

УДК 616.099.092:57.084

© Г.А. Дроздова, Е.А. Нургалева, Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина, Л.В. Нагаева, 2014

Г.А. Дроздова¹, Е.А. Нургалева², Д.А. Еникеев², Г.А. Байбурина², Л.В. Нагаева²
**РОЛЬ ГИПОТИРЕОЗА ПОСТРЕАНИМАЦИОННОГО ПЕРИОДА
 В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА
 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ УМИРАНИЯ**

¹ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

В постреанимационном периоде после перенесенной клинической смерти от острой кровопотери и пережатия сосудисто-нервного пучка на 248 крысах-самцах был изучен гормональный профиль тиреоидной системы. До 10-х суток постреанимационного периода был выявлен значительный гипотиреоз, который сопровождается выраженным неврологическим дефицитом и существенной эндотоксемией.

Ключевые слова: гипотиреоз, эндотоксикоз, умирание, клиническая смерть.

G.A. Drozdova, E.A. Nurgaleeva, D.A. Enykeev, G.A. Baiburina, L.V. Nagaeva
**THE ROLE OF HYPOTHYROIDISM OF POSTRESUSCITATIVE PERIOD
 IN ENDOTOXEMIA DEVELOPMENT IN DIFFERENT MODELS OF DYING**

In the postoperative period after clinical death from acute blood loss and compression of the neurovascular bundle thyroid hormone profile system was studied on 248 male rats. Until the 10th day significant hypothyroidism was identified, which is accompanied by severe neurological deficit and significant endotoxemia.

Key words: hypothyroidism, endotoxemia, dying, clinical death.

В патогенезе постреанимационных расстройств ведущую роль играют метаболические нарушения, существенное влияние на которые оказывает гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система, в связи с чем изучение динамики содержания тиреоидных гормонов представляет существенный интерес. Тиреоидные гормоны – тироксин и трийодтиронин – определяют основной обмен в организме, действуют на рецепторы клеточного ядра, изменяя скорость транскрипции РНК, и, соответственно, влияют на синтез различных белков. Гормоны щитовидной железы увеличивают число и размеры митохондрий и активность ферментов дыхательной цепи, оказывают непосредственное влияние на транспортные механизмы мембран, стимулируют окислительно-восстановительные процессы [4].

Целью работы явилось изучение состояния гипофизарно-тиреоидной системы при формировании эндотоксинемии постреанимационного периода при различных моделях умирания.

Материал и методы

Исследование проведено на двух моделях умирания с использованием 410 неинбредных белых крыс-самцов, содержащихся в виварии на стандартном рационе и свободном доступе к воде. 195 крыс первой группы подверглись интраторакальному пережатию сосудисто-нервного пучка длительностью 7 минут металлическим Г-образным крючком

по методу В. Г. Корпачева с соавт. (1986) под эфирным наркозом. Комплекс реанимационных мероприятий включал в себя наружный массаж сердца в сочетании с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Контрольных крыс (n=13) подвергли аналогичному наркозу. Вторая группа крыс (n=215) перенесла смертельную кровопотерю под кетаминным наркозом (2 мг/кг). Клиническую смерть длительностью 7'00"±1'07" моделировали острым одномоментным кровопусканием из сонной артерии с последующей реанимацией, включающей внутриартериальное нагнетание забранной крови и ИВЛ. Контролем (n=13) служила группа крыс с аналогичным наркозом без перенесенного терминального состояния.

Тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин общий и свободный (Т₄общ и Т₄своб) и трийодтиронин общий и свободный (Т₃общ и Т₃своб) определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов IMMUNOTECH (Чехия) на 1-е, 3-и, 5-, 7-, 10-, 14-, 21-, 28-, 35-е сутки постреанимационного периода.

Эндотоксикоз оценивался по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) и олигопептидов в плазме крови и на эритроцитах в соответствии с методикой М.Я. Малаховой [3], а также с помощью расчетного коэффициента – интегрального индекса эндогенной интоксикации (ИИЭИ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0. Результаты исследования представлены в виде медианы (Me) 25* и 75* процентилей. Статистическую значимость отличий показателей выявляли по критерию Манна-Уитни, при множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони.

Результаты и обсуждение

В модели животных, перенесших смертельную кровопотерю (СК), процент успешной реанимации составил 69,6 (136 крыс). Общая летальность в течение всего эксперимента была высокой и составила 30,4% (59 крыс). В первые 6 часов наблюдения погибло 17 крыс (29,2%), к концу первых суток еще 22 крысы (54,2%), а летальность в поздние сроки постреанимационного периода составила 16,6% (10 крыс).

В серии после пережатия сосудисто-нервного пучка (ПСНП) процент успешной реанимации был выше – 85,4. Общая летальность в течение всего эксперимента составила 24,6%.

