

# ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМ ГЕСТОЗОМ

В. М. Женило, И. В. Михно

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону  
Курс анестезиологии-реаниматологии

## Perioperative Changes in the Pituitary-Adrenal and Pituitary-Thyroid Systems and Their Correction in Females with Severe Gestosis

V. M. Zhenilo, I. V. Mikhno

Rostov State Medical University, Course of Anesthesiology-Reanimatology, Rostov-on-Don

**Цель:** изучить уровень АКТГ, кортизола, тиреотропного гормона и тироксина в венозной крови у женщин с тяжелым гестозом в периоперационном периоде и разработать метод коррекции гормонального статуса. **Материал и методы.** Обследовано 89 женщин, оперативное родоразрешение которым проводили на фоне спинномозговой анестезии. Больных разделили на группы: контроль — женщины с неосложненной беременностью, группа I — женщины с тяжелым гестозом с применением общепринятой интенсивной терапии периоперационного периода, группа II — женщины с тяжелым гестозом с применением в комплексе интенсивной терапии разработанной схемы коррекции гормонального статуса, во время развития спинномозгового блока вводили в/в дексаметазон 8 мг, после развития блока применяли даларгин, 50 мкг/кг/час до окончания операции, в послеоперационном периоде в течение 3-х суток назначали дексаметазон — 4 мг в/м 2 раза в сутки. Определяли уровень гормонов методом ИФА в динамике: 1-й этап — до операции, 2-й этап — во время операции, 3-й, 4-й и 5-й этапы — в первые, третьи и пятые сутки после операции. **Результаты.** При физиологически протекавшей беременности реакция гормональной адаптационной системы на оперативное родоразрешение развивается в определенной последовательности: повышение активности гипофизарно-надпочечниковой системы с максимальным уровнем АКТГ и кортизола во время оперативного родоразрешения сменяется активизацией гипофизарно-тиреоидной системы с достижением максимального уровня тироксина на 5-е сутки послеоперационного периода. Прогрессирование гестоза до тяжелой степени сопровождается относительным снижением функциональных возможностей гипофизарно-надпочечниковой системы и щитовидной железы. Оперативное родоразрешение на фоне спинномозговой анестезии сопровождается активизацией гипофизарно-надпочечниковой системы с последующим развитием истощения. На этом фоне преждевременная компенсаторная активизация гипофизарно-тиреоидной системы в послеоперационном периоде вызывает развитие относительной недостаточности функциональных резервов щитовидной железы. При этом нарушается гормональное обеспечение восстановительных процессов послеоперационного периода. Нейропептид даларгин приводит к рациональному торможению секреции гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы и в сочетании с заместительной терапией дексаметазоном сохраняет гормональные резервы на послеоперационный период. Коррекция относительной гипокортизолемии предупреждает развитие преждевременной активизации гипофизарно-тиреоидной системы и истощение функциональных резервов щитовидной железы, нормализует последовательность активации эндокринных желез. **Ключевые слова:** гестоз, кесарево сечение, АКТГ, кортизол, ТТГ, тироксин.

