

## ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФУЗИОННОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Романов М. Д.<sup>1</sup>, Водякова А.В.<sup>1</sup>, Киреева Е. М.<sup>1</sup>, Левина Т.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Представлены результаты лечения 130 больных токсическим зобом, из них у 88 (основная группа) в комплексное лечение включен курс инфузионной озонотерапии. Эффективность последней оценивали по динамике уровня тиреогормонов, показателей эндотоксикоза, липопероксидации и антиоксидантной защиты, кардиотропных ферментов, клинико-инструментальных проявлений кардиального синдрома, содержания ионов калия, натрия, кальция, магния, фосфора и железа в плазме крови. У 97,7% из 130 больных с тиреотоксикозом средней и тяжелой степени установлен кардиальный синдром, степень выраженности которого соответствовала тяжести тиреотоксикоза. Уровень тиреогормонов после курса озонотерапии снизился на 22,8–44,5%, тиреоидный индекс – в 2,3 раза. После курса озонотерапии произошла нормализация уровня микроэлементов, участвующих в обменных и нервно-мышечных процессах в миокарде; обнаружена корреляционная связь между изменениями электролитов, снижением активности кардиотропных ферментов и выраженностью кардиального синдрома. В основной группе сократились сроки стационарного лечения; длительность медикаментозной ремиссии была в 2,6 раза длиннее. Оперированы в течение 1 месяца в основной группе 10 (11,4%) пациентов, в группе сравнения – 18 (42,9%) больных.

Ключевые слова: токсический зоб, электролиты плазмы крови, кардиальный синдром, инфузионная озонотерапия

## THE RATIONALE FOR THE USE OF INFUSION OF OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH TOXIC GOITER

Romanov M.D.<sup>1</sup>, Vodyakova A.V.<sup>1</sup>, Kireeva E.M.<sup>1</sup>, Lewina T.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ogarev Mordovia State University. Saransk, Russia, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

The results of treatment of 130 patients with toxic goiter, of these, 88 (main group) in the complex treatment included a course of infusion of ozone therapy. Efficacy was assessed by the dynamics of the level of thyreohormone, indicators of endotoxemia, lipid peroxidation and antioxidant protection, cardiotropic enzymes, clinical and instrumental manifestations of cardiac syndrome, potassium ions, sodium, calcium, magnesium, phosphorus and iron in plasma. At 97.7 per cent of the 130 patients with thyrotoxicosis moderate and severe cardiac installed the syndrome, the severity of which corresponds to the severity of hyperthyroidism. The level of thyreohormone after the course of ozone therapy decreased by 22,8–44,5% and thyroid index is 2.3 times. After the course of ozone therapy normalization of the level of trace elements involved in metabolic and neuromuscular processes in the myocardium, found a correlation between changes in electrolytes, decreased activity of cardiotropic enzymes and the severity of cardiac syndrome. In the main group reduced duration of hospital treatment; duration drug-free remission was 2,6 times longer. Operated for 1 month in the main group 10 (11,4%) patients in the comparison group – 18 (42,9%) patients.

Keywords: toxic goiter, electrolytes of blood plasma, cardiac syndrome, intravenous ozone therapy

Большая частота тиреотоксикоза (ТТ) при спорадическом зобе, формирование эндокринного дисбаланса и наличие осложнений при хирургическом лечении определяют актуальность данной патологии [6]. Основными задачами в лечении больных токсическим зобом (ТЗ) являются стойкая нормализация уровня тиреогормонов и ТТГ, а также устранение клинических проявлений ТТ, среди которых кардиальный синдром (КС) является одним из ведущих [2, 5]. Даже субклинический ТТ сопровождается нарушениями со стороны

сердечно-сосудистой системы, которые в свою очередь являются факторами риска развития острых нарушений мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий [1, 8, 10].

При ТТ довольно часто наблюдается непереносимость или резистентность к тиреостатическим препаратам [6], что послужило основанием для применения альтернативных немедикаментозных технологий [4]. Сочетание детоксикационного, антигипоксического и иммуномодулирующего эффектов при лечении ряда заболеваний инфузиями озонированного 0,9%-ного раствора хлорида натрия (ОФР) [3], а также наличие объективных критериев клинической безопасности данной технологии [3, 9] и опыт ее применения при заболеваниях щитовидной железы [4] явились основой для выполнения настоящей работы. Применение ОФР у больных ТЗ сдерживается недостаточной изученностью патогенеза ТТ, в том числе изменений электролитного состава крови и их взаимосвязи с КС [7].