Постреанимационный период в группе после перенесенной СК протекал тяжелее: позже, чем при ПСНП, восстанавливались сердечная деятельность и дыхание, отмечался более выраженный неврологический дефицит во все сроки наблюдения.

Несмотря на различные модели умирания, динамика эндотоксикоза постреанимационного периода была сходной при обеих моделях, что свидетельствует о наличии общебиологических механизмов выхода организма из постагрессивных состояний. Так, после клинической смерти вследствие ПСНП содержание ВНиСММ в плазме крови было достоверно повышено во все сроки постреанимационного периода, однако наибольшим в 1,9-2,0 раза оно было на 1-е и 3-и сутки. В модели СК увеличение содержания ВНиСММ на 1-е сутки был еще более выраженным – в 3,2 раза ($p=0,0002$) (рис.1). Повышение содержания олигопептидов регистрировалось как на эритроцитах, так и в плазме в среднем на 20-30%. ИИЭИ вырос в группе СК в 3 раза, а в группе ПСНП в 2,1 раза. Некоторый спад явлений эндотоксинемии наблюдался на 5- и 7-е сутки постреанимационного периода, когда в группе ПСНП содержание ВНиСММ уменьшилось на 23% в плазме, но при этом оставалось выше контроля в 1,6-1,7 раза, на 31% снизился ИИЭИ. В группе СК падение ИИЭИ было менее значительным – на 17% от показателей первых суток.

Второй подъем уровня эндотоксинемии регистрировался в модели СК на 7-е сутки (в

2,0 раза), еще больше увеличивался на 10-е сутки (в 2,7 раза), а в другой модели был несколько меньшим – в 1,7 раза и происходил на 10-е сутки после оживления (рис.1). ИИЭИ по сравнению с предыдущими сроками (5-,7-е сутки) увеличился в группе ПСНП на 72%, а в группе СК на 66%. Летальность в группе ПСНП составляла 4,7% от общей летальности в постреанимационном периоде и 7,2 % в группе СК.

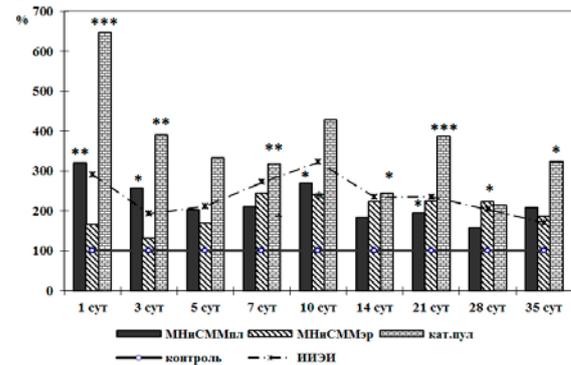


Рис. 1. Показатели эндотоксикоза при СК. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с контролем

В последующие сроки содержание токсических субстанций в плазме до конца периода наблюдения превышало исходные параметры в 2,1 раза в группе СК и в 1,4-1,6 раза в группе ПСНП. На эритроцитах содержание ВНиСММ на протяжении периода наблюдений также было значимо повышено и в целом повторяло динамику содержания эндотоксинов в плазме в обеих группах. Следовательно, эндотоксикоз в постреанимационном периоде при обеих моделях умирания носит затяжной характер.

При анализе данных содержания гормонов в постреанимационном периоде (рис. 2,3) мы выявили достоверное снижение (более чем в 2 раза) содержания ТТГ плазмы в обеих группах в 1-е – 3-и сутки после оживления. В последующие сроки в группе после СК происходило дальнейшее снижение содержания ТТГ, которое было минимальным к 7-м суткам ($p=0,0003$). В группе ПСНП к 5-м суткам после реанимации показатель ТТГ превысил контроль на 16,7%, однако на 7-е сутки вновь снизился до 56,7% от исходного уровня. До конца наблюдения показатели ТТГ в обеих группах были на 30-60% ниже контрольных значений.

При СК обращает внимание снижение общей и свободной фракций гормона Т3 и свободной фракции гормона Т4 до 5-х суток (рис. 2). Корреляционный анализ показал наличие отрицательной связи ИИЭИ с содержанием гормонов щитовидной железы: на 1-е сутки с

$T3_{\text{общ}}$ ($r=-0,89$; $p\leq 0,05$), $T3_{\text{своб}}$ ($r=-0,59$; $p\leq 0,05$), на 3-и сутки с $T4_{\text{своб}}$ ($r=-0,89$; $p\leq 0,05$).

