

декомпенсированном сахарном диабете. По-видимому, следует чаще при диабетических комах применять антикоагулянты (фраксипарин) для профилактики тромбозов и эмболий, особенно при катетеризации подключичной вены для профилактики тромбозов легочной артерии.

При любой диабетической коме рекомендуется обязательное назначение антибиотиков широкого спектра действия парентерально для подавления возможной сопутствующей инфекции.

При выведении больного из диабетической комы врач и медицинская сестра должны находиться около постели больного не менее 5-6 часов, так как многие осложнения комы диагностируются клинически и требуют немедленной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянчиков В. С., Калинин А. П. Диабетическая кома. Современное состояние вопроса // *Терапевтический архив*. — 1979. — № 11. — С. 124-131.
2. Болезни органов эндокринной системы /Под редакцией академика РАМН И. И. Дедова // М.: Медицина, 2000. — 564 с.

3. Ефимов А. С., Комиссаренко И. В., Скробанская Н. А. Неотложная эндокринология // М.: Медицина, 1982. — 141 с.

4. Хардинг В. Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание // М.: Медицина, 1982. — 493 с.

5. Васюкова Е. А., Зефирова Г. С. Неотложные состояния в эндокринологии // *Лекция*. — Москва, 1982. — 17 с.

6. Колина Ожильви. Экстренная помощь в медицинской практике // М.: Медицина, 1984. — 703 с.

7. Михельсон В. А., Алмазова И. Г., Неудахин Е. В. Коматозные состояния у детей // М.: Медицина, 1988. — 223 с.

8. Майкл Т. Мак Дермотт. Секреты эндокринологии // М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998. — 406 с.

9. Балаболкин М. И. Диабетология // М.: Медицина, 2000. — 671 с.

10. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) // М.: Медицина, 2002. — 751 с.

11. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология // М.: Медицина, 2000. — 630 с.

12. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации /Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. // М.: Медицина, 2003. — 88 с.

Эффективность местного применения аппликаций диметилсульфоксида с гидрокортизоном и новокаином при подостром тиреоидите

Г. Р. ВАГАПОВА, Л. И. АНЧИКОВА.

Кафедра эндокринологии. Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Разработка эффективных методов лечения подострого тиреоидита (ПТ) является актуальной проблемой современной эндокринологии. ПТ, по данным разных авторов, составляет 1-15% всей патологии щитовидной железы (Свидер И. О., 1989; Расовский Б. Л. и соавт., 1990; Piazza I. et al., 1989). Наиболее часто заболевание встречается в среднем возрасте, женщины страдают в 3-6 раз чаще мужчин (Nardujke R. H. et al., 1981; Volpe R., 1981; Niklaus-Muller E. et al., 1994).

В 5-15% случаев ПТ развивается на фоне предшествующей патологии щитовидной железы: эндемического диффузного, узлового или смешанного зобов, либо аутоиммунного тиреоидита (Епишин А. В. и соавт., 1985; Volpe R., 1981; Hay I. D., 1985). Процесс обычно длится от 2 недель до 2 лет и склонен к рецидивам, особенно у пациентов с ранее существовавшим заболеванием щитовидной железы (Баранов В. Г., 1977; Strakosch C. R., 1986; Volpe R., 1993). Большинство авторов указывает на наличие транзиторной аутоиммунного процесса в патогенезе ПТ, в то же время А. В. Епишин и соавт. (1988), Tikkanen M. J. и др. (1982), Fukate S. и др. (1992) не исключают возможности прогрессирования аутоиммунного процесса с развитием аутоиммунного тиреоидита или болезни Грейвса.

Hay I. D. (1985), Smallridge R. C. и др. (1986) отмечают возможность развития транзиторного гипотиреоза как следствия ПТ. Другие авторы не исключают вероятность развития перманентной гипофункции щитовидной железы (требующей назначения заместительной гормональной терапии) на сроках от 3 месяцев до 3 лет после перенесенного заболевания (Грановская-Цветкова А. М., 1984; Nnilica P. et al., 1985; Gozariy L. et al., 1986).