### **Цель работы**

Патогенетическое обоснование применения инфузий озонированного физиологического раствора в комплексном лечении больных токсическим зобом на основании изучения изменений тиреоидного статуса, электролитного баланса крови и их взаимоотношений с клиническими проявлениями кардиального синдрома.

### **Материалы и методы**

Исследование основано на анализе клинико-биохимических изменений и результатов лечения у 130 больных ТЗ с ТТ средней степени и тяжелого течения. Критерием для включения в исследование являлось наличие у пациентов ТЗ (до 3 см в диаметре) с ТТ средней степени тяжести или тяжелого течения; непереносимость и резистентность к тиреостатическим препаратам. Критерием для исключения являлись больные с нарушениями свертываемости крови, со склонностью к судорогам, с беременностью, с алкогольной интоксикацией и с аллергией на озон. Включение больных в исследование осуществлялось при их информированном согласии. Протокол клинического обследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва».

В I группу включили 42 больных, которым применяли стандартную медикаментозную терапию; II (основную) группу составили 88 пациентов, которым дополнительно включали курс инфузий ОФР. Основной контингент больных составляли женщины, их было 106 (81,5%) и 24 (18,5%) – мужчины. Динамику ТТ оценивали по клинической картине, изменениям на ЭКГ, ЭхоКГ, уровню тиреогормонов и ТТГ. Больных с ТТ средней степени было 97 (74,6%), тяжелый ТТ наблюдался у 33 пациентов, из них 21 – во II группе. Длительность ТТ в течение 1 года была у 37 человек (28,5%), от 1 года до 5 лет – у 76 (58,5%), от 6 до 10 лет – у 12 (9,2%) и свыше 10 лет – у 5 (3,8%). Из сопутствующих заболеваний

наиболее часто встречались артериальная гипертензия – у 20 (47,6%) и ИБС – у 7 (16,7%) больных (I группа); во II группе – у 36 (40,1%) и у 16 (18,2%) пациентов.

Основу медикаментозной терапии составлял тиамазол (мерказолил), больные также получали аналоги пропранолола от 100 до 120 мг/сут, рибоксин, милдронат, препараты калия; при мерцательной аритмии назначали дигоксин в дозе 250–500 мкг/сут. В обеих группах применяли дискретный плазмаферез. Озонированный изотонический раствор хлорида натрия в объеме 200 мл с концентрацией озона 80 мкг/л, полученный с помощью аппарата АОТ–Н–01–Арз, вливали внутривенно капельно ежедневно, в течение 10 дней.

Статистическую обработку цифрового материала проводили методом вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ «BIOSTAT» (Primer of Biostatistics, 4th Edition, S.A. Glantz, McGraw-Hill).

### **Результаты и обсуждение**

При исследовании сердечно-сосудистой системы у 97,7% из 130 больных ТЗ выявлены изменения, характерные для КС, сопряженные с тяжестью ТГ. Синусовая тахикардия обнаружена у 98 больных (75,4%), желудочковая экстрасистолия – у 57 (43,8%) и мерцательная аритмия – у 32 (24,6%) пациентов. Миокардиодистрофия зафиксирована у 50 (38,5%) человек; дилатационная кардиомиопатия – у 6 (4,6%) пациентов. У пациентов со средней степенью тяжести ТГ констатирована выраженная гиперкинезия миокарда, на что указывает увеличение фракции выброса до 67,2% ( $p < 0,05$ ); у больных с тяжелым ТГ, длительным течением заболевания наблюдали увеличение относительной толщины стенок левого желудочка на 31,2% ( $p < 0,05$ ) при сохранении сократительной функции миокарда.

После курса озонотерапии общее состояние больных заметно улучшалось: исчезали жалобы на раздражительность, нарушения сна, утомляемость, одышку, тремор пальцев рук. Содержание  $T_4$  в плазме крови у пациентов II группы снизилось по отношению к показателям в I группе на 22,85;  $T_{4cb}$  – на 44,5;  $T_3$  – на 29,35 и  $T_{3cb}$  – на 25,0%. Уровень ТТГ увеличился в 2,1 раза в I группе и в 2,7 раза – во II группе. Тиреоидный индекс у пациентов II группы уменьшился в 2,3 раза по отношению к таковому в I группе. Мы считаем, что снижение уровня тиреоидных гормонов обусловлено дезинтоксикационным действием озона, что подтверждается снижением уровня МДА на 51,7%, МСМ<sub>254</sub> – на 29,37% и МСМ<sub>280</sub> на 28,1% и повышением активности каталазы в 2,4 раза во II группе. Сопоставление данных показателей выявило корреляционную связь с уровнем тиреоидных гормонов ( $r = 0,38 \pm 0,63$ ,  $p < 0,05$ ).

