

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.831-005.1-07:616.154:577.175.44

А. В. Елфимов¹, Н. Н. Спирин¹, А. Д. Ноздрачев³, М. М. Фатеев², А. О. Иванов¹**СОДЕРЖАНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии и медицинской генетики (зав. — проф. Н. Н. Спирин) и²кафедра нормальной физиологии (зав. — доц. В. Н. Воловенко) Ярославской государственной медицинской академии, ³кафедра общей физиологии (зав. — акад. РАН А. Д. Ноздрачев) Санкт-Петербургского государственного университета

С помощью радиоиммунологического метода с радиоиммунологическим анализом изучали концентрацию тиреоидных гормонов (ТТГ, T_3 и T_4) в крови у пациентов с геморрагическим инсультом в виде внутримозговой гематомы. Были проанализированы 2 группы больных: 1-я — прооперированные с целью удаления внутримозговой гематомы и 2-я — пациенты с консервативным лечением. Оперативное вмешательство заканчивалось локальным фибринолизом остатка гематомы. Уровень тиреоидных гормонов исследовали в динамике с 1-го по 28-й день лечения. Каждая группа впоследствии была разбита на 2 подгруппы: выживших и умерших. В группе консервативного лечения смертность составила 77,2%, а у прооперированных — 17,2%. В ходе проведенных исследований установлено повышение концентрации ТТГ в случаях благоприятного исхода течения инсульта. У всех пациентов выявлена низкая концентрация T_3 , более выраженная у больных с плохим исходом. Уровень T_4 не отличался от контрольных значений у больных с хорошими результатами. Удаление гематомы способствовало повышению концентрации ТТГ и трийодтиронина.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, тиреоидная система, локальный фибринолиз.

A. V. Yelfimov¹, N. N. Spirin¹, A. D. Nozdrachev³, M. M. Fateyev², A. O. Ivanov¹**THE LEVELS OF THYROID HORMONES IN HEMORRHAGIC STROKE**¹Department of Neurology with a Course of Neurosurgery and Medical Genetics and ²Department of Normal Physiology, Yaroslavl State Medical Academy; ³Department of General Physiology, Saint Petersburg State University

Radioimmunoassay using was used to study the blood concentrations of thyroid hormones (thyroid-stimulating hormone (TSH), T_3 , and T_4) in patients with hemorrhagic stroke as intracerebral hematoma. The authors analyzed two patient groups: 1) those operated on for intracerebral hematoma removal; 2) those receiving medical treatment. Surgical intervention resulted in local fibrinolysis of a hematoma remnant. The level of thyroid hormones was studied over time from the 1st day to the 28th day of therapy. Each group was then divided into 2 subgroups: survivors and dead patients. Mortality group was 77.2% in the medical treatment group and 17.2% in the surgical treatment group. The performed studies established elevated concentrations in cases of good outcome of stroke. All the patients were found to have low T_3 concentrations that were more pronounced in patients with a poor outcome. The level of T_4 did not differ from the control values in patients with good results. Hematoma removal contributed to an increase in the concentrations of TSH and triiodothyronine.

Key words: hemorrhagic insult, thyroid system, local fibrinolysis.

Внутримозговые гематомы (ВМГ) как при травме мозга, так и при геморрагическом инсульте (ГИ) приводят в конечном итоге к разрушению структур головного мозга, что является пусковым фактором развития нейровегетативного синдрома с вовлечением в патологический процесс гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и надпочечниковой систем [3, 10, 12, 16]. В результате происходит снижение концентрации трийодтиронина (T_3) при нормальном или даже повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) — так называемый низкий T_3 синдром [4]. В развитии этого синдрома играют роль нарушения процессов превращения тироксина (T_4) в его метаболически активную форму T_3 под действием свободных радикалов и свободных жирных

кислот [8, 9, 13]. Было также установлено, что степень угнетения тиреоидного метаболизма имеет прогностическое значение [4, 7].

Иммуногистохимическое картирование в мозге выявило тесную взаимосвязь центральных тиронергических и норадренергических систем [11]. Зафиксировано, что субмикромоллярные концентрации T_3 и T_4 имеют нейротрансмиттерный механизм действия [15]. Специфический для мозга субстрат протеинкиназы C-RC3/нейрогенин, связанный с кальмодулином и участвующий в постсинаптических процессах, является тиреоидзависимым [14]. Головной мозг и сердечно-сосудистая система чрезвычайно чувствительны к дефициту тиреоидных гормонов [1–3].

Вполне естественным является предположение, что ВМГ при ГИ и лечебная тактика определяют выраженность тиреоидной дисфункции и клинические исходы.

Целью исследования являлось изучение состояния тиреоидной системы в различные стадии ГИ.

Материалы и методы

Все пациенты, у которых отсутствовали в анамнезе заболевания щитовидной железы (ЩЖ), но имевшие гипертоническую болезнь III стадии, рис-

Сведения об авторах**Для контактов:**

Елфимов Андрей Васильевич, канд. мед. наук, доцент.

Адрес: 150011, Ярославль, ул. Загородный сад, 11

Телефон: 8(4852) 732571

e-mail: emf@bk.ru;

Спирин Николай Николаевич, доктор мед. наук, профессор.

Ноздрачев Александр Данилович, доктор мед. наук, профессор,

акад. РАН.