Основные принципы лечения ПТ заключаются в ликвидации воспалительного и аутоиммунного процессов в щитовидной железе. Общепринято пероральное применение преднизолона в начальной дозе 30-60 мг в сутки с длительностью приема до 1,5-2 месяцев (Балаболкин М. И., 1989; Старкова Н. Т., 1991; Kitaoka H. et al., 1985). Однако продолжительный прием глюкокортикоидов подавляет функцию коры надпочечников и вызывает развитие синдрома отмены, проявляющегося рецидивом заболевания при снижении дозы препарата (Зефирова Г. С. и соавт., 1986; Birchall I. W. et al., 1990). Терапия высокими дозами преднизолона не исключает возможности развития гипотиреоза или аутоиммунного тиреоидита (Жижина С. А. и соавт., 1986; А. В. Епишин и соавт., 1989).

Салицилаты и нестероидные противовоспалительные препараты эффективны лишь при легком течении заболевания (Балаболкин М. И., 1989; Volpe R., 1993). Использование антибиотиков часто патогенетически не оправдано (Грановская-Цветкова А. М., 1984; Потемкин В. В., 1986). Иммуномодуляторы способны оказывать положительное влияние на прогноз заболевания лишь на фоне максимальных суточных доз преднизолона (Сакаева Н. А., 1989; Свидер И. О., 1989).

Местное назначение фонофореза гидрокортизона на область щитовидной железы возможно только при исключении новообразований в органе (Никишова Т. В., 1991). Инъекции стероидов в ткань щитовидной железы травматичны, что может способствовать прогрессированию аутоиммунного процесса, а также требуют соблюдения определенных условий (Холодова Е. А., 1991; Ishihara T. et al., 1987). Рентгенотерапия на область щитовидной железы в противовоспалительных дозах в большинстве случаев влечет за собой развитие гипотиреоза (Милку Ш., 1972; Балаболкин М. И., 1989).

Указанное оставляет открытыми многие вопросы лечения ПТ, что требует поиска и разработки новых терапевтических подходов. Известна способность диметилсульфоксида (ДМСО) к транспорту лекарственных веществ через неповрежденный кожный барьер (Дацковский Б. М. и соавт., 1973; Даниленко М. В. и соавт., 1976) и депонированию их в неизменном виде в коже, подкожной жировой клетчатке и подлежащих тканях, преимущественно в очаге воспаления (Шелест Л. Ю., 1980; Муравьев Ю. В., 1986; Иванников А. Т. и соавт., 1991). Хорошо известны терапевтические эффекты комплекса ДМСО с глюкокортикоидами (Абдуллаева Г. К. и соавт., 1989; Варшавский А. И. и соавт., 1991; Брэгг П. С. и соавт., 1994).

ДМСО повышает противовоспалительное действие гидрокортизона и стимулирует синтез эндогенного кортизола (Кириянов И. Ю., 1976; Муравьев Ю. В., 1986; Мелихова Н. И. и соавт., 1989). Доказана способность ДМСО препятствовать подавлению функции коры надпочечников в ответ на введение преднизолона (Гроздов С. П. и соавт., 1971). Препарат предотвращает разрушение тиреоидных клеток и фолликулов, возникающее под воздействием различных факторов, и проявляет противовоспалительные, анальгезирующие, бактериостатические, иммуномодулирующие свой-

ства (Даниленко М. В. и соавт., 1984; Чуйко В. А. и соавт., 1985; Муравьев Ю. В., 1990).

Перечисленные свойства препарата делают перспективным применение ДМСО в комплексе с гидрокортизоном и новокаином в качестве местной терапии ПТ.