По нашему мнению, изменения со стороны сердца обусловлены не только действием тиреоидных гормонов. Анализ содержания электролитов в плазме крови показал их взаимообусловленность с проявлениями КС (табл. 1): установлены корреляционные связи между гипокалиемией и частотой синусовой тахикардии ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), между

повышением концентрации  $\text{Ca}^{++}$  и желудочковыми аритмиями ( $r = 0,9$ ;  $p < 0,001$ ). Снижение уровня  $\text{P}^{++}$  сочеталось с прогрессированием дисгормональной миокардиодистрофии ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ), которая проявлялась повышением уровня ЛДГ-1 на 76%, снижением содержания  $\text{Mg}^{++}$  на 24,6% ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и  $\text{K}^+$  – на 29,5% ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1**

Изменения содержания электролитов плазмы крови у больных,  $\text{M} \pm \text{m}$

Наименование электролита	Показатели у здоровых лиц, $n = 18$	Клинические группы	Этапы исследования	
			До лечения	После лечения
$\text{Ca}^{++}$ , ммоль/л	$2,25 \pm 0,06$	I (n=25)	$3,21 \pm 0,05^1$	$2,51 \pm 0,07^{1,2,3}$
		II (n=27)	$3,23 \pm 0,06^1$	$2,31 \pm 0,05^{2,3}$
$\text{Mg}^{++}$ , ммоль/л	$1,26 \pm 0,02$	I (n=25)	$1,10 \pm 0,03^1$	$1,16 \pm 0,04^{1,2,3}$
		II (n=27)	$1,12 \pm 0,02^1$	$1,27 \pm 0,02^{2,3}$
$\text{P}^{++}$ , ммоль/л	$3,55 \pm 0,21$	I (n=25)	$1,62 \pm 0,13^1$	$2,43 \pm 0,14^{1,2,3}$
		II (n=27)	$1,67 \pm 0,12^1$	$2,85 \pm 0,11^{1,2,3}$
$\text{K}^+$ , ммоль/л	$4,98 \pm 0,24$	I (n=25)	$3,81 \pm 0,10^1$	$4,46 \pm 0,12^{1,2,3}$
		II (n=27)	$3,73 \pm 0,08^1$	$4,86 \pm 0,09^{2,3}$
$\text{Na}^+$ , ммоль/л	$138,20 \pm 6,24$	I (n=25)	$147,56 \pm 3,53^1$	$135,26 \pm 4,18^2$
		II (n=27)	$155,27 \pm 5,03^1$	$141,35 \pm 6,32^2$
$\text{Fe}^{++}$ $\text{Fe}^{+++}$ , ммоль/л	$18,01 \pm 0,11$	I (n=25)	$9,66 \pm 0,18^1$	$10,01 \pm 0,18^{1,2,3}$
		II (n=27)	$10,03 \pm 0,17^1$	$14,85 \pm 0,16^{1,2,3}$

Примечание: <sup>1</sup> – разность показателей по отношению к норме достоверна ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – различия между показателями внутри группы до и после лечения достоверны ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> – различия показателей между I и II группами после лечения достоверны ( $p < 0,05$ ).

Содержание  $\text{K}^+$  в плазме крови возросло на 30,3% ( $p < 0,05$ ) (в I группе – на 17,1%);  $\text{Ca}^{++}$  – снизилось на 28,5% ( $p < 0,05$ ) (в I группе – на 21,8%);  $\text{Mg}^{++}$  и  $\text{P}^{++}$  – повысились соответственно на 13,4% ( $p < 0,05$ ) (5,5% в I группе) и 70,7% ( $p < 0,05$ ) (50,0% в I группе). Уровень ионов железа при ТГ длительностью от 1 до 5 лет был снижен в 1,3 раза, а от 6 до 10 лет – в 2,7 раза. При ТГ тяжелой степени в результате озонотерапии содержание ионов железа повысилось на 40,6%; а при средней степени тяжести – возросло до 82,5% от показателя у здоровых лиц, превышая на 32,6% данные по I группе. Уровень гемоглобина у больных II группы на фоне лечения возрос на 11,5%, что позволяет констатировать антианемический эффект озонотерапии.

