

УДК 616.12-008.4+616.25-002:612.43+612.44

Влияние тироксина и экстрактов тканей плевры (в исследовании *post mortem*) на фибринолитическую активность лейкоцитов у больных хронической сердечной недостаточностью

С. Е. Глазунов

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: тироксин, фибринолиз, хроническая сердечная недостаточность

В современном учении о хронической сердечной недостаточности (ХСН) большое внимание уделяется дальнейшей расшифровке дисбаланса нейроиммуноэндокринной системы [8, 9, 10, 13, 14]. В рамках указанной научной концепции составной частью патогенеза ХСН является субклинический "обрыв" ТЗ-неогенеза, что связывают с ТЗ-регулируемой экспрессией кардиомиоцитами определенных генов [11, 12, 13]. Указанные научные разработки легли в основу использования тиреоидных гормонов и их аналогов в лечении застойной ХСН [10, 12].

Применительно к проблеме декомпенсированного течения ХСН, осложнившегося развитием гидроторакса, особый интерес, по нашему мнению, заслуживают научные факты, документирующие повышение чрескапиллярной проницаемости для жидкости и белка даже при субклиническом снижении уровня тиреоидных гормонов [11, 12].

С другой стороны, проблема плеврального синдрома в целом во многом определяется особенностями тока тканевой жидкости в легком и его влиянием на передвижение факторов фибринолиза, а также биологической ролью внутриполостного фибринолиза, который обеспечивается наличием в плевре тканевого активатора плазминогена [1]. Нужно подчеркнуть, что внутриполостной фибринолиз является фактором саногенетическим, обеспечивающим в случаях кровоизлияния частичное растворение свернувшейся крови и последующую резорбцию ее в кровоток; местно же он предупреждает облитерацию полостей, сохраняя тем самым их функцию [6, 7].

Помимо непосредственно факторов си-

стемы гемокоагуляция/фибринолиз, определенное значение в регуляции регионарного (на уровне тканей) фибринолитического потенциала играют лейкоциты (прежде всего – лимфоциты), которые под влиянием стимуляции различными факторами выделяют соединения с прокоагулянтной, антигепариновой и фибринолитической активностью [3, 4].

Вместе с тем роль гормоно(тироид)-зависимой фибринолитической активности (в том числе лейкоцито-опосредованной) при формировании плеврального выпота негеморрагического характера, а также его связь с системным гормональным и фибринолитическим потенциалом остается не изученной.

Общей целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности применения заместительной гормональной терапии (тироидные гормоны) в комплексном лечении больных с застойной сердечной недостаточностью с гидротораксом при синдроме низкого трийодтитронина. В рамках указанной цели в статье представлены результаты витральных экспериментов, документирующих влияние тироксина и экстрактов тканей плевры на фибринолитическую активность лейкоцитов у больных с ХСН.

Материал и методы исследования

Под наблюдением состояло 137 больных, находившихся на лечении в кардиопульмонологическом отделении Симферопольского Базового военного госпиталя, пульмонологических отделений Симферопольского городского клинического противотуберкулезного диспансера, пуль-

монологическом отделении 7-й городской клинической больницы г. Симферополя. Все обследованные больные были разделены на следующие группы. В 1-ю группу вошли 30 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), течение которой не осложнилось развитием плеврального выпота. Во 2-ю группу включены 29 больных ХСН, течение которой осложнилось развитием гидроторакса. В 3-ю группу вошли 26 больных пневмонией, течение которой осложнилось развитием экссудативного плеврита. У 25 больных, вошедших в 4-ю группу, был диагностирован туберкулезный плеврит. 5 группа состояла из 27 пациентов, страдающих раком легкого, осложненным развитием экссудативного плеврита. Контрольную группу составили 27 здоровых лиц.

Всем больным проводили общее клиническое обследование. Обследование щитовидной железы включало физикальный осмотр с пальпацией, инструментальные и лабораторные методы исследования. Проводили УЗИ щитовидной железы с целью определения особенностей ее структуры, наличия узловых образований, их количества и размеров. Больные с подозрением на патологию ЩЖ и выявленной патологией в число обследованных лиц не включались.