Фатеев Михаил Михайлович, доктор мед. наук, профессор кафедр.

Иванов Андрей Олегович, ассистент кафедры.

ка 3, относились к одной возрастной категории (от 50 до 60 лет) и были разбиты на 3 группы: 1-я включала 58 прооперированных пациентов обоего пола (средний возраст $53,3 \pm 1,47$ года), 2-я — 22 человека обоего пола (средний возраст $58,1 \pm 1,95$ года), которым проводили консервативное лечение, и 3-я (группа контроля) — 16 человек обоего пола (средний возраст — $55,0 \pm 3,88$ года).

Первоначально 1-ю и 2-ю группы составляли пациенты с отрицательной или отсутствием положительной неврологической динамики на фоне консервативного лечения ГИ; во 2-ю группу вошли больные, чьи родственники категорически отказались от операции. Пациенты группы контроля обследовались и лечились в кардиологическом стационаре по поводу гипертонической болезни III стадии, риска 3. Больные 1-й и 2-й групп получали следующие препараты: актовегин, берлитион или тиоктадид, маннитол, раствор Лабора внутривенно, ницерголин внутримышечно. Также внутривенно использовались антибиотики (с учетом результатов бактериологического исследования мокроты) в случае наличия гипостатической бронхопневмонии и антибиотики той же группы с целью предупреждения менингоэнцефалита при дренировании гематомы. Антигипертензивная терапия во всех исследуемых группах (в том числе в группе контроля) была идентична, состояла из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и калийсберегающих диуретиков. Пациентам не проводилось лечение гепарином, стероидами, дофамином.

В 1-й группе в предоперационном периоде (на 1—7-е сутки после ГИ), а также в послеоперационном периоде (на 1—3-и, 3—7-е, 7—14-е, 14—21-е сутки) определяли концентрации ТТГ, общего T_3 , общего тироксина (T_4) в сыворотке крови. Аналогичные исследования проведены во 2-й и 3-й группах. В основе периодизации ГИ заложены критерии внутримозговой гематомы, определяемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в зависимости от стадии распада гемоглобина [6].

Для определения концентрации гормонов в сыворотке крови применяли радиоиммунологические методы с использованием РИА-наборов фирмы "Immunotech" (Чехия), основанные на выявлении меченных изотопом йода ^{125}I антител или антигенов, связывающихся с комплементарными участками молекулы гормона. Исследования проводились на гамма-счетчике Canberra Packard Cobra II Series, Auto-Gamma (Чехия). Аналитическая чувствительность набора для иммунорадиометрического определения ТТГ составляет 0,025 мМЕ/л, а функциональная — 0,141 мМЕ/л.

Показания к хирургическому удалению ВМГ определяли на основании результатов рентгеновской компьютерной томографии (томограф GE SYTEC SRI фирмы "GENERAL ELECTRIK", США). Операции выполнены классическим пункционно-аспирационным методом. В ходе операции удаляли от 30 до 50% объема гематомы. Завершалось вмешательство наружным дренированием для локального фибринолиза остатков гематомы. Тяжесть состояния оценивали по Шкале Ком Глазго

(ШКГ), результаты лечения — по Шкале Исходов Глазго (ШИГ).

Все данные обработаны в программе "Statistica 6.0". После их проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро—Уилки с целью определения значимости различий между переменными мы использовали ранговый критерий Манна—Уитни. Количественные признаки, не имеющие нормального распределения, а также выборки малых объемов описывали медианой и интерквартильным размахом Me ($Хе\ 1/4$; $Хе\ 3/4$). В случае нормального распределения значения описаны как $M \pm \sigma$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За весь период госпитализации в 1-й группе умерли 10 (17,2%) человек, а во 2-й — 17 (77,2%) пациентов.

