

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОТИРЕОЗА И ПУТЕЙ ЕГО КОРРЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ У КРЫС

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
(350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4). E-mail: artemtrofimenko@mail.ru

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница»
министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия (350007, г. Краснодар, пл. Победы, 1)

Мы провели изучение следующих способов лечения послеоперационного гипотиреоза: ТЭС-терапии, заместительной гормонотерапии L-тироксина и комбинированной терапии, объединяющей оба ранее предложенных подхода. Применение ТЭС-терапии при послеоперационном гипотиреозе приводит к значительному снижению ТТГ, сТ3 и сТ4, на этом фоне наблюдаются признаки белково-синтетической недостаточности. Изолированное использование L-тироксина приводит к значительному росту содержания сТ4, со снижением ТТГ и близкими к норме значениям Т3, при этом наблюдаются признаки выраженной активации катаболизма белков. Показано, что только комплексное применение ТЭС-терапии и L-тироксина приводит на фоне роста сТ3 и сТ4 к увеличению концентрации ТТГ. При этом наблюдаются признаки белково-синтетической недостаточности.

Ключевые слова: ТЭС-терапия, β-эндорфин, тироксин, гемитиреоидэктомия, послеоперационный гипотиреоз, крыса.

**A.KH. KADE¹, E.I. KLESHCHENKO², B.B. MUSELYAN², N.P. SAATCHIYAN²,
A.I. TROFIMENKO¹, S.A. ZANIN¹**

THE ALGORITHMS OF EXAMINATION OF PATIENTS WITH THYROID NODULES FORMATIONS:
MODERN STATE OF THE QUESTION AND OUR OWN EXPERIENCE

¹FSBEI HE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Krasnodar,
Russia (350063, Krasnodar, Sedina street, 4). E-mail: artemtrofimenko@mail.ru

²Children's regional clinical hospital of the Ministry of Health of Krasnodar Krai, Krasnodar, Russia
(350007, Krasnodar, Pobedy Square, 1)

We conducted a research of the following ways of the post-operative hypothyroidism treatment: CES-therapy, hormone replacement therapy with L-thyroxine and combination therapy including two previously suggested approaches. The usage of CES-therapy in postoperative hypothyroidism leads to a significant decrease of TSH, fT3 and fT4. On this background, signs of protein-synthetic failure are observed. The isolated usage of L-thyroxin leads to a significant increase in the content of fT4 with a decrease of TSH and close to normal values of fT3 while there are signs of an expressed activation of protein catabolism. It is shown that only a comprehensive application of CES-therapy and L-thyroxine leads to the increase of TSH concentration amid rising fT3 and fT4. Herewith there is an observation of protein-synthetic failure symptoms.

Key words: TES-therapy, β-endorphin, thyroxine, hemithyroidectomy, postoperative hypothyroidism, rats.

Введение

Гемитиреоидэктомия (ГТ) является одним из наиболее распространенных видов оперативных вмешательств на щитовидной железе [6]. Одним из осложнений ГТ является послеоперационный гипотиреоз (ПГ), наличие которого зачастую недооценивается [7]. Между тем тиреоидный статус оказывает значительное влияние на гомеостаз организма, что особенно актуально в ходе послеоперационного периода [7].

Общепринятой в мире практикой при лечении гипотиреоза является заместительная гормоноте-

рапия [7]. С одной стороны, введение экзогенных тиреоидных гормонов в адекватной дозировке способно скорректировать метаболические нарушения, возникающие при послеоперационном гипотиреозе, а с другой – их введение способно за счёт угнетения продукции ТТГ привести к необходимости проведения заместительной гормонотерапии уже на постоянной основе.

Альтернативным подходом для коррекции послеоперационного гипотиреоза способна стать ТЭС-терапия, метод, в основе лечебного действия которого лежит активация эндогенной опиоидер-

гической системы [4]. ТЭС-терапия способна оказывать нормализующее влияние на состояние иммуноантиоксидантного статуса организма в условиях дисфункции щитовидной железы [1].