Мы полагаем, что нормализация уровня микроэлементов происходит из-за уменьшения гипоксии, нормализации энергетических и пластических процессов, протекающих с участием кислорода, приводящих к нормализации сердечно-сосудистой деятельности. Во II группе после завершения курса озонотерапии отмечено снижение активности ЛДГ-1 – на 58,5% и КФК – на 64% (по отношению к I группе – больше на 22,5 и 56,9% соответственно) и установлена обратная корреляционная связь между нормализацией содержания  $\text{P}^{++}$  и КФК ( $r =$

-0,75;  $p < 0,05$ ). Корреляционная связь между снижением частоты аритмий и уровнем  $Ca^{++}$  во II группе возросла ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ) и  $K^+$  ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), что позволяет констатировать минимизацию обменных нарушений, улучшение нервно-мышечной проводимости и восстановление автоматизма проводящей системы сердца.

Во II группе длительность лечения при средней степени ТТ была меньше на  $3,24 \pm 0,02$ ; при тяжелом ТТ – на  $5,51 \pm 0,04$  суток ( $p < 0,05$ ). Длительность медикаментозной ремиссии в I группе была в 2,6 раза короче (табл. 2).

**Таблица 2**

Клинические исходы лечения больных ТЗ в группах,  $M \pm m$

Основные результаты лечения	Группы больных	
	I группа	II группа
Сроки стационарного лечения, суток	$20,4 \pm 0,04$	$16,01 \pm 0,02^*$
Выписаны с улучшением, абс./%	16/ 38,1	77/ 87,5*
Длительность медикаментозной ремиссии, месяцев	$3,28 \pm 0,84$	$8,52 \pm 0,24^*$
Оперированы в течение 1 месяца, абс./%	18/ 42,9	10/ 11,4*
Воздержались от оперативного лечения, абс./%	–	5/ 5,7

Примечание: \* – разность показателей между группами достоверна ( $p < 0,05$ )

На фоне проведенного лечения у пациентов с артериальной гипертензией произошла нормализация АД. Следует отметить, что у больных II группы снижение АД произошло без увеличения дозы гипотензивных препаратов.

### **Заключение**

Таким образом, озонотерапия обладает тиреостатическим, кардиопротективным и антианемическим эффектами, высоким синергизмом по отношению к стандартной тиреостатической терапии, оказывает модулирующее влияние на обмен электролитов путем нормализации тиреоидного статуса и снижения эндотоксикоза, что в конечном итоге приводит к регрессии обменных нарушений в миокарде и минимизации клинико-инструментальных и биохимических проявлений КС. С учетом полученных результатов применение инфузионной озонотерапии у больных ТЗ с ТТ средней и тяжелой степени можно считать патогенетически обоснованным методом в структуре комплексной терапии.

### **Список литературы**

1. Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н., Солнцев В.Н. и др. Вклад различных факторов в характер поражения сердца при тиреотоксикозе. Мед. акад. журн. 2012; 10 (1): 6–12.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М.: Медицина; 2007; 816 с.
3. Озон, активные формы кислорода и методы интенсивной терапии в медицине. Матер. междунар. науч.-практ. конф. Н. Новгород; 2009.

4. Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Романов М.Д. и др. Экстракорпоральная гемокоррекция в хирургии. Актуальные проблемы современной клинической хирургии: мат-лы межрег. науч.-практ. конф. (Чебоксары, 9.02.2015). Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та 2015: 136–142.
5. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2014; 10 (3): 8–19.
6. Эндокринная хирургия. Руководство / Под ред. Дедова И.И., Кузнецова Н.С., Мельниченко Г.А. М.: Литерра; 2014: 344 с.
7. Ebel H., Gunther T. Magnesium metabolism: a review. J. Clin. Chem. & Clin. Biochem 2008; 18: 1134–1142.
8. Greet L.R., Youri E.T., Kaufman I.M. et al. Thyroid hormone levels within reference range are associated with heart rate, cardiac structure, and function in middle-aged men and women. Thyroid 2013; 23 (8): 947–954.
9. Tylicki L., Rutkowski B. Ozone therapy seems to be safe, but is it really clinically effective? Int. J. Artif. Organs 2008; 27: 731–742.
10. Wollenweber F.A., Zietemann V., Gschwendtner A., et al. Subclinical hyperthyroidism is a risk factor for poor functional outcome after ischemic stroke. Stroke 2013; 44 (5): 1446–1448.

**Рецензенты:**

Беляев А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова с курсами отоларингологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва» Минобрнауки России, г. Саранск;

Инчина В.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва» Минобрнауки России, г. Саранск.