Описание метода

До начала лечения всем больным проводится проба на наличие гиперреактивности к ДМСО. Аппликации ДМСО с гидрокортизоном и новокаином накладываются на область щитовидной железы 2 раза в день с интервалом 12 часов (время экспозиции 15-20 минут, курс лечения — 2 недели). Кожные покровы над щитовидной железой предварительно обезжириваются этанолом. Четырехслойную марлевую салфетку, смоченную лечебной смесью, накладывают на область щитовидной железы (включая и здоровую долю). На марлевую салфетку помещают изолирующую полиэтиленовую прокладку, поверх нее — вату. В состав лечебной смеси (из расчета на одну аппликацию) *ex tempore* вносят: 2,5 мл гидрокортизона ацетата (62,5 мг активного вещества), 2,5 мл 2% раствора новокаина, 5 мл 100% раствора ДМСО.

Показания и противопоказания к применению метода

В качестве самостоятельного метода лечения аппликации ДМСО с гидрокортизоном и новокаином на область щитовидной железы показаны при ПТ легкой степени тяжести или больным со средним или тяжелым течением заболевания при наличии у них противопоказаний для перорального приема преднизолона (обострение язвенной болезни и т.п.).

Комбинирование аппликаций ДМСО с гидрокортизоном и новокаином на область щитовидной железы с пероральным приемом небольших начальных доз преднизолона (15-20 мг в сутки) рекомендуется при ПТ со средним и тяжелым течением. Указанный метод лечения может сочетаться с применением специфических противомикробных препаратов (метронидазол, фазижин и т.п.) при ПТ, вызванном анаэробной микрофлорой.

Аппликации ДМСО с гидрокортизоном и новокаином на область щитовидной железы показаны для профилактики рецидива ПТ в период отмены или значительного снижения дозы перорально принимаемого преднизолона при общепринятой методике лечения заболевания. Возможно применение указанного метода в качестве предшествующего или последующего курса лечения фонофорезом гидрокортизона на область щитовидной железы. Противопоказанием для аппликаций ДМСО с гидрокортизоном и новокаином является наличие аллергической непереносимости препаратов, входящих в состав лечебной смеси.

Эффективность использования метода

Для оценки эффективности применения аппликаций ДМСО с гидрокортизоном и новокаином на область щитовидной железы при подостром тиреоидите проведено обследование и лечение 127 больных ПТ (114 женщин и 13 мужчин) в возрасте 16-65 лет.

Диагноз ПТ устанавливали на основании клинической картины заболевания и данных лабораторных исследований, проведенных по общепринятым стандартным методикам (ускорение СОЭ, повышение уровня сиаловых кислот, α 1-, α 2-глобулинов, С-реактивного белка, тиреоглобулина (ТГ) в сыворотке крови). Размеры, объем и структуру щитовидной железы исследовали ультразвуковым методом на аппаратах Toshiba SAL-35A и Shimasonic SDL-310 датчиками 5 и 7,5 МГц. При наличии узловых образований в органе проводили прицельную тонкоигольную пункционную биопсию. Функциональное состояние щитовидной железы оценивали иммуноферментным методом по уровню содержания в сыворотке крови общего тироксина (Т4), общего трийодтиронина (Т3) тиротропного гормона (ТТГ).

В зависимости от степени выраженности общих и местных признаков воспаления щитовидной железы, больные были разделены на три группы по тяжести течения заболевания: тяжелое течение — 22 человека, средняя степень тяжести — 26 человек, легкое течение — 79 человек. Тяжелым считали течение болезни с выраженным увеличением щитовидной железы, ее резкой болезненностью, значительным ухудшением общего самочувствия, гипертермией свыше 38 -50 °С, ускорением СОЭ более 30 мм/час, выраженными сдвигами в клинических и биохимических пробах крови.

Среднюю степень тяжести устанавливали при наличии менее выраженных местных признаках воспаления щитовидной железы, гипертермии до 38-50 °С, СОЭ от 15 до 30 мм/час. Легким счита-

ли течение, сопровождавшееся незначительной болезненностью щитовидной железы при пальпации, небольшим увеличением органа, субфебрильной температурой тела, СОЭ — до 15 мм/час (Никишова Т. В., 1991).

В зависимости от функционального состояния щитовидной железы больных разделили на четыре группы. У 70 пациентов установлен эутиреоз, у 24 больных — тиреотоксикоз, у 17 — субклинический гипертиреоз, у 16 — гипотиреоз. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (доноры со станции переливания крови КОБ № 2).