Целью нашей работы является изучение влияния L-тироксина и ТЭС-терапии на течение послеоперационного гипотиреоза в эксперименте у крыс.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в лаборатории кафедры общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Проведены эксперименты на 50 взрослых белых нелинейных крысах-самцах средней массой 230 ± 21 г. Содержание животных и постановка экспериментов проходили в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, а также международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Случайным образом все животные были поде-

«Центр транскраниальной электростимуляции», г. Санкт-Петербург). Параметры ТЭС-терапии для крыс представлены в таблице 2 [2].

На 4-е сутки от начала эксперимента крысы вводились в золетил-ксилазиновый наркоз [4]. У наркотизированных крыс проводился забор крови из яремных вен, далее выполнялась эвтаназия.

Исследование концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (сТ3) и свободного тироксина (сТ4) в крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор Бест».

Исследование содержания альбумина, мочевины, креатинина проходило с использованием биохимического анализатора «Сапфир-400».

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения «Statistica version 10». Полученные результаты по исследуемым группам после статистической обработки выражали в виде среднего (М) и стандарт-

Таблица 1

Характеристика групп животных

Группа (n=50)	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
Эксперимент	Контроль (n=10)	ГТ (n=10)	ГТ+ТЭС (n=10)	ГТ+Тир (n=10)	ГТ+Тир+ТЭС (n=10)
Спектр исследований (1 и 3 сутки)	БАК (альбумин, мочевина, креатинин)				
	ТТГ, сТ3, сТ4				

лены на 5 групп по 10 крыс в каждой (таблица 1).

У крыс из групп № 2, № 3, № 4 и № 5 проводилась правосторонняя ГТ [3]. В группах № 4 и № 5 крысам, начиная с первого дня эксперимента, внут-

ного отклонения (SD), в виде $M \pm SD$. Сравнение групп проводилось по непараметрическому критерию Манна – Уитни (U test), с установлением уровня значимости $*p \leq 0,05$.

Таблица 2

Параметры электрического тока, используемого при проведении ТЭС-терапии в режиме анальгезии у крыс

Частота, Гц	Длительность импульса, мс	Величина суммарного тока, мА
70 ± 2	$3,75 \pm 0,25$	0,6-2,5

римышечно вводили L-тироксин (Тир) из расчёта 12,5 мг на 1 кг веса тела 1 раз в сутки в течение 3 дней.

В ходе работы крысы в группах № 3, № 4 и № 5 получали сеансы ТЭС-терапии в течение 3 суток от начала эксперимента (по одному в день). Продолжительность первого сеанса составляла 15 минут, последующих по 30 минут. ТЭС-терапию проводили с помощью модифицированного двухпрограммного электростимулятора «ТРАНСАИР-03» (ООО

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе работы на первые сутки от начала эксперимента произошла гибель двух крыс из группы № 4.

Результаты проведённого исследования концентрации ТТГ, сТ3 и сТ4 в группах № 1–5 приведены в таблице 3.

Во 2-й группе (ГТ справа) на 4-е сутки, в сравнении с группой № 1 (интактные крысы), отмечается статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации ТТГ на 57,4 % и сТ4 на 21,4 %, при этом

Уровни тиреоидных гормонов у крыс на 4-е сутки эксперимента

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (ГТ)	Группа 3 (ГТ+ТЭС)	Группа 4 (ГТ+Тир)	Группа 5 (ГТ+Тир+ТЭС)
ТТГ, мМе/л	3,5±1,4	1,49±1,14*	1,3±1,89*	1,15±1,32*	3,48±3,54
сТ3, пмоль/л	7,99±0,94	7,57±0,68	6,18±1,4*	7,25±0,59	8,98±0,82*
сТ4, пмоль/л	18,07±1,4	14,2±0,6*	14,84±1,95*	29,48±4,89*	32,05±6,77*

* $p \leq 0,05$ – уровень достоверности.