Помимо этого, обследовано 20 умерших больных: 6-ю группу составили 11 умерших больных ХСН без плеврального выпота, 6-ю группу составили 9 умерших больных ХСН с прижизненно диагностированным плевральным выпотом (транссудатом). Материалом исследования у больных 6-й и 7-й групп служили кровь и полученные при аутопсии образцы тканей париетальной и висцеральной плев-

Табл. 1 1

Влияние тироксина на фибринолитическую активность лейкоцитов (показатель FL) у больных 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп, %

Группа	Стат. показатель	Этапы экспериментов	
		Опыт 1(FL)	Опыт 2(FL+T4)
1-я группа	M ± m n p p1	+21,9 ± 1,3 30 > 0,5 -	+21,2 ± 0,9 30 < 0,5 > 0,5
2-я группа	M ± m n p p1	+22,1 ± 1,1 29 > 0,5 -	+19,3 ± 0,9 29 < 0,02 < 0,05
3-я группа	M ± m n p p1	-5,6 ± 0,4 26 < 0,001 -	+7,2 ± 0,5 26 < 0,001 < 0,001
4-я группа	M ± m n p p1	+8,0 ± 0,5 25 < 0,001 -	+9,9 ± 0,6 25 < 0,001 < 0,02
5-я группа	M ± m n p p1	+15,0 ± 0,7 27 < 0,001 -	+16,1 ± 0,7 27 < 0,001 < 0,5
Здоровые лица	M ± m n	+22,5 ± 1,0 27	

Примечание: p - достоверность различий, вычисленная в сравнении с группой здоровых людей, p1 - достоверность различий, вычисленная в сравнении с опытом 1(FL) в той же группе.

ры. Смерть у больных 6-й и 7-й групп наступила с коротким агональным периодом. При этом мы учитывали, что внезапная смерть – это естественная и потому наиболее ценная модель регионарного гомеостатического потенциала [1].

Изучалась фибринолитическая активность лейкоцитов крови (показатель FL). Особенностью разработанного в Крымском государственном медицинском университете им. С.И.Георгиевского (и защищенного авторским свидетельством СССР №1393088) метода [4] является то, что в предварительно выделенные эуглобулины добавляются отмытые лейкоциты того же больного, что позволяет разобщить лейкоцитарные факторы фибринолиза от плазменных ингибиторов и дает возможность проявиться истинной фибринолитической активности лейкоцитов. Изучение влияния тироксина на фибринолитическую активность лейкоцитов осуществлялось в следующей серии экспериментов: опыт 1(FL): суспензия мононуклеаров и определение показателя FL; опыт 2(FL+T4): суспензия мононуклеаров) инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина (химической компании SIGMA, США) в среде 199 , отмывание клеток определение показателя FL.

Изучение влияния тканевых экстрактов (ТЭ) плевры на фибринолитическую активность лейкоцитов осуществлялось в следующей серии экспериментов: опыт 1(FL): суспензия мононуклеаров) опре-

деление показателя FL; опыт 2(FL+TЭ): суспензия мононуклеаров + инкубация клеток с 0,05 мл экстракта в среде 199 отмывание клеток определение показателя FL.

Экстракты тканей париетальной и висцеральной листков серозной оболочки плевры готовились с использованием методики Скипетрова В.П. и соавт. (1979) [5], согласно которой взятые при патологоанатомическом исследовании умерших больных кусочки париетального и висцерального листков серозной оболочки плевры тщательно отмывали от крови, высушивали фильтровальной бумагой, взвешивали, заливали десятикратным количеством физиологического раствора и растирали до гомогенного состояния. Гомогенаты центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 мин. Для исследования использовали надосадочную жидкость в исходной концентрации 1:10. Для определения влияния экстрактов на показатели гемостаза в описанные стандартные реакции на этапе постановки реакции вводилось 0,05 мл экстракта ткани.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования тироксид-зависимого влияния лейкоцитов на фибринолитическую активность эуглобулиновой фракции аутологичной плазмы у больных 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп при поступлении в стационар представлены в Табл.

Табл. 2

Влияние экстрактов тканей плевры (разведение экстрактов 1:10) больных 6-й и 7-й групп на фибринолитическую активность лейкоцитов (показатель FL), %

Стат. показ.	Здоровые люди (кровь)	Париетальная плевра		Висцеральная плевра	
		6-я группа	7-я группа	6-я группа	7-я группа
M ± m	+22,5 ± 1,0	+27,1 ± 1,9	+33,7 ± 2,2	+35,9 ± 2,6	+46,9 ± 3,1
n	27	11	9	11	9
p	-	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p1	-	-	< 0,05	-	< 0,02

Примечание: p - достоверность различий, вычисленная в сравнении с группой здоровых людей, p1 - достоверность различий, вычисленная в сравнении с 6-й группой больных в соответствующем эксперименте.