Группу сравнения составили 25 больных ПТ, получавших общепринятое пероральное лечение преднизолоном в максимальной начальной суточной дозе 30-60 мг.

Данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований оценивались исходно (до лечения), после завершения курса лечения и на отдаленных сроках (через 1,5 и 6 месяцев после лечения). Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики.

Аппликации в качестве самостоятельного метода лечения применяли у 79 больных с легкой степенью тяжести заболевания, а также у 2 больных со средней и у 2 — с тяжелой степенью тяжести болезни при наличии у них противопоказаний для перорального приема преднизолона или при категорическом отказе больного от приема внутрь глюкокортикоидов. При ПТ средней степени тяжести аппликации сочетали с пероральным приемом преднизолона в максимальной суточной дозе до 10-15 мг у 24 больных; при тяжелом течении заболевания у 5 больных доза преднизолона составила 10-15 мг в сутки, у 15 пациентов — 20 мг в сутки, что было значительно ниже общепринятых дозировок. Преднизолон назначали по 5 мг 2-4 раза в день после еды, через равные промежутки времени. Дозу снижали по 5 мг каждые 5 дней до достижения суточного количества препарата в 5 мг, затем — по 2,5 мг через день в течение 5-7 дней.

При применении аппликаций ДМСО с гидрокортизоном и новокаином в качестве самостоятельного метода терапии нормализация температуры тела отмечена на 2-е сутки, прекращение болей в области щитовидной железы — на 3-и и исчезновение болезненности при пальпации органа — на 7-е сутки. На 14-е сутки у всех пациентов наблюдалось уменьшение объема щитовидной железы на 63% по сравнению с исходным ($p < 0,001$) по данным УЗИ.

Анализ лабораторных данных показал снижение уровня ТГ, СОЭ, сиаловых кислот, α 1-, α 2- и β -глобулинов по сравнению с исходными показателями. Изучение влияния аппликаций ДМСО с гидрокортизоном и новокаином на функциональное состояние щитовидной железы показало отсутствие изменений в содержании Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови у больных с исходным эутиреозом. К концу курса лечения эутиреоидное состояние отмечено у всех больных с первоначальным субклиническим гипертиреозом и тиреотоксикозом, при этом в обеих группах наблюдали достоверное снижение уровня Т3 и Т4, повышение содержания ТТГ. В группе больных с исходным гипотиреозом достоверного изменения функционального состояния щитовидной железы не выявлено.

Из 83 больных, леченных аппликациями ДМСО с гидрокортизоном и новокаином, рецидивы заболевания наблюдали у 5 человек (6%), причем у всех 5 пациентов в анамнезе имел место аутоиммунный тиреоидит, а у одного из них исходно отмечено рецидивирующее течение ПТ. Рецидивы были обусловлены вирусной инфекцией или ангиной и купированы назначением повторного курса аппликаций.

При применении аппликаций ДМСО с гидрокортизоном и новокаином на область щитовидной железы в сочетании с малыми и средними дозами преднизолона наблюдалась сходная динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей. При комбинированной терапии максимальная суточная доза преднизолона составила 10-20 мг, длительность приема (до полной отмены) при ПТ средней степени тяжести составила 14-20 дней, при тяжелом течении — 17-25 дней. Малые и средние дозы преднизолона побочных эффектов не вызывали.

В группе сравнения, включившей 25 больных со средней и тяжелой степенью тяжести ПТ, леченных преднизолоном в начальной суточной дозе 30-60 мг, длительность приема препарата составила 1,5-2 месяца. Были отмечены побочные эффекты в виде артериальной гипертензии (2), аллергической реакции (3), нарушения теста толерантности к глюкозе (2), обострения язвенной болезни (3), развития синдрома отмены, проявившегося рецидивом заболевания (10 больных).