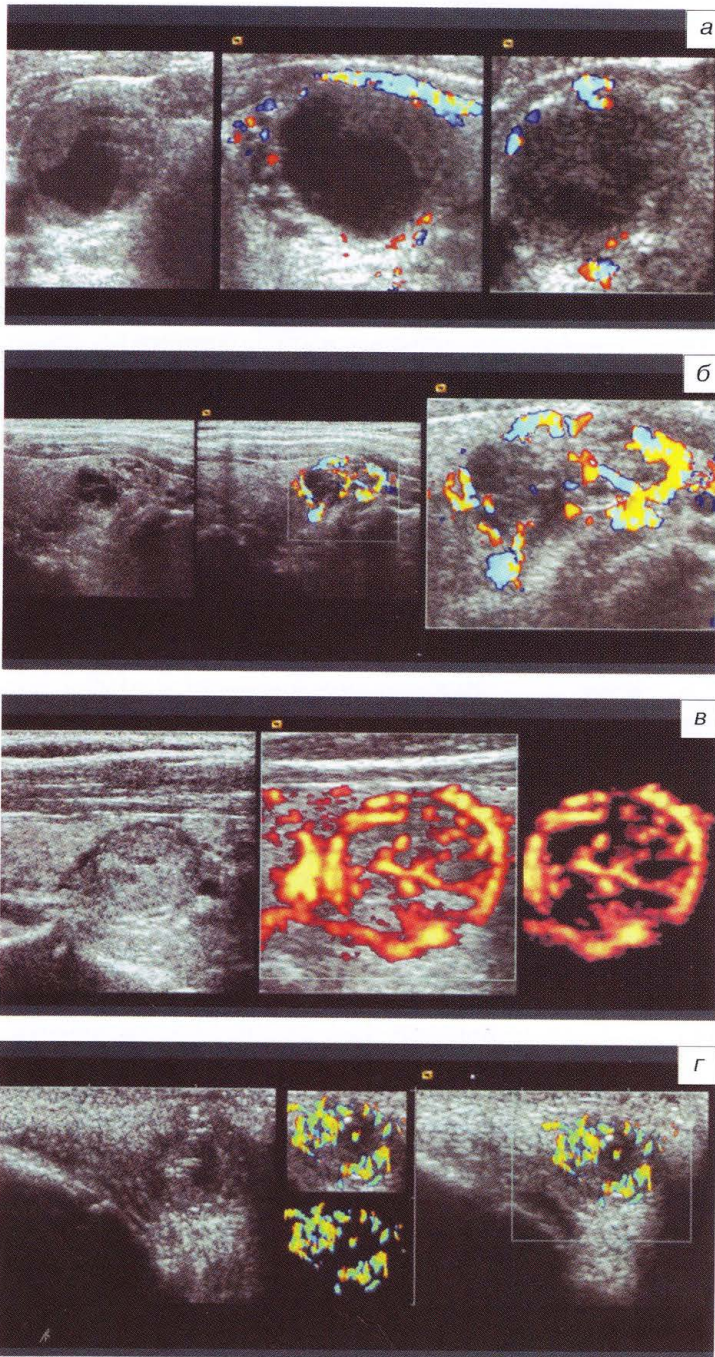
В 1-й группе тяжесть состояния до операции (в 1-е сутки после ГИ) по ШКГ была $9,58 \pm 0,66$ балла, во 2-й — $10,4 \pm 0,63$ балла ($p = 0,065$). Результаты лечения по ШИГ на момент выписки пациентов из стационара в 1-й группе составили $3,8 \pm 0,12$ балла, во 2-й — $3,2 \pm 0,2$ балла и достоверно различались ($p = 0,007$).

У всех пациентов в первые 7 дней, вне зависимости от методов лечения, зарегистрировано изменение концентрации гормонов тиреоидной системы (см. таблицу). Так, уровень ТТГ по сравнению с таковым в контрольной группе был минимальным у пациентов с поверхностной комой (в 1,5 раза меньше, $p = 0,0074$), а максимальным — у больных, находящихся в оглушении (в 1,1 раза больше, $p = 0,006$). Концентрация T_3 у всех пациентов была низкой: минимальные значения T_3 по сравнению с таковыми в контрольной группе были у больных в оглушении (в 2 раза меньше, $p = 0$), а максимальные — у пациентов с поверхностной комой (в 1,6 раза меньше, $p = 0,0009$). Концентрация T_4 была несколько выше нормальных значений у больных в оглушении ($p = 0,001$), практически совпадала с контрольными значениями у пациентов в сопоре

Концентрация гормонов тиреоидной системы в крови у всех пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от уровня нарушения сознания (первые 7 дней после ГИ) по ШКГ [Me ($Хе\ 1/4$; $Хе\ 3/4$)]

ШКГ	Гормон		
	ТТГ, мМЕ/л	T_3 , нмоль/л	T_4 , нмоль/л
Контроль ($n = 16$)	1,95 [1,06; 2,6]	1,99 [1,85; 2,49]	97 [68; 107,5]
Оглушение ($n = 43$)	1,8 [0,7; 2,4]*	1 [0,72; 1,2]*	99 [76; 119]*
Сопор ($n = 28$)	1,08 [0,6; 1,8]**	0,84 [0,75; 1,3]**	87 [78; 115]*
Кома I ($n = 9$)	1,2 [0,53; 1,8]**^	1,15 [1; 1,45]**^	82 [64; 86]**^

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы; # — между показателями больных с оглушением и сопором, оглушением и поверхностной комой; ^ — между показателями больных с сопором и поверхностной комой.



Различные варианты кровоснабжения ЩЖ.

а — Преимущественно периферическое кровоснабжение коллоидного узла (распределение единичных фрагментов цветных картограмм потоков по периферии узлового образования). Случай верифицирован; *б* — равномерное распределение цветных картограмм потоков внутри и по периферии кистозно-солидного узла (с большей интенсивностью перинодулярных). Случай верифицирован; *в* — равномерное распределение цветных картограмм потоков внутри и по периферии аденоматозного узла (с активным интранодулярным кровоснабжением). Случай верифицирован; *г* — равномерное распределение цветных картограмм потоков внутри и по периферии узла. Папиллярный рак ЩЖ. Случай верифицирован.