уровень сТ3 достоверно не меняется ($p \geq 0,05$) (таблица 3). Падение концентрации сТ4 объясняется уменьшением объема гормонпродуцирующей ткани. В качестве гипотезы, объясняющей отсутствие достоверных отличий между концентрацией сТ3 у крыс группы № 1 (интактные) и группы № 2 (ГТ), можно предположить как гипопропротеинемию (приводит к росту свободной фракции гормона), так и активацию дейодирования сТ4. Падение же концентрации ТТГ на фоне дефицита тиреоидных гормонов у крыс группы № 2 на 4-е сутки послеоперационного гипотиреоза с позиций классической эндокринологии объяснить не получается. Известно, что на уровень ТТГ оказывает влияние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, в связи с этим можно предположить, что падение ТТГ вызвано операционным стрессом [5]. С другой стороны, возможна и альтернативная гипотеза – продукция ТТГ, помимо гормонов тиреоидной оси, зависит от какого-то неизвестного фактора, синтезируемого щитовидной железой, оказывающего стимулирующее влияние на продукцию ТТГ.

В 3-й группе (ГТ справа с применением ТЭС-терапии) на 4-е сутки, в сравнении с группой № 1 (интактные крысы), отмечается статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации ТТГ на 62,8 %, сТ3 на 22,6 % и сТ4 на 17,8 %. Выраженное падение концентрации ТТГ можно объяснить тем фактом, что β -эндорфин (уровень β -эндорфина растёт при проведении ТЭС-терапии) может угнетать продукцию ТТГ при стрессе [5]. Достоверных различий в концентрации сТ4 между группой № 2 (ГТ) и группой № 3 (ГТ и ТЭС-терапия) не наблюдается. В отношении сТ3 мы видим, что его концентрация в группе № 3 является наименьшей среди исследуемых групп, следовательно, можно предположить, что ТЭС-терапия влияет на активность дейодирования сТ4 в периферических тканях.

В 4-й группе (ГТ справа с применением L-тироксина) на 4-е сутки, в сравнении с группой № 1 (интактные крысы), отмечается статистически

значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации ТТГ на 67,1 %, а также рост концентрации сТ4 на 38,7 %, уровень сТ3 достоверно от его содержания в группе № 1 не отличался (таблица 3). Уровень ТТГ является наименьшим среди исследуемых групп, данное явление можно объяснить тем, что экзогенно вводимый Т4 блокирует продукцию ТТГ.

В 5-й группе (ГТ справа с последующим применением L-тироксина и ТЭС-терапии) на 4-е сутки, в сравнении с группой № 1 (интактные крысы), статистически значимых отличий в концентрации ТТГ не обнаружено ($p \geq 0,05$). Отмечается статистически значимый ($p \leq 0,05$) рост концентраций сТ3 и сТ4 соответственно на 11 % и 43,6 % (гипертиреоз) (таблица 3). На фоне избытка вводимого Т4 мы видим значительный рост концентрации сТ3 и сТ4 (их уровень максимальный среди исследуемых групп). Особенно примечательным нам представляется тот факт, что уровень ТТГ не имеет достоверных отличий между группами № 1 (интактные крысы) и № 5 (ГТ+L-тироксин+ТЭС-терапия), хотя в ответ на гипертиреоз его концентрация должна падать, что мы и наблюдаем в группе № 4 (ГТ и L-тироксин).

Для приблизительной оценки изменений основного обмена нами было проведено исследование концентраций альбумина, мочевины и креатинина периферической крови в группах животных № 1–5, данные приведены в таблице 4.

Во 2-й группе (ГТ справа) на 4-е сутки, в сравнении с группой № 1 (интактные крысы), в крови отмечается статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации альбумина на 11,3 %, рост содержания мочевины на 17,4 %, при этом содержание креатинина достоверно не меняется ($p \geq 0,05$). Рост концентрации мочевины на фоне гипоальбуминемии косвенно свидетельствует об активации катаболизма белка предположительно вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (операционный стресс) (таблица 4).