Как видно из Табл. 1, у здоровых людей лейкоциты активируют (показатель со знаком "+") фибринолитическую активность эуглобулиновой фракции аутологичной плазмы: показатель FL у них составляет +22,5 ± 1,0 %. У больных ХСН (1-я и 2-я группы) исследованный показатель в опыте 1(FL) существенно не отличается от уровня его физиологических колебаний, а у больных с туберкулезным и параканкрозным плевритом – снижен соответственно до +8,0 ± 0,5 % и +15,0 ± 0,7 % (p < 0,001). У больных 3-й группы в опыте 1(FL) лейкоциты проявляют ингибиторные свойства – показатель FL со знаком "-". В целом указанные факты соответствуют ранее описанным в научной литературе результатам [2].

В "нагрузочной" экспериментальной модели нами впервые установлено, что у больных ХСН без плеврального синдрома тироксин не оказывает существенного влияния на фибринолитическую активность лейкоцитов, а у больных с гидротораксом – оказывает ингибирующее влияние на показатель FL (снижается в опыте 2(FL+T4) на 12,7 %, p1 < 0,05). У больных с параневмоническим и туберкулезным плевритом тироксин, напротив, потенцирует функциональную активность лейкоцитов: показатель FL в опыте 2(FL+T4) повышается соответственно в 2,1 раза (p1 < 0,001) и 1,2 раза (p1 < 0,02).

Таким образом, нами установлено, что тироксидный гормон оказывает модулирующее (потенцирующее, либо ингибирующее) влияние на фибринолитическую активность лейкоцитов, и направленность этого влияния, по нашему мнению, "регламентируется" законом "биологической целесообразности". Логично полагать, что указанный механизм может участвовать в формировании местного (куда мигрируют из общего кровотока лейкоциты) дисбаланса системы гемокоагуляция/фибринолиз. Эти факты также могут быть использованы в качестве весомого научного аргумента, объясняющего прямое влияние T4 на фибринолитическую активность цельной крови.

Результаты исследования влияния экстрактов тканей плевры на фибринолитическую активность лейкоцитов (по активности влияния клеток на фибринолитическую активность эуглобулиновой фракции плазмы здоровых лиц) у больных 6-й и 7-й групп представлены в Табл. 2

Как видно из табл. 2, преинкубация лейкоцитов здоровых лиц в витральном эксперименте с экстрактами тканей париетальной и висцеральной плевры больных 6-й и 7-й групп с последующим введением в эуглобулины аутологичной плазмы приводит к статистически значимому возрастанию показателя FL. При этом у умерших больных с прижизненно диагностированным гидротораксом экстракты как висцеральной, так и парие-

тальной плевры статистически достоверно более выражено активируют фибринолитическую активность лейкоцитов в сравнении с экстрактами больных 6-й группы (соответственно на 24,4 % ($p < 0,05$) и 30,6 % ($p < 0,02$)).

Таким образом, установлено, что одним из возможных существенных механизмов повышения фибринолитического потенциала на уровне плевральных листков при гидротораксе являются содержащиеся в тканях плевры факторы (фактор), модулирующие функциональную интеграцию иммунной и фибринолитической систем (повышающие фибринолитическую активность лейкоцитов).

Выводы

1. Выявлено модулирующее (потенцирующее, либо ингибирующее) влияние тироксина на фибринолитическую активность лейкоцитов, зависящее от нозологической формы заболевания.

2. Доказана возможность тироид-опосредованных изменений системы гемокоагуляция/фибринолиз прежде всего на уровне тканей плевры (как парietальной, так и висцеральной листков) в сторону преобладания активности фибриноли-

тических факторов. Указанные изменения могут лежать в основе развития гидроторакса (повышение проницаемости (преимущественно – висцеральная плевра) и нарушение реканализации (преимущественно – парietальная плевра) плевральной щели).

3. Дано научное обоснование целесообразности использования лечебной коррекции уровня тироидных гормонов для повышения эффективности лечения плеврального выпота невоспалительного характера за счет коррекции дисбаланса в системе гемокоагуляция/фибринолиз на уровне тканей плевры.