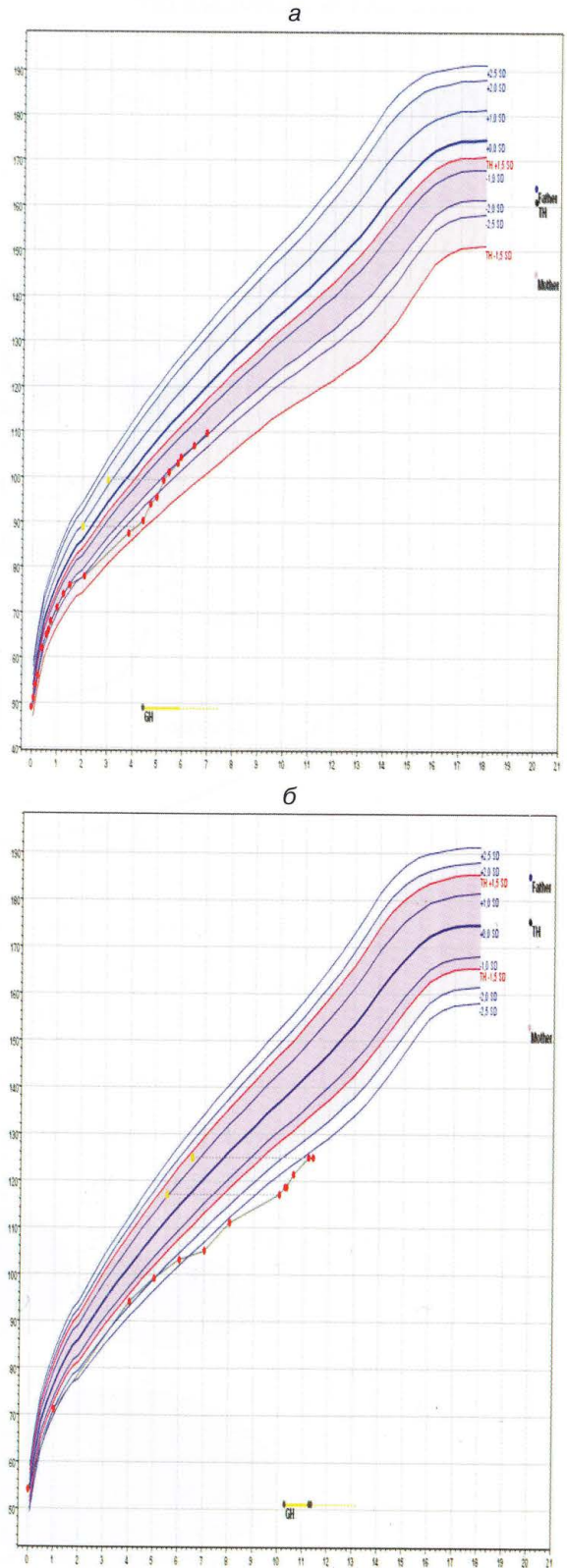


Рис. 1. Кривые роста при семейной (*а*) и несемейной (*б*) формах идиопатической низкорослости.

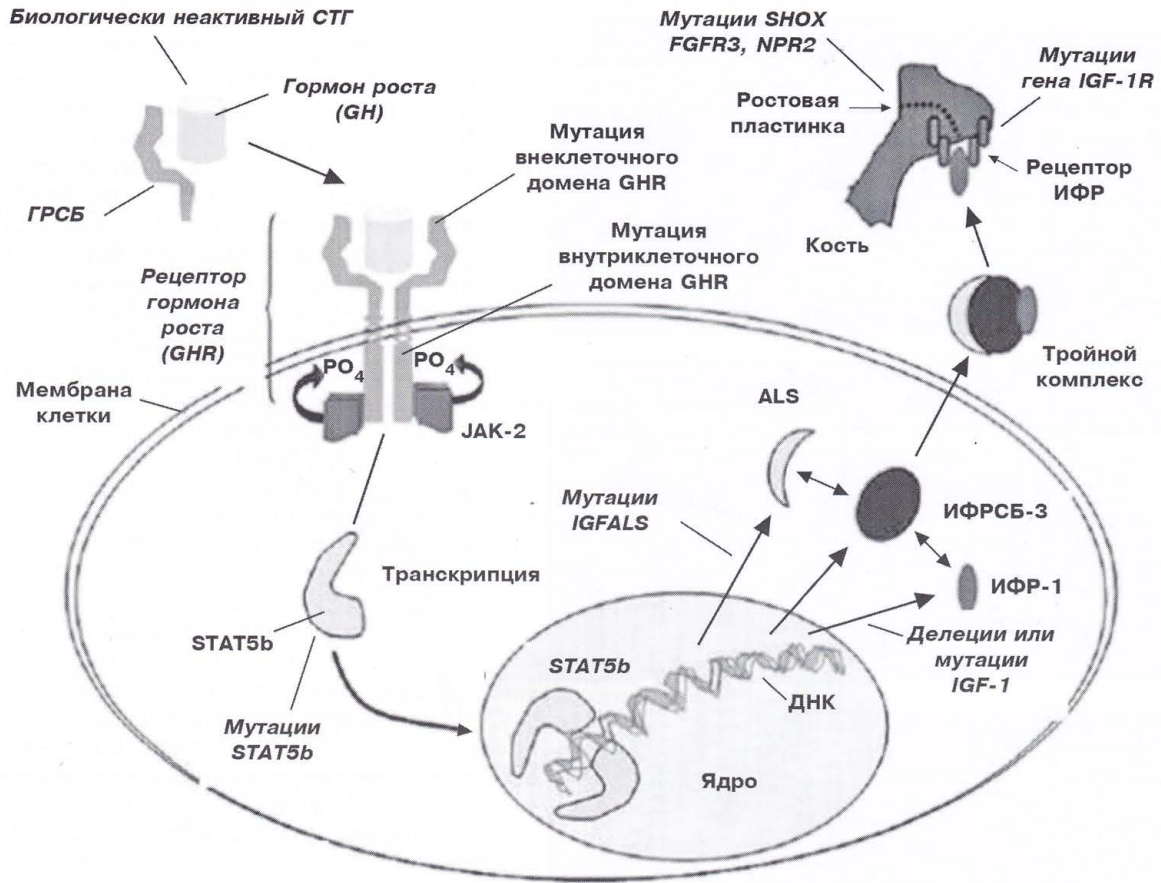
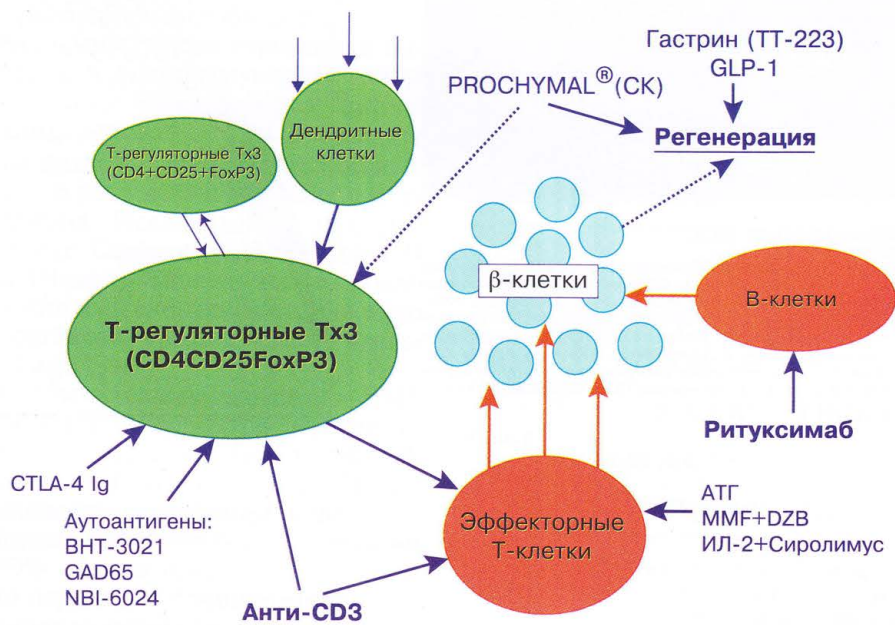


