

На правах рукописи

В. З. БЛАНКЛЕДЕР

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЕ
РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ
И НЕКОТОРЫЕ ПУТИ ИХ СНИЖЕНИЯ

(клинико-экспериментальная работа)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Свердловск, 1966

На правах рукописи

В. З. БЛАНКЛЕДЕР

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЕ
РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ
И НЕКОТОРЫЕ ПУТИ ИХ СНИЖЕНИЯ

(клинико-экспериментальная работа)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск, 1966

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии (зав. — проф. В. Ф. Колосовская), кафедре патологической физиологии (зав. — проф. Я. Г. Ужанский) Свердловского Государственного медицинского института (ректор — доцент В. Н. Климов) и в хирургическом отделении (зав. — Е. Я. Берестецкий) медсанчасти Уралмашзавода (главный врач — Л. Д. Волнова).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор В. Ф. Колосовская,

доктор медицинских наук, профессор Я. Г. Ужанский.

Диссертация изложена на 306 страницах машинописи: 268 страниц текста и 38 страниц указателя литературы.

Работа иллюстрирована 11 рисунками и 92 таблицами. Указатель литературы включает 275 работ отечественных и 136 — иностранных авторов.

Диссертация состоит из введения, заключения и 8 глав: 1) О послеоперационной тиреотоксической реакции (обзор литературы). 2) Характеристика температурных реакций у больных тиреотоксикозом. 3) Изменения температуры и газообмена у животных с экспериментальным тиреоидным токсикозом. 4) Влияние 6-метилтиоурацила на температуру и газообмен животных. 5) Гипотермический эффект пирамидона при экспериментальном тиреотоксикозе. 6) Гипотермический эффект аминазина при экспериментальном тиреотоксикозе. 7) Гипотермический эффект комбинированного применения аминазина и пирамидона при экспериментальном тиреотоксикозе. 8) Влияние одновременного комбинированного применения аминазина и пирамидона на послеоперационную температуру больных тиреотоксикозом.

Отзыв о диссертации дан Институтом экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (г. Москва).

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор М. И. Сахаров,

кандидат биологических наук, доцент Л. А. Подсосов.

Защита диссертации состоится 24 марта 1967 г. в Ученом совете Свердловского Государственного медицинского института.

Автореферат разослан 24 февраля 1967 г.

Достигнутые за последние годы значительные успехи в хирургии щитовидной железы позволили снизить до минимума послеоперационную летальность и значительно уменьшить число тяжелых послеоперационных реакций.

Вместе с тем остается еще много нерешенных вопросов в проблеме тиреотоксического криза, одного из тяжелых осложнений послеоперационного периода.

В послеоперационном периоде у больных тиреотоксикозом часто отмечаются резкие гипертермические реакции, сопровождающиеся гемодинамическими расстройствами и являющиеся проявлением тиреотоксического криза. Проблема гипертермий, как и самого криза, несмотря на многочисленные указания на них, до сих пор остается мало изученной.

После струмэктомий по поводу тиреотоксикоза у многих больных в течение 3 суток отмечается подъем температуры до 38° и выше (И. В. Григорьев, 1943; А. К. Горчаков, 1953; Г. Г. Караванов, 1953; Х. Д. Гаджиев, 1956; Н. О. Николаев, 1956; А. А. Дубровский, 1961). Отсутствие других признаков тиреотоксического криза, кроме гипертермии и гемодинамических расстройств, дает повод для сомнений — имеется ли в этих случаях тиреотоксический криз или нет.

Незнание характера послеоперационной температуры у больных тиреотоксикозом, времени и величины подъема и снижения ее, зависимости ее от тяжести и длительности заболевания и нарушений функций различных органов и систем организма и др. лишает почвы для целенаправленной профилактики и лечения послеоперационных гипертермий.

Для более углубленного изучения тиреотоксического криза мы поставили целью, по возможности, выяснить особенности гипертермической реакции у этих больных.

Немногочисленные и краткие литературные данные об изменении температуры тела в ближайшем послеоперационном периоде при тиреотоксикозе не отражают сдвигов в химической и физической терморегуляции у этих больных и не дают возможности правильно использовать имеющийся в настоящее время большой арсенал медикаментозных средств. Результатом такого незнания является применение, порою шаблонное, больших доз всевозможных препаратов, которые зачастую оказываются мало эффективными.

В борьбе с указанным осложнением ряд хирургов применяет в послеоперационном периоде большие дозы пирамидона; многие вводят аминазин в смеси с другими нейролегическими веществами, действие которых не всегда является эффективным в связи с применением их без учета времени возникновения гипертермической реакции. В литературе нет также указаний на механизм действия этих препаратов в ближайший период после операции, т. е. в период, когда возникают обострения тиреотоксикоза. Нет данных о длительности и степени снижения температуры и изменении газообмена при комбинированном применении аминазина и пирамидона.