**Objective:** to study the venous blood levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, thyrotropic hormone, and thyroxin in females with severe gestosis in the perioperative period and to develop a method for correction of the hormonal status. **Materials and methods.** Eighty and nine females in whom delivery had been performed under spinal anesthesia were divided into groups: a control group that comprised females with uncomplicated pregnancy; Group 1 included 26 females with severe gestosis to whom the conventional intensive care was delivered; Group 2 consisted of females with severe gestosis who received in the complex with intensive care the developed hormonal status correction scheme: dexamethasone, 8 mg, was intravenously injected during the development of spinal block; after its development, dalargin, 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  was used before the end of surgery; dexamethasone was intravenously given in a dose of 4 mg twice daily during 3 postoperative days. The levels of the hormones were determined by enzyme immunoassay over time: Stage 1 — before surgery; Stage 2 — during surgery; Stages 3, 4, and 5 — on postoperative days 1, 3, and 5, respectively. **Results:** In physiological pregnancy, a response of the hormonal adaptive system to surgical delivery develops in a certain order: the increased activity of the pituitary-adrenal system with the maximum levels of ACTH and cortisol during surgical delivery gives way to the activation of the pituitary-thyroid system with the achieved maximum level of thyroxin on postoperative day 5. Progression of gestosis to its severe degree is accompanied by a relative reduction in the functional capacities of the pituitary-adrenal system and thyroid. Surgical delivery under spinal anesthesia is attended by the activation of the pituitary-adrenal system, followed by the development of depletion. At this background, postoperative early compensatory activation of the pituitary-thyroid system promotes a relative insufficiency of thyroid functional reserves. At the same time, hormonal provision of postoperative restorative processes is impaired. The stress-limiting effect of the neuropeptide dalargin leads to the rationally inhibited hormonal secretion of the pituitary-adrenal system during surgical intervention in females with severe gestosis and, in combination with replacement therapy with dexamethasone, preserves hormonal reserves in the postoperative period. Correction of relative hypocortisolemia prevents the development of early activation of the pituitary-thyroid system and the depletion of thyroid functional reserves, and normalizes the sequence of activation of endocrine glands. **Key words:** gestosis, cesarean section, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, thyrotropic hormone, thyroxin.

Беременность закономерно сопровождается усилением функции эндокринных органов матери и фетоплацентарного комплекса. Активация желез адаптационной системы, в том числе гипофиза, щитовидной железы и надпочечников, направлена на обеспечение потребности в повышенном уровне метаболических процессов. Появление и прогрессирование гестоза приводит к функциональному напряжению гипофизарно-надпочечниковой системы с последующим развитием истощения физиологических резервов данной системы. Беременность, осложненная развитием гестоза, сопровождается снижением уровня кортизолемии соответственно тяжести заболевания. У женщин с гестозом отмечается компенсаторная активизация гипофизарно-тиреоидной системы [1, 2].

Резистентность организма и рациональное изменение гомеостаза в послеоперационном периоде во многом зависит от адекватности уровня гормонов в эффекторных клетках стрессорному воздействию. Усиление секреции глюкокортикостероидов, тиреоидных и других катаболических гормонов направлено на компенсацию нарушений, возникших в ходе операционной агрессии и обеспечение репаративных процессов энергией и пластическим материалом. При тяжелом гестозе нарушение гормонального статуса обусловлено не только неадекватной нервной регуляцией, но и неблагоприятным гуморальным влиянием гиперцитокинемии и эндотоксинемии, гипоксическим и эндотоксическим повреждением самих эндокринных желез, ослаблением действия гормонов на эффекторные органы. В подобной ситуации чрезмерная активация секреции эндокринных желез во время оперативного родоразрешения вызывает их истощение и развитие относительной функциональной недостаточности в послеоперационном периоде. Поэтому одна из задач анестезиологического пособия и интенсивной терапии — предупреждение избыточных эндокринных реакций, приводящих к гормональному истощению, заместительная терапия при эндокринной недостаточности и нормализация межэндокринных отношений. Для ускорения наступления анаболической фазы восстановления, необходимо создание условий для развития полноценной срочной адаптации — поддержание адекватного гормонального обеспечения на протяжении всей катаболической фазы стресса [1, 3].

Применение синтетических аналогов нейропептидов с целью активизации естественных стресс-лимитирующих систем организма является одним из перспективных путей, ограничивающих негативное действие хирургического стресса [4].

Цель исследования — изучить уровень АКТГ, кортизола, тиреотропного гормона и тироксина в венозной крови у женщин с тяжелым гестозом в периоперационном периоде и разработать метод коррекции гормонального статуса.

## Материалы и методы

Проведено обследование 89 женщин, оперативное родоразрешение (кесарево сечение) которым проводили на фоне спинномозговой анестезии. Больных разделили на группы: контроль ( $n=30$ ) — женщины с неосложненной беременностью.