Рис. 5. Генетика идиопатической низкорослости.



Основные направления иммунотерапевтических вмешательств при СД 1-го типа. Обяснение в тексте.

($p = 0,18$) и была снижена у больных с поверхностной комой ($p = 0,015$).

В группе контроля концентрация ТТГ была 1,95 [1,06; 2,06] мМЕ/л, T_3 — 1,99 [1,85; 2,49] нмоль/л, T_4 — 97 [68; 107,5] нмоль/л и практически не изменялась в течение всего периода наблюдений (рис. 1–3).

У выживших больных 1-й группы уровень ТТГ в первые 3–7 сут после ГИ был достоверно выше ($p = 0,02$) по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля и составлял 1,8 [0,93; 2,8] мМЕ/л (см. рис. 1). После операции (3–7-е сутки) концентрация ТТГ увеличивалась до 2,4 [1,7; 3,03] мМЕ/л ($p = 0,003$).

Среди умерших больных 1-й группы уровень ТТГ изначально был ниже (1,09 [0,84; 1,37] мМЕ/л, $p = 0,013$) по сравнению с показателями контрольной группы и имел минимальные значения непосредственно перед операцией (0,55 [0,42; 0,6] мМЕ/л, $p = 0,004$). В послеоперационном периоде (3–7-е сутки) концентрация ТТГ имела тенденцию к увеличению до 0,6 [0,3; 2,1] мМЕ/л ($p = 0,037$); далее на 7–21-е сутки повышалась — 0,9 [0,1; 1,8] мМЕ/л ($p = 0,025$) и 0,92 [0,46; 1,3] мМЕ/л ($p = 0,025$) соответственно (см. рис. 1).

Уровень общего T_3 у всех пациентов 1-й группы в предоперационном периоде был низким по сравнению с таковым в контрольной группе и составлял от 1,17 [0,72; 1,2] нмоль/л ($p = 0,012$) до 1 [0,78; 1,3] нмоль/л ($p = 0$) у выживших и от 1,09 [0,84; 1,37] нмоль/л ($p = 0,0014$) до 1,0 [0,81; 1,4] нмоль/л ($p = 0,00014$) у умерших (см. рис. 2). В период 7–14-х суток с момента операции у выживших пациентов концентрация T_3 имела отчетливую тенденцию к нарастанию (до 1,13 [0,7; 1,43] нмоль/л, $p = 0,00084$), а в случаях смертельных исходов прогрессивно снижалась (до 0,5 [0,07; 0,97] нмоль/л, $p = 0,0081$). Различия концентрации T_3 между выжившими и умершими пациентами в послеоперационном периоде были достоверны (см. рис. 2).

Концентрация общего T_4 в крови в 1-й группе выживших больных в предоперационном периоде была выше по сравнению с контрольными значениями (см. рис. 3) и составляла от 100 [68; 117] нмоль/л ($p = 0,01$) до 109,5 [85; 124] нмоль/л ($p = 0$). Эти данные не отличались от значений умерших больных в 1–3-и сутки после инсульта, у которых значения T_4 колебались от 87,5 [72,5; 73,5] нмоль/л ($p = 0,032$).