В 3-й группе (ГТ справа с применением ТЭС-те-

Уровни альбумина, мочевины и креатинина сыворотки крови на 4-е сутки эксперимента

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (ГТ)	Группа 3 (ГТ+ТЭС)	Группа 4 (ГТ+Тир)	Группа 5 (ГТ+Тир +ТЭС)
Альбумин, г/л	31,71±3,45	28,11±0,61*	25,17±3,34*	27,61±1,36*	25,00±2,14*
Мочевина, ммоль/л	7,41±2,4	8,97±1,01*	7,12±0,99	8,87±0,94*	5,29±1,44*
Креатинин, мкмоль/л	39,6±8,86	40,00±2,55	41,75±3,76*	49,0±11,31*	39,80±7,3

* $p \leq 0,05$ – уровень достоверности (объяснения в тексте).

рапии) на 4-е сутки, в сравнении с группой № 1 (интактные крысы), в крови отмечается статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации альбумина на 20,6 %, рост содержания креатинина на 5,1 %, при этом содержание мочевины достоверно не изменяется ($p \geq 0,05$). Гипоальбуминемия на фоне нормального, в сравнении с интактными крысами, содержания мочевины может быть объяснена преимущественным угнетением синтеза белка, признаки активации катаболизма белка, в отличие от группы № 2, не наблюдаются (таблица 4).

В 4-й группе (ГТ справа с последующим введением L-тироксина) на 4-е сутки, в сравнении с группой № 1 (интактные крысы), в крови отмечается статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации альбумина на 13 %, а также рост содержания мочевины на 16,4 % и креатинина на 19,1 %. Таким образом, изолированное применение L-тироксина для коррекции ПГ приводит к значительной активации катаболических процессов (предположительно развивается гипертиреоз на фоне избытка вводимого L-тироксина) (таблица 4).

В 5-й группе (ГТ справа с последующим применением L-тироксина и ТЭС-терапии) на 4-е сутки, в сравнении с группой № 1 (интактные крысы), в крови отмечается статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации альбумина на 21,1 %, снижение содержания мочевины на 28,6 %, при этом достоверных отличий в содержании креатинина, по сравнению с группой № 1 (контроль), не выявлено. Таким образом, гипопроteinемия, развивающаяся на фоне нормальных концентраций мочевины и креатинина, предположительно свидетельствует о белково-синтетической недостаточности. При этом в отличие от групп № 3 и № 4 не наблюдается признаков гиперактивации белкового катаболизма.

Таким образом, проведение правосторонней ГТ к 4-м суткам от момента операции сопровождается

падением концентрации тиреоидных гормонов (гипотиреоз), отличительным признаком которого является дефицит ТТГ. Наблюдаются косвенные признаки реакций гиперактивации белкового катаболизма.

На фоне изолированной коррекции ПГ методом ТЭС-терапии у крыс группы № 3 к суткам от момента операции наблюдаются более низкие уровни ТТГ, сТ3 и сТ4 в сравнении с крысами из группы № 2, а также косвенные признаки белково-синтетической недостаточности.

Проведение заместительной гормонотерапии L-тироксина у крыс группы № 4 приводит к значительному росту концентрации сТ4, однако на этом фоне отмечается падение концентрации ТТГ, что в целом свидетельствует об избытке экзогенного тироксина (гипертиреоз). Мы наблюдаем косвенные признаки значительной гиперактивации процессов катаболизма белков.

Только в группе № 5 (на фоне совместного применения ТЭС-терапии и заместительной гормонотерапии L-тироксина) мы видим, что содержание ТТГ впервые возвращается к контрольным значениям. Однако концентрации сТ3 и сТ4 значительно превышают контрольные значения, что свидетельствует об избытке экзогенного Т4. Наблюдаются косвенные признаки белково-синтетической недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дыдышко Е.И. Динамика показателей иммуноантиоксидантного статуса у пациентов с гипотиреозом на фоне ТЭС-терапии / Е.И. Дыдышко О.С. Охременко, В.Д. Левичкин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 50–54.
2. Липатова А.С. Модификация методики ТЭС-терапии для её применения у мелких лабораторных грызунов / А.С. Липатова, П.П. Поляков, А.Х. Каде [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22696> (дата обращения: 20.05.2016).
3. Смянова Л.А. Модель острого гипотиреоидного состояния у крысы / Л.А. Смянова, А.Х. Каде, С.А. Занин [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаменталь-

ных исследований. – 2012. – № 12. – С. 100–101. URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=3217> (дата обращения: 20.05.2016).