Группа I ( $n=29$ ) — женщины с тяжелым гестозом с применением общепринятой интенсивной терапии послеоперационного периода, включающей: магниальную терапию (10–25 г/сутки 25% сернокислой магнезии в/м и в/в дозатором в течение 1–2-х суток); гипотензивную терапию (клофелин — 225–600 мкг/сутки или допегит — 1000–2000 мг/сутки *per os* в течение всего периода сохранения гипертензии); антиоксиданты (вит С — 500–1000 мг/сутки в/в и (или) вит Е — 300–600 мг/сутки в/м, эссенциале — 10 мл/сутки в/в в течение 1–2-х суток); антиагреганты и антикоагулянты (гепарин — 10 тыс ЕД/сутки п/к, аспирин — 100 мг/сутки *per os*); обезболивание (2% промедол — 2,0 в/м или 2% омнопон — 1,0 в/м в сочетании с кетопрофеном — 100 мг в/м);

Группа II ( $n=30$ ) — женщины с тяжелым гестозом с применением в комплексе интенсивной терапии разработанной схемы коррекции гормонального статуса: во время развития спинномозгового блока вводили в/в дексаметазон — 8 мг, после развития блока (до начала операции) начинали вводить в/в дозатором даларгин — 50 мкг/кг/час и продолжали до окончания операции, в послеоперационном периоде в течение 3-х суток назначали дексаметазон — 4 мг в/м 2 раза в сутки. Тяжесть гестоза определяли согласно шкале Goecke в модификации Г. М. Савельевой. Группы обследованных женщин были сопоставимы по росту-весовым показателям, возрасту, паритету родов.

Забор крови у обследуемых женщин осуществляли с 9 до 10 часов (исключая 2-й этап исследования) натошак из локтевой вены в стерильные центрифужные пробирки и немедленно центрифугировали при 3000 об/мин в течение 7-и минут. Отбирали сыворотку (для определения АКТГ — плазму с ЭДТА) и на 10-й минуте от забора крови помещали в морозильную камеру. Для определения уровня гормонов в периферической крови пациентов применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа. Использовали наборы реагентов фирм: «Алкор Био» (Санкт-Петербург) — кортизол, тироксин, ТТГ; «DSL» — АКТГ. Исследование проводили на анализаторе «Multiscan Primari EIA V. 2.1-0». Построение калибровочной кривой и расчет концентрации выполняли с помощью компьютерной программы. Исследование концентрации гормонов проводили в динамике: 1-й этап — до операции, 2-й этап — во время операции (после ушивания апоневроза), 3-й, 4-й и 5-й этапы — в 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции.

Статистическую обработку материала осуществляли пакетом прикладных программ «Excel» версия 7.0, раздел программы «Анализ данных» на PC Pentium-3 с использованием средней арифметической и стандартной ошибки средней, достоверность различий между группами на каждом этапе исследования оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

У женщин с неосложненной беременностью при оперативном родоразрешении на фоне спинномозговой анестезии активизируется гипофизарно-надпочечниковая система с повышением концентрации в периферической крови АКТГ в среднем на 89% и кортизола на 51% (табл. 1). На этом фоне регистрируется небольшое снижение активности гипофизарно-тиреоидной системы, что связано с высоким уровнем кортизола. Послеоперационный период характеризуется постепен-

Таблица 1

Динамика гормонального статуса у женщин группы контроля ( $M \pm m$ )

Показатель	Значение показателей на этапах исследования				
	1	2	3	4	5
АКТГ (пмоль/л)	14,7±1,5	27,8±1,9*	22,0±1,5*	16,1±1,2	11,8±1,1**
Кортизол (нмоль/л)	684,9±26,0	1027,2±48,2*	879,3±48,8*	749,0±34,0	542,4±31,6**
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,25±0,07	0,88±0,07*	1,09±0,05	1,39±0,08	1,21±0,11
Тироксин (нмоль/л)	162,2±4,0	141,8±3,9	176,4±7,2	197,4±6,5**	240,6±11,1*

Примечание. \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Динамика гормонального статуса у женщин группы I ( $M \pm m$ )