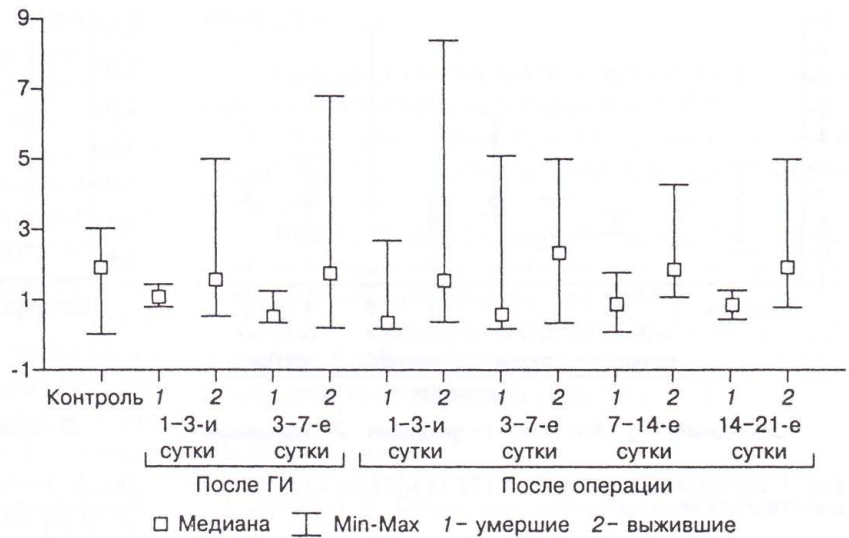


Рис. 1. Динамика концентраций ТТГ (в мМЕ/л) в группе оперированных больных.

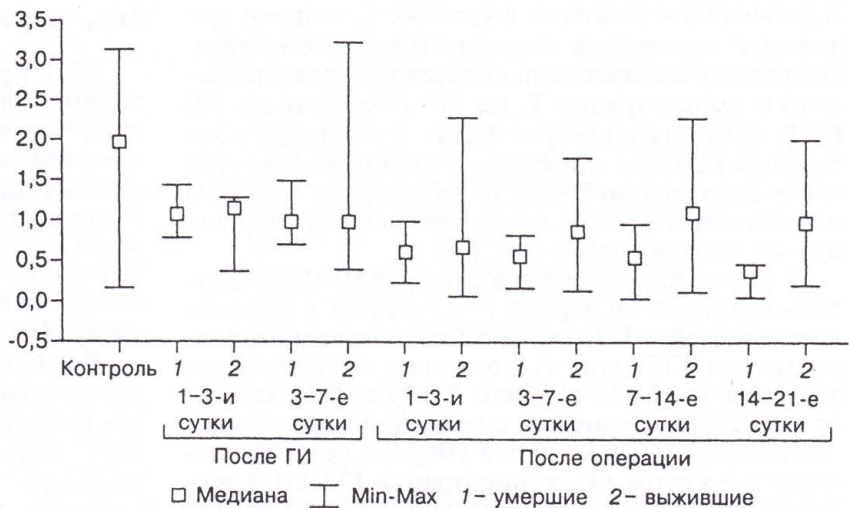


Рис. 2. Динамика концентраций T_3 (в нмоль/л) в группе оперированных больных.

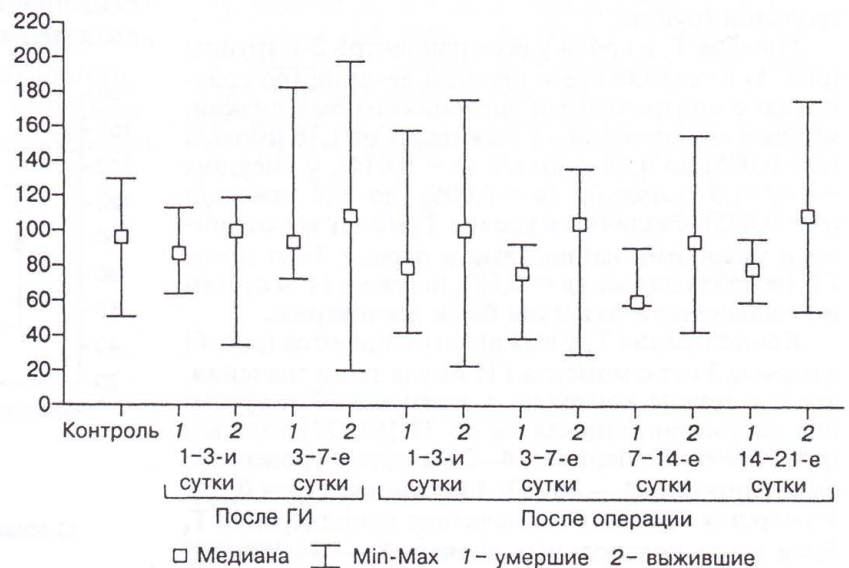


Рис. 3. Динамика концентраций T_4 (в нмоль/л) в группе оперированных больных.