Таблица 1. Динамика провоспалительных показателей крови и тиреоглобулина у больных подострым тиреодитом легкой степени тяжести в процессе лечения аппликациями ДМСО с гидрокортизоном и новокаином

№ п/п	Группы больных	Контроль		Исходно		После лечения				
		M±m, n = 30	M±m, n = 79	% 1-2	P 1-2	M±m, n = 79	% 1-3	P 1-3	% 2-3	P 2-3
	Показатели	1	2			3				
1.	ТГ, нг/мл	20,9±1,23	122,01±7,14	583	<0,001	28,09±1,76	134	<0,05	435	<0,001
2.	СОЭ, мм/час	6,35±0,2	16,15±0,33	254	<0,001	6,31±0,25	99	>0,05	257	<0,001
3.	Лейкоциты, число в л	5,33±0,11	6,88±0,15	129	<0,001	5,49±0,06	103	>0,05	125	<0,001
4.	St лейкоциты, %	1,73±0,13	3,46±0,15	200	<0,001	1,32±0,07	76	<0,05	263	<0,001
5.	Sg лейкоциты, %	65,67±0,56	71,25±0,49	108	<0,001	63,33±0,81	96	<0,05	113	<0,001
6.	Лимфоциты, %	22,27±0,36	19,98±0,45	89	<0,001	25,76±0,65	115	<0,001	77	<0,001
7.	Сиаловые кислоты, ед. опт. пл.	0,167±0,00	0,271±0,00	161	<0,001	0,173±0,00	102	>0,05	158	<0,001
8.	α-глобулины, %	4,71±0,16	8,5±0,18	180	<0,001	5,17±0,1	109	<0,05	165	<0,001
9.	α ₂ -глобулины, %	8,65±0,24	11,9±0,17	137	<0,001	8,22±0,18	95	>0,05	144	<0,001
10.	β-глобулины, %	10,94±0,25	14,25±0,21	130	<0,001	12,44±0,19	113	<0,001	111	<0,001
11.	γ-глобулины, %	16,49±0,36	18,96±0,27	114	<0,001	19,37±0,33	117	<0,001	97	>0,05

Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов со средней степенью тяжести ПТ при комбинированной терапии составила 20,77±2,13 койко-дня, тогда как в группе сравнения с аналогичной степенью тяжести заболевания — 25,09±2,09 койко-дня. У больных ПТ тяжелой степени тяжести — 20,75±2,07, в группе сравнения — 27,7±1,69 койко-дня.

Больные, получавшие аппликации в сочетании с приемом малых и средних доз преднизолона, становились трудоспособными практически сразу после выписки из стационара, больничный лист им продлевался максимум на 3-5 дней, тогда как срок временной нетрудоспособности пациентов, леченных традиционным методом (длительное применение преднизолона после выписки из стационара), составил при ПТ средней степени тяжести 47,09±8,3 дня, при тяжелом течении заболевания — 64,3±9,7 дня.

В ряде случаев лечение больных ПТ со средним и тяжелым течением проводилось амбулаторно. Продолжительность амбулаторного лечения аппликациями ДМСО с гидрокортизоном и новокаином в сочетании с пероральным приемом малых и средних доз преднизолона зависела от начальной дозы глюкокортикоида и колебалась от 14 до 25 дней.

Из 44 больных ПТ, получавших комбинированную терапию, рецидивы заболевания наблюдались у 2 (4%) пациентов со средней степенью тяжести и у 4 (9%) — с тяжелым течением болезни. Рецидивы были вызваны вирусной инфекцией, ангиной или переохлаждением. В результате снижения дозы преднизолона рецидивов не наблюдали. В группе сравнения рецидивы отмечены у 27% пациентов со средней и у 90% — с тяжелой степенью тяжести заболевания. Из них развитие синдрома отмены послужило причиной рецидива болезни у 10 пациентов. В группе сравнения рецидивы ПТ лечили увеличением дозы преднизолона, в наших случаях — купировали назначением повторного курса аппликаций без перорального приема глюкокортикоидов.

Через 1,5 месяца после проведенного лечения было обследовано 70 пациентов. Исследование гормонального профиля и уровня

тиреоглобулина проводили в тех же группах, сформированных исходно (до лечения) в зависимости от функционального состояния щитовидной железы.