Показатель	Значение показателей на этапах исследования				
	1	2	3	4	5
АКТГ (пмоль/л)	11,8±1,1	23,6±1,5	16,2±1,1***	12,4±0,8**	10,9±0,9
Кортизол (нмоль/л)	446,5±32,9*	827,0±28,7*	492,6±27,8*	414,1±31,6*	355,6±26,4*
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,51±0,12	1,01±0,09	1,35±0,10**	1,46±0,11	1,32±0,09
Тироксин (нмоль/л)	143,3±6,8**	132,4±4,9	154,1±6,0**	174,2±6,7**	189,4±9,0***

Примечание. Оценку различия уровней АКТГ, кортизола, ТТГ и тироксина проводили между контролем и группой I –  $p_1$  на каждом этапе исследования. \* –  $p_1 < 0,001$ ; \*\* –  $p_1 < 0,05$ ; \*\*\* –  $p_1 < 0,01$ .

Таблица 3

Динамика гормонального статуса у женщин группы II ( $M \pm m$ )

Показатель	Значение показателей на этапах исследования				
	1	2	3	4	5
АКТГ (пмоль/л)	12,9±1,0	19,7±1,2***,##	11,2±0,9*,#	14,1±1,1	11,6±0,9
Кортизол (нмоль/л)	490,2±32,1*	706,1±34,6*,,##	331,0±38,0*,,#	525,6±28,7*,,##	443,0±31,3*,,##
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,59±0,10**	0,95±0,07	1,12±0,08	1,28±0,07	1,26±0,10
Тироксин (нмоль/л)	136,1±5,9***	122,7±4,2***	141,3±7,3***	167,3±6,0***	215,0±8,7##

Примечание. Оценку различия уровней АКТГ, кортизола, ТТГ и тироксина проводили между контролем и группой II –  $p_2$ , а также между группой I и группой II –  $p_2$  на каждом этапе исследования. \* –  $p_1 < 0,001$ ; \*\* –  $p_1 < 0,05$ ; \*\*\* –  $p_1 < 0,01$ ; # –  $p_2 < 0,01$ ; ## –  $p_2 < 0,05$ .

ным снижением уровня АКТГ и кортизола (на 5-е сутки, в среднем, до уровня 81 и 79%, соответственно, от предоперационного) и активизацией с 3-их суток гипофизарно-тиреоидной системы (кортизол угнетает активность системы ТТГ-тироксин). При этом максимальная концентрация ТТГ отмечена на 3-и сутки – 111%, а тироксина на 5-е сутки послеоперационного периода – 148% от исходных значений.

Особенностью состояния гомеостаза у беременных с гестозом тяжелой степени в предоперационном периоде (по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью) явилось снижение уровня АКТГ в среднем на 16% и кортизола на 32%, что свидетельствует об относительном снижении функциональных резервов гипофизарно-надпочечниковой системы. На этом фоне регистрируется повышение активности гипофизарно-тиреоидной системы – увеличение концентрации ТТГ в среднем на 24%. При этом определяется сниженный уровень тироксина – на 14%, что отражает относительную недостаточность функциональных резервов щитовидной железы.

У женщин с тяжелым гестозом группы 1 во время оперативного родоразрешения уровень АКТГ и кортизола понижался – в среднем на 15 и

19%, соответственно, по сравнению с группой женщин с неосложненной беременностью (табл. 2). В послеоперационном периоде отмечается развитие относительной функциональной недостаточности гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявилось в снижении уровня АКТГ в 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции в среднем на 26, 23 и 8%, соответственно, и кортизола на 44, 46 и 34%, соответственно, по сравнению с группой контроля. На фоне относительно сниженного уровня кортизола регистрируется повышенная концентрация ТТГ в 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции в среднем на 24, 5 и 9%, соответственно, однако уровень тироксина остается сниженным на 13, 12 и 21%, соответственно, по сравнению с группой контроля. Это отражает преждевременную компенсаторную активизацию гипофизарно-тиреоидной системы и относительное истощение функциональных резервов щитовидной железы.