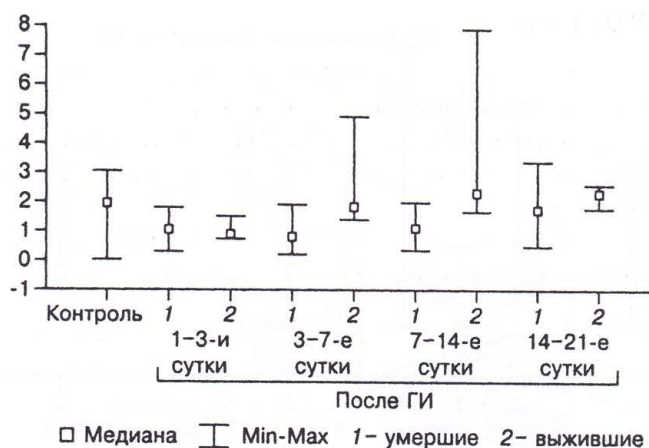


Рис. 4. Динамика концентраций ТТГ (в мМЕ/л) в группе консервативного лечения.

по сравнению с контролем) в первые трое суток до 94,0 [78; 71] нмоль/л ($p = 0,021$ по сравнению с контролем) в период 3—7-х суток после инсульта. В дальнейшем различия в уровнях T_4 в крови выживших и умерших больных были достоверны. Операция у выживших пациентов привела к повышению концентрации T_4 на 14—21-е сутки до 110 [95,0; 123,0] нмоль/л ($p = 0,033$), а у больных с летальным исходом снижалась в период 3—7-х суток после операции до 80 [62; 84] нмоль/л ($p = 0,0004$) и незначительно была выше у пациентов, умерших в более поздние сроки (см. рис. 3).

У выживших пациентов 2-й группы (консервативное лечение) в период 1—21-х суток с момента возникновения ГИ наблюдалось повышение концентрации ТТГ (рис. 4), достигшее максимальных значений на 7—14-е сутки: 2,3 [1,8; 2,6] мМЕ/л ($p = 0,025$) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. У умерших больных, начиная с 1-х суток ГИ, концентрация ТТГ была достаточно низкой и составляла 1,05 [0,5; 1,5] мМЕ/л ($p = 0,0067$). У умерших больных в период 14—21-х суток после инсульта содержание ТТГ практически совпадало с таковым у выживших и пациентов контрольной группы.

Уровень T_3 в крови у всех пациентов 2-й группы (рис. 5) в течение всего периода лечения (по сравнению с контрольными значениями) был низкий, медиана его колебалась у выживших от 1,16 нмоль/л ($p = 0,005$) до 0,68 нмоль/л ($p = 0,014$), у умерших — от 1,3 нмоль/л ($p = 0,006$) до 0,5 нмоль/л ($p = 0,025$). Различий в уровне T_3 между выжившими и умершими пациентами в первые 7 сут после ГИ не наблюдалось ($p = 0,68$), но уже к 14-м суткам и в дальнейшем различия были достоверны.

Концентрация T_4 у выживших пациентов (рис. 6) в первые 3 сут с момента ГИ имела те же значения, что и в группе контроля, а затем к 3—7-м суткам она достоверно снижалась до 77 [62; 77] нмоль/л ($p = 0,0046$). В период 14—21-х суток уровень T_4 был нормальный — 79 [63; 135] нмоль/л ($p = 0,25$). У умерших пациентов изначально концентрация T_4 была ниже контрольных значений — 84 [80; 88] нмоль/л ($p = 0,01$), далее на протяжении лечения прогрессивно снижалась, достигая минимальных

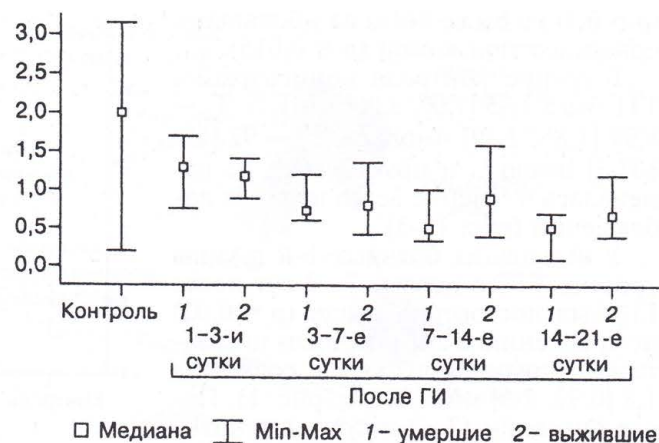


Рис. 5. Динамика концентраций T_3 (в нмоль/л) в группе консервативного лечения.

значений на 14—21-е сутки — 75,5 [52; 82] нмоль/л ($p = 0,01$).

Обсуждение

ВМГ при ГИ вызывают дисфункцию гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы. Создается впечатление, что выраженность этой дисфункции ассоциирована с клиническим исходом ГИ. Выявленные нами изменения тиреоидной системы были более грубыми у пациентов, находящихся в коме и сопоре, по сравнению с пациентами в оглушении, что согласуется с данными других исследований при тяжелой черепно-мозговой травме [7, 10—12].