4. Трофименко А.И. β-эндорфин и цитокиновый профиль в динамике экспериментального ишемического инсульта / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, В.В. Мясникова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=16368> (дата обращения: 29.08.2016).

5. Hou T.D. Beta-endorphin suppresses release of thyrotropin-releasing hormone in rat hypothalamus during acute hypoxia

exposure / T. D. Hou, J. Z. Du // Acta Pharmacol. Sin. – 2002. – Vol. 23. (10). – PP. 878–881.

6. Kurmann A. Impact of surgical technique on operative morbidity and its socioeconomic benefit in thyroid surgery / A. Kurmann, F. Martens, R. Inglin [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2012. – Vol. 397. – PP. 1127–1131. doi: 10.1007/s00423-012-0980-2.

7. Verloop H. Risk of Hypothyroidism following Hemithyroidectomy: Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Studies / H. Verloop, M. Louwerens, J.W. Schoones [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Vol. 97(7). – PP. 2243–2255. doi: 10.1210/jc.2012-1063.

И.В. КАМИНСКИЙ

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИТОНИТА

*Кафедра хирургии № 1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295007, Россия, г. Симферополь, проспект Вернадского, дом 4.
Тел. +7 (978) 892-99-98. E-mail: Kaminsky_Igor@inbox.ru*

Работа выполнена на клиническом материале 118 больных, перенёвших ПОП, возникший в результате плановых (42) и экстренных (76) случаев абдоминальных операций. Было установлено, что гнойно-воспалительные осложнения после операции по поводу ПОП возникают у 35,6 % больных. Наиболее информативным методом диагностики раневых осложнений при ПОП являлся УЗ-контроль. Выявлено умеренное возрастание концентрации общих иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG в 1,2–1,3 раза выше нормы у больных с ПОП, что является важнейшим фактором прогнозирования и диагностики прогрессирующего перитонита и других ГСО. Отмечено, что применение способов ушивания полной эвентрации и закрытия лапаростомы улучшает результаты лечения и снижает риск возникновения осложнений в отдалённом периоде.

Ключевые слова: осложнения, иммуноглобулины, прогнозирование, диагностика, эвентрация.

I.V. KAMINSKY

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF POSTOPERATIVE PERITONITIS

*Department of surgery № 1 Medical Academy named after S. I. Georgievsky FSAAO HA «Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky», Russia. 295007, Simferopol, prospekt Vernadskogo, 4.
Tel. +7 (978) 892-99-98. E-mail: Kaminsky_Igor@inbox.ru*

Work is executed on a clinical material of 118 patients, transferred the POP who has arisen as a result of scheduled (42) cases and emergency (76 cases) abdominal operations. It has been established, that pyoinflammatory complications after operation concerning the POP arise at 35,6 % of patients. The most informative method of diagnostics wounds complications at the POP was the US-control. Moderate increase of concentration of general antibodies IgA is revealed, IgM and IgG in 1,2–1,3 times norms at patients with the POP that is the major factor of forecasting and diagnostics of a progressing peritonitis and others PSC are higher. It is marked, that application of ways to take in full eventration and closings laparostomy improves results of treatment and reduces risk of occurrence of complications in the remote period.

Key words: complications, immunoglobulin's, forecasting, diagnostics, eventration.

Введение

В структуре послеоперационных осложнений послеоперационный перитонит (ПОП) занимает особое место, являясь наиболее частой причиной релапаротомии (РЛ). Причем в общем количестве гнойно-септических осложнений (ГСО) на долю послеоперационного перитонита приходится 50 %, а среди повторно оперируемых – 57–60 % [1, 4, 7].

Летальность при ПОП продолжает оставаться довольно высокой и составляет от 50 до 82 %, а в группе умерших после операций на органах брюшной полости – 50 – 86 % больных [4, 2, 6]. При прочих равных условиях ПОП развивается чаще у больных пожилого возраста, при паллиативных и комбинированных вмешательствах [8].

Высокая летальность после релапаротомии