дисбактериоза кишечника у онкологических больных. Метод. рекомендации. — М., 1983. — С. 26.
20. Розанова Г.Н., Воеводин Д.А., Стенина М.А., Кушнарера М.В. // Бюлл. exper. биол. — 2002. — №2. — С. 196—198.
21. Collin P., Salmi J., Hallstrom O. et al. // Europ. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 137—140.
22. Boelen. A., Platvoet-ter Schiphorst M.C., Mersinga W.M. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 153, № 1. — P. 115—122.
23. Cavalieri R.R. // Med. Clin. North Amer. — 1991. — Vol. 75. — P. 27—39.
24. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Стенина М.А. и др. // Иммунология. — 2003. — № 2. — С. 103—107.
25. Sarne D.H., Sobieszczyk S., Ain K.B., Refetoff S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1305—1311.