В первые 3 сут с момента возникновения ВМГ концентрация ТТГ у выживших пациентов была достоверно выше по сравнению с данными умерших больных, что указывает на раздражение структур гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Изначально низкие концентрации ТТГ у умерших впоследствии больных свидетельствуют о развитии более выраженных патологических процессов в вышеуказанных структурах, что является прогностически неблагоприятным фак-

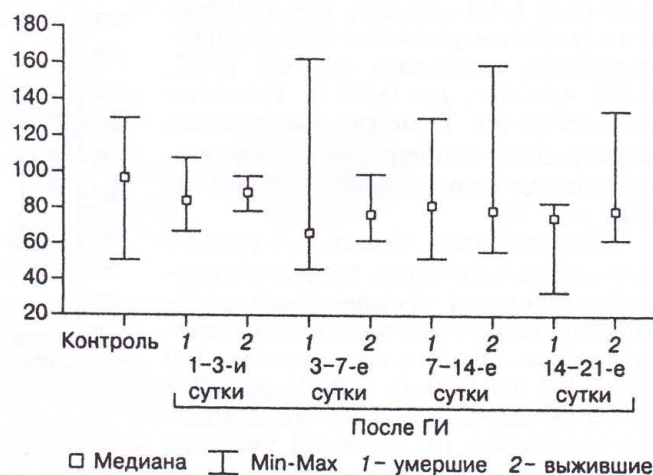


Рис. 6. Динамика концентраций T_4 (в нмоль/л) в группе консервативного лечения.

тором в течении ГИ. Концентрация T_3 во всех наблюдениях была низкой. В группе неоперированных больных уровень T_3 среди выживших пациентов оставался стабильным, тогда как у умерших впоследствии пациентов — прогрессивно снижался. Вполне вероятно, что низкая концентрация T_3 у выживших после операции является физиологически выгодным для организма состоянием. Концентрация T_4 у лечившихся консервативно исходно была низкой, а на 7–14-е сутки после ГИ в группе выживших уровень T_4 приблизился к контрольным значениям. Во всех случаях летального исхода концентрация T_4 продолжала снижаться. У оперированных больных с благоприятным исходом уровень T_4 после операции практически не отличался от контрольных значений. У больных, умерших в послеоперационном периоде, оперативное вмешательство не повлияло на концентрацию T_4 .

Таким образом, оперативное лечение ВМГ при ГИ позволяет снизить смертность в 4,5 раза, что согласуется с результатами ведущих специалистов в хирургии инсультов [5]. Устранение компрессии головного мозга способствует восстановлению нейродинамических процессов, в том числе и в структурах, определяющих состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Вполне вероятно, что такая малотравматичная операция, как пункционно-аспирационная эвакуация гематомы, приводит к раздражению стресс-реализующих структур мозга и тем самым к угнетению тиреоидного обмена. Изменение тактики удаления гематомы (исключение аспирационного метода и замена его локальным фибринолизом) позволит снизить интраоперационное раздражение срединных структур мозга и тем самым уменьшить угнетение тиреоидной системы [5]. На момент выписки всех больных из стационара отмечалась гипотиреоидизация, что согласуется с результатами исследований у пациентов с острой сосудистой патологией головного мозга [4].

Выводы

1. При инсультных ВМГ наблюдаются изменения уровня тиреоидных гормонов и ТТГ.
2. Снижение уровня T_3 и ТТГ у пациентов с ГИ ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом.
3. Функция тиреоидной системы является одним из индикаторов прогноза и определения тактики лечения при инсультных ВМГ.
4. После проведения оперативного вмешательства при ВМГ наблюдается восстановление концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — Л., 1989.
2. Левченко И. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13–22.
3. Провоторов В. М., Грекова Т. И., Будневский А. В. // Рос. мед. журн. — 2002. — № 5. — С. 30–33.
4. Скворцова В. И., Платонова И. А., Островцев И. В. и др. // Журн. неврол. и психиатр. — 2002. — Т. 100, № 4. — С. 22–27.
5. Скворцова В. И., Крылов В. В. (ред.). Геморрагический инсульт: Практическое руководство. — М., 2005.
6. Трофимова Т. Н. (ред.). Нейрорадиология. — СПб., 2005.
7. Шотов А. А., Чудинов А. А. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1988. — Т. 88, № 5. — С. 11–13.
8. Boelen A., Platvoet-Ter Schiphorst M. C., Wiersinga W. M. // J. Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 77, N 6. — P. 1695–1699.
9. Chan P. H. // J. Neurotrauma. — 1992. — Vol. 9, Suppl. 2. — P. 417–423.
10. Chiolerio R., Berger M. // New Horizons. — 1994. — Vol. 17, N 1. — P. 25–29.
11. Dratman M. B., Gordon J. T. // Thyroid. — 1996. — Vol. 6. — P. 639–647.
12. Hackl J. M., Gottardis M., Wieser C. et al. // Intensive Care Med. — 1991. — Vol. 17, N 1. — P. 25–29.
13. Huang T. S., Boado R. J., Chopra I. J. et al. // Endocrinology. — 1987. — Vol. 121, N 2. — P. 498–503.
14. Inigues M. A., De Lecea L., Guandano-Ferraz A. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 3. — P. 1032–1041.
15. Matsuura H., Nakazawa S., Wakabayashi I. // Neurosurgery. — 1985. — Vol. 16. — P. 791–795.
16. Wang G. L., Zhu C. // Chin. Med. J. — 1991. — Vol. 104, N 9. — P. 764–769.

Поступила 18.03.08