У больных с исходным тиреотоксикозом, субклиническим гипертиреозом и эутиреозом через 1,5 месяца после проведенного лечения сохранялось эутиреоидное состояние, достигнутое в процессе лечения. Содержание Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови не отличалось от показателей физиологической нормы. На отдаленных сроках — через 6 месяцев в данных группах осложнений (в виде развития преходящего или перманентного гипотиреоза) не отмечено. В группе больных с исходным гипотиреозом отрицательной динамики гормонального профиля по сравнению с исходными данными не наблюдалось. Через 1,5 месяца после проведенного лечения уровень ТГ в сыворотке крови больных всех перечисленных групп достоверно не отличался от показателей контрольной группы.

Выводы

Таким образом, предлагаемый местный способ лечения ПТ эффективен как в качестве самостоятельного метода, так и в комбинации с пероральным приемом небольших доз преднизолона, что проявляется в виде нормализации клинико-лабораторных и инструментальных показателей, отражающих состояние щитовидной железы. По сравнению с общепринятым пероральным приемом больших доз преднизолона, применение аппликаций ДМСО с гидрокортизоном и новокаином на область щитовидной железы у больных ПТ позволяет: в 1,5-2 раза снизить начальную максимальную дозу преднизолона у больных с тяжелым и среднетяжелым течением ПТ, а в ряде случаев добиться терапевтического эффекта без перорального приема глюкокортикоидов, избежать развития «синдрома отмены» и других побочных реакций, связанных с пероральным приемом глюкокортикоидов, предупредить и уменьшить число рецидивов заболевания; в 2-3 раза сократить сроки выздоровления больных.

Таблица 2. Динамика показателей функционального состояния щитовидной железы у больных подострым тиреодитом на фоне лечения аппликациями ДМСО с гидрокортизоном и новокаином

№ п/п	Группы больных	Контроль		Исходно		После лечения				
		M±m, n = 30	M±m	% 1-2	P 1-2	M±m	% 1-3	P 1-3	% 2-3	P 2-3
	Показатели	1	2			3				
с исходным тиреотоксикозом (n = 7)										
1.	Т3, нмоль/л	1,45±0,04	2,64±0,19	182	<0,001	1,7±0,16	117	>0,05	156	<0,001
2.	Т4, нмоль/л	105,08±3,21	187,95±6,5	178	<0,001	119,73±1,19	113	>0,05	158	<0,001
3.	ТТГ, мЕД/л	2,18±0,12	0,27±0,05	12	<0,001	0,54±0,21	24	<0,001	50	>0,05
с исходным субклиническим гипертиреозом (n = 17)										
1.	Т3, нмоль/л	1,45±0,04	1,55±0,08	106	>0,05	1,28±0,1	88	>0,05	120	<0,05
2.	Т4, нмоль/л	105,08±3,21	125,25±3,57	119	<0,001	94,85±5,16	90	>0,05	132	<0,001
3.	ТТГ, мЕД/л	2,18±0,12	0,45±0,05	20	<0,001	1,09±0,19	50	<0,001	40	<0,001
с исходным эутиреозом (n = 47)										
1.	Т3, нмоль/л	1,45±0,04	1,33±0,04	91	>0,05	1,34±0,03	92	>0,05	99	>0,05
2.	Т4, нмоль/л	105,08±3,21	103,86±1,77	98	>0,05	104,79±1,19	99	>0,05	99	>0,05
3.	ТТГ, мЕД/л	2,18±0,12	1,75±0,05	80	<0,001	1,58±0,05	24	<0,001	50	>0,05
с исходным гипотиреозом (n = 12)										
1.	Т3, нмоль/л	1,45±0,04	0,98±0,1	67	<0,001	1,13±0,13	77	<0,001	87	>0,05
2.	Т4, нмоль/л	105,08±3,21	80,25±6,07	76	<0,001	73,25±6,76	69	<0,001	110	>0,05
3.	ТТГ, мЕД/л	2,18±0,12	6,12±0,53	280	<0,001	4,76±0,43	218	<0,001	128	>0,05