Литература

1. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1993. – 344 с.
2. Криворучко О.М. Патогенетична роль і корекція гіперпролактинемії у хворих з плевральними випотами різної етіології: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27. – Кримський республ. науково-дослідний інститут фізичних методів лікування та медичної кліматології ім.І.М.Сеченова. – Ялта, 2003. – 17 с.
3. Кузник Б.П., Цыбиков Н.Н. Взаимосвязь между иммуногенезом и системой гемостаза: единая система защиты организма // Успехи соврем. биол. – 1998. – № 2. – С. 243–260.
4. Пуртов А.В., Хренов А.А. Клиническая и патофизиологическая интерпретация лейкоцитарного фибринолиза // Противотромботическая терапия в

клинической практике. Вопросы фибринолиза и тромбоза: Тез. докл. IV Всесоюз. науч. конф. – М., 1990. – С. 118–119.

5. Скитер В.П., Потапкина Н.А., Чернышев В.А. Гемокоагуляционные свойства слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта // Клини. хирургия. – 1976. – № 5. – С. 44–47.

6. Фибринолиз: современные фундаментальные и клинические концепции: Пер. с англ. / Под ред. П.Аж. Гаффни, С.Балку-Улютина. – М.: Медицина, 1992. – 380 с.

7. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты // Пульмонология. – 1999 – № 1. – С. 9–14.

8. Buchinger W., Lindner W., Miesmer M. Heart and Thyroid. – Wien, 1994. – 342 p.

9. Danzi S., Klein I. Thyroid hormone-regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease // Thyroid. – 2002. – Vol.12, № 6. – P. 467–472.

10. Dillmann W.H. Cellular action of thyroid hormone on the heart // Thyroid. – 2002. – Vol.12, № 6. – P. 447–52.

11. Hamilton M.A. Prevalence and clinical implications of abnormal thyroid hormone metabolism in advanced heart failure // Ann. Thorac. Surg. – 1993. – Vol.56, Suppl. 1. – P. 48–52.

12. Hamilton M.A., Stevenson L.W., Fonarow G.C. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol.15, № 81. – P. 443–447.

13. Moolman J.A. Thyroid hormone and the heart // Cardiovasc. J. S. Afr. – 2002. – Vol.13, № 4. – P. 159–163.

14. Zysko D. Thyroid hormones and the heart // Pol. Merkuriusz Lek. – 1999. – Vol.6, № 33. – P. 157–60.

Вплив тироксину та екстрактів тканин плеври (в дослідженні post mortem) на фібринолітичну активність лейкоцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність

С. Е. Глазунов

У хворих з плевральним синдромом (гидроторакс, параневмонічний, туберкульозний і параканкротний плеврит) вивчений вплив тироксину на фібринолітичну активність лейкоцитів крові і виявлений модулюючий (що потенціює, або що інгібує) вплив гормону на досліджений показник, залежний від нозологічної форми захворювання.

У померлих хворих на хронічну серцеву недостатність без плеврального випоту із прижиттєво діагностованим плевральним випотом (трансудатом) вивчено вплив екстрактів тканин парietальної і висцеральної плеври, а також тироксину на фібринолітичну активність лейкоцитів крові здорових донорів в експерименті in vitro.

Доведена можливість тироїд-опосередкованих змін системи гемокоагуляція/фібриноліз на рівні тканин плеври у бік переважання активності фібринолітичних чинників. Дано наукове обґрунтування доцільності використання лікувальної корекції рівня тироїдних гормонів для підвищення ефективності лікування плеврального випоту не запального характеру за рахунок корекції дисбалансу в системі гемокоагуляція/фібриноліз на рівні тканин плеври.

Ключові слова: тироксин, фібриноліз, хронічна серцева недостатність.

The influence of thyroxine and pleural tissue extracts (in post mortem investigation) upon the fibrinolytic leukocytes' activity in patients with chronic heart failure

S. E. Glasunov

In patients with pleural syndrome (hydrothorax and pleural exudate due to pneumonia, tuberculosis and cancer) The modulating (stimulating or inhibiting) influence of thyroxine upon the fibrinolytic leukocytes' activity of the blood was revealed, dependently of the nosology.

The influence of parietal and visceral pleura extracts and thyroxine upon the fibrinolytic activity of blood leukocytes of health donors in vitro was studied in the dead patients with chronic heart failure without pleural effusion and with vitally diagnosed pleural transudate.

The ability of thyroid-mediated changes of the systems of coagulation and fibrinolysis at the level of pleural tissue due to prevalence of the activity of fibrinolytic factors was proved. The advisability of therapeutic correction of thyroid hormones levels for the increasing of the efficacy of pleural transudate treatment by the correction of the misbalance of coagulating and fibrinolysis at the level of pleural tissue was scientifically grounded.

Key words: thyroxine, fibrinolysis, chronic heart failure.