Изучению ряда этих вопросов, важных как с теоретической, так и с клинической стороны, и посвящается данный труд.

Работа состоит из двух частей: клинической и экспериментальной. Клиническая часть (1 и 2 разделы) содержит наблюдения над 152 больными тиреотоксикозом; экспериментальная часть состоит из опытов, выполненных на 125 белых крысах-самках.

I. КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Температурные реакции у больных тиреотоксикозом

Нами изучались температурные реакции у 71 больного тиреотоксикозом. Тяжелая степень тиреотоксикоза была у 38 больных, средней тяжести — у 25 и легкая степень — у 8 больных. Значительная часть больных (44 человека) была старше 40 лет, причем свыше 50-летнего возраста было 23 больных. Длительность заболевания до 1 года имели 28 больных, от 1 до 3 лет — 27 больных и свыше 3 лет — 16 больных. У 35 больных имелся зоб III степени, у 32 — IV степени и у 4 больных — V степени. Диффузная форма зоба была у 50 больных, узловая — у 16 и смешанная — у 5 больных. До операции субфебрильная температура наблюдалась у 32 больных, нормальная — у 39 больных. Субтотальная резекция щитовидной железы по О. В. Николаеву произведена у 62 больных, гемиструмэктомия — у 9 больных.

Наибольшей тяжести заболевания соответствовало более длительное предоперационное лечение. Всем больным тяжелой и средней степени тиреотоксикоза проводилась надлежащая предоперационная подготовка: 6-метилтиоурацил, йодистые препараты, сердечные, седативные, 40% раствор глюкозы внутривенно, инсулин, витамины. У 66 больных

операция произведена под местной анестезией 0,25% раствором новокаина (с премедикацией, вводимой внутримышечно смесью: аминазина 2,5%—2,0, промедола 2%—2,0 и новокаина 0,5%—4,0), а у 5 больных — под эндотрахеальным эфирно-кислородным наркозом. В послеоперационном периоде больные тяжелой и средней степенью тиреотоксикоза получали преднизалон, адренескортикотропный гормон, внутривенно глюконат кальция, внутримышечно пенициллин (400 000 МЕ в сутки), периодически вдыхание кислорода, внутримышечно 4% раствор пирамидона по 5,0 3—4 раза в сутки, а также внутримышечно смесь, состоящую из аминазина 2,5%—2,0, промедола 2%—2,0 и новокаина 0,5%—4,0.

Температура тела измерялась через каждые 3 часа в течение суток в предоперационном периоде и на протяжении 3 суток с момента операции. Наряду с графиками почасовых измерений послеоперационной температуры, мы рассматривали в качестве наиболее точных показателей величину минимальной и максимальной суточной температуры тела.

По нашим данным наиболее значительная температурная реакция отмечалась в первые послеоперационные сутки; несколько меньшей, но явно высокой оставалась температура во вторые и третьи сутки. Обращает на себя внимание идентичность цифр максимальной температуры у больных тяжелой и средней степенью тиреотоксикоза ($38,4 \pm 0,1^\circ$) и меньший подъем температуры у больных легкой степенью тиреотоксикоза ($37,9 \pm 0,15^\circ$). Имевшаяся разница в $0,5^\circ$ в первые и $0,4^\circ$ во вторые сутки между максимальной температурой у больных тяжелой и средней степенью тиреотоксикоза, с одной стороны, и у больных легкой степенью, с другой стороны, статистически достоверна.

У всех больных наблюдался значительный рост температуры после 18 часов, а наибольшей величины она достигала в 21 час. После этого в течение ночного времени температура постепенно медленно снижалась.

Проведенное исследование показало, что большое значение в развитии послеоперационной гипертермии имеет степень тяжести тиреотоксикоза. Если у больных тяжелой и средней тяжестью тиреотоксикоза в течение первых двух суток температура превышала 38° , то у больных легкой степенью заболевания она была ниже 38° (различия достоверны).

Отмечаемый большинством хирургов подъем температуры до 38° и выше в течение 3—4 дней после струмэктомии у больных тиреотоксикозом не отражает истинной темпера-

турной динамики. Авторы, приводящие эти данные, пользовались обычными измерениями температуры 2 раза в сутки, что в действительности не отражает реального изменения температуры. Свидетельством этому является сравнение температуры, измеренной в 18 часов, с истинной максимальной температурой этих же больных. Так, у больных тяжелой степенью тиреотоксикоза температура в 18 часов в первые сутки в среднем по нашим данным равнялась $37,4^{\circ}$, во вторые — $37,7^{\circ}$ и в третьи сутки — $37,5^{\circ}$, т. е. была невысокой. На самом же деле максимальная температура у этих больных, измеренная после 18