В группе после ПСНП содержание общей и свободной фракций гормона $T3$ лишь на 5- и 7-е сутки после оживления было ниже исходных значений, а в остальные сроки либо

приближалось к контролю, либо превышало его (рис. 3). Отрицательная связь была выявлена на 5-е сутки между ИИЭИ и ТТГ ($r=-0,55$; $p\leq 0,05$), а на 7-е сутки между ИИЭИ и $T4_{\text{общ}}$ ($r=-0,74$; $p\leq 0,05$), $T4_{\text{своб}}$ ($r=-0,84$; $p\leq 0,05$), ТТГ $T4_{\text{своб}}$ ($r=-0,67$; $p\leq 0,05$).

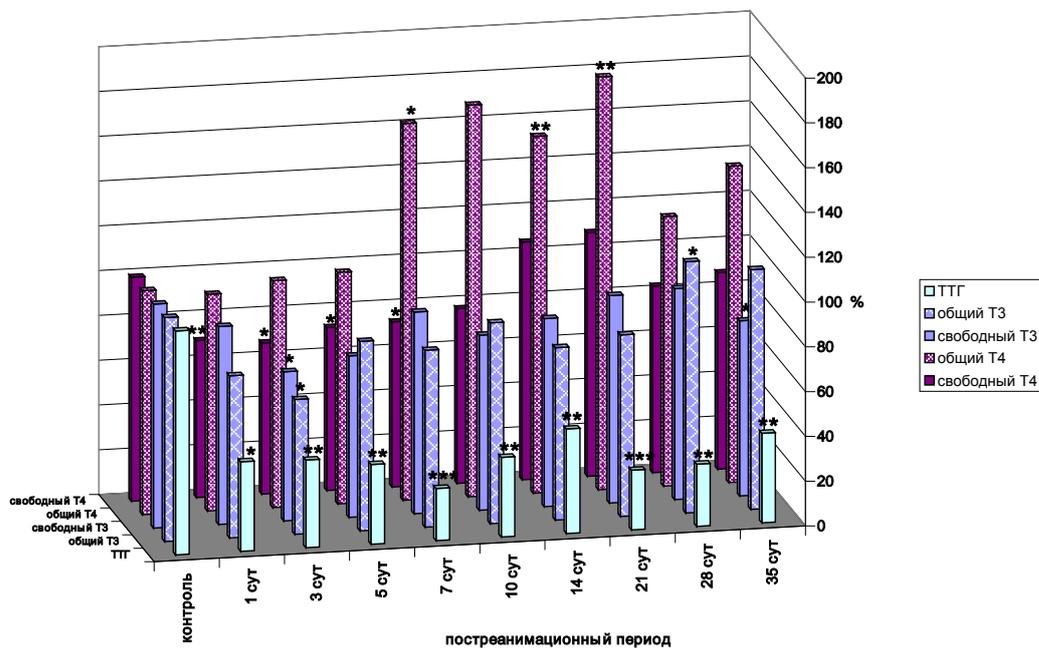


Рис. 2. Содержание гормонов после смертельной кровопотери, %.
* $p<0,05$, ** $p<0,01$ – статистически значимые различия между сериями

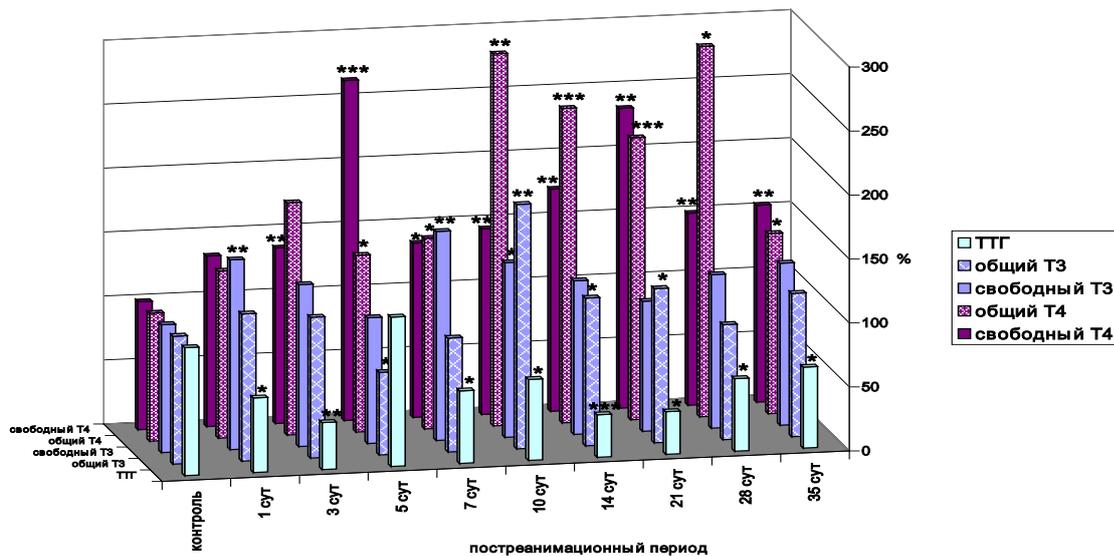


Рис. 3. Содержание гормонов после оживления при пережатии сосудисто-нервного пучка.
* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ – статистически значимые различия между сериями