При проведении разработанной схемы коррекции гормонального статуса у женщин с гестозом тяжелой степени (группа II) во время оперативного родоразрешения уровень АКТГ и кортизола регистрировался ниже – в среднем на 16 и 15%, соответственно, по сравнению с группой I (табл. 3). В 1-е сутки после операции данное разли-

чие сохранялось — на 30 и 33%, соответственно, что связано со стресс-лимитирующим действием даларгина, на фоне заместительного введения дексаметазона. Стресс-лимитирующее влияние даларгина заключается в его способности предупреждать чрезмерную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Наиболее выраженный эффект разработанной схемы терапии, заключающийся в снижении концентрации АКТГ и кортизола, регистрируется в течение суток. Данный эффект способствует сохранению функциональных резервов гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявилось в последующей положительной динамике уровня концентрации АКТГ и кортизола. На 3-и сутки после операции уровень АКТГ превышал аналогичный показатель группы сравнения в среднем на 14%, а кортизола — на 27%, что отражает возросшие функциональные возможности гипофизарно-надпочечниковой системы. Данное позитивное отличие сохранилось и на 5-е сутки послеоперационного периода, при этом уровень кортизола на 25% превышал концентрацию у женщин группы I. При проведении разработанной терапии отмечено снижение активности гипофизарно-тиреоидной системы в 1-е сутки после операции — уменьшение концентрации ТТГ в среднем на 17% и тироксина на 9%, что связано с влиянием заместительного введения дексаметазона и вторичным (длительным) эффектом нейропептида даларгина. При этом на пятые сутки концентрация тироксина регистрировалась на 14% выше по сравнению с аналогичным показателем женщин группы I, что свидетельствует об увеличении функциональных резервов щитовидной железы. Необходимо отметить, что данное повышение уровня тироксина является рациональным, так как совпадает с направленностью динамики описываемого показателя у женщин группы контроля.

### Заключение

Таким образом, при физиологически протекавшей беременности реакция гормональной

адаптационной системы на оперативное родоразрешение развивается в определенной последовательности: повышение активности гипофизарно-надпочечниковой системы с максимальным уровнем АКТГ и кортизола во время оперативного родоразрешения сменяется активизацией гипофизарно-тиреоидной системы с достижением максимального уровня тироксина на 5-е сутки послеоперационного периода.

Прогрессирование гестоза до тяжелой степени сопровождается относительным снижением функциональных возможностей гипофизарно-надпочечниковой системы и щитовидной железы. Оперативное родоразрешение на фоне спинномозговой анестезии при проведении общепринятой интенсивной терапии сопровождается активизацией гипофизарно-надпочечниковой системы с развитием истощения и появлением относительной недостаточности функциональных резервов надпочечников в послеоперационном периоде. На этом фоне преждевременная компенсаторная активизация гипофизарно-тиреоидной системы в послеоперационном периоде у женщин с тяжелым гестозом вызывает развитие относительной недостаточности функциональных резервов щитовидной железы. При этом нарушается гормональное обеспечение восстановительных процессов послеоперационного периода.

Стресс — лимитирующий эффект нейропептида даларгина приводит к рациональному торможению секреции гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы во время оперативного вмешательства у женщин с тяжелым гестозом и в сочетании с заместительной терапией дексаметазоном сохраняет гормональные резервы на послеоперационный период. Коррекция относительной недостаточности уровня кортизола предупреждает развитие преждевременной активизации гипофизарно-тиреоидной системы и истощение функциональных резервов щитовидной железы, нормализует последовательность активизации эндокринных желез.

### Литература

1. Садчиков Д. В., Василенко Л. В., Елютин Д. В. Гестоз. Саратов; 1999.
2. Salas S. P., Rosso P. Plasma volume, renal function and hormonal levels in pregnant women with idiopathic fetal growth restriction or preeclampsia. Hyperten. Pregn. 1998; 17 (1): 69–79.
3. Черный В. И. Постгипоксическая энцефалопатия. Киев: Здоровья; 1997.
4. Слепушкин В. Д. Использование даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии. Вестн. интенс. тер. 1996; 1: 7–8.

Поступила 31.01.06