На фоне вторичного усиления эндотоксинемии гормональная регуляция в группе ПСНП претерпела некоторые изменения: восстановление функционирования оси гипофиз/щитовидная железа на фоне повышения выработки тиреоидных гормонов. В группе СК при восстановлении синтеза тироксина наблюдалась тенденция к снижению $T3_{\text{общ}}$, $T3_{\text{своб}}$, что является отражением нарушения процесса монодейодирования $T4$ в периферических тканях [5]. В группе СК отрицатель-

ные связи с ИИЭИ были отмечены с содержанием $T3_{\text{своб}}$ на 10-е ($r=-0,62$; $p\leq 0,05$) и 14-е сутки ($r=-0,78$; $p\leq 0,05$), $T4_{\text{общ}}$ на 10-е сутки ($r=-0,69$; $p\leq 0,05$), $T3_{\text{общ}}$ на 14-е сутки ($r=-0,79$; $p\leq 0,05$). Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что недостаток тиреоидных гормонов по-прежнему играет важную роль в усилении эндотоксинемии.

Приведенное исследование доказывает, что перенесенная клиническая смерть независимо от причин, ее вызвавших, приводит к

тяжелым нарушениям в организме, выявляемым на протяжении длительного постреанимационного периода (до 35 суток). В условиях постреанимационного состояния развиваются выраженные гемодинамические нарушения, которые, безусловно, изменяют функциональную активность наиболее зависимых органов и систем. Щитовидная железа имеет интенсивное кровообращение, соответствующее по интенсивности почечному кровотоку, в связи с чем после реанимации развивается и ее недостаточность. Кроме того, скорость образования тиреоидных гормонов определяется процессом транспорта тироглобулина, при этом перенос Т3 и Т4 является энергозависимым процессом и определяется доступностью АТФ. При СК обращает внимание снижение фракций гормонов Т3 и Т4 до 5-х суток. На этом фоне остаются низкими и значения ТТГ, что свидетельствует о дизрегуляторных процессах центрального генеза. Центральный характер нарушений подтверждается и существенными неврологическими изменениями, выявляемыми в данной группе животных. Если Т4 и образуется преимущественно в щитовидной железе, то тиреоидный синтез Т3 составляет лишь 20% от общего количества этого гормона, а образование его происходит в результате монодейодирования Т4 в периферических тканях [4]. Хотя Т3 и Т4 вызывают качественно одни и те же изменения метаболизма и активности клеток, но биологически

активным является Т3, так как для реализации эффектов Т4 требуется в 10 раз большая его концентрация и значительно больше времени. Выявленное в ходе исследования значительное снижение Т3 на фоне повышенного Т4 показывает нарушение метаболических превращений в результате ухудшения микроциркуляции и формирования энергодефицита. Развитие гипотиреоза при терминальных состояниях большинство авторов относят к неблагоприятному течению постреанимационной патологии [1,2]. Следует отметить, что как раннее усиление эндотоксемии (1-е – 3-и сутки), так и позднее (7-14-е сутки) сопровождается нарушениями функционирования осей гипотиз – щитовидная железа.

Таким образом, расстройства нейроэндокринной регуляции вызывают существенные отклонения в работе органов и систем организма и вносят свой вклад в усиление эндотоксикоза. В то же время эндотоксины сами вызывают в организме многочисленные патологические эффекты и таким образом способствуют формированию порочных кругов.

Выводы:

1. Отмечаются нейроэндокринные нарушения, которые проявляются в виде гипотиреоза в первые две недели постреанимационного периода.
2. Наиболее выраженные нейроэндокринные расстройства совпадают с периодами усиления эндотоксинемии.

Сведения об авторах статьи:

Дроздова Галина Александровна – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.

Нургалеева Елена Александровна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 273-85-71. E-mail: nurgaleeva@bk.ru.

Еникеев Дамир Ахметович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 273-85-71.

Байбурина Гульнар Анузовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gulnar.2014@mail.ru.

Нагаева Лена Валериевна – ст. преподаватель кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков, А.В. Особенности гормонального статуса при длительной коме у мужчин / А.В. Волков, Г.В. Мишарина, Г.В. Алексеева // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 6. – С. 56-58.
2. Эндокринные синдромы при критических состояниях / А.В. Волков [и др.] // Вестник РАМН. – 1997. – № 10. – С. 13-17.
3. Малахова, М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3-14.
4. Шрайбер, В. Патофизиология желез внутренней секреции / В. Шрайбер. – Прага: «Авиценум», 1987. – 493 с.
5. Зайчик, А.Ш. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения): учебник для студентов медицинских вузов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2007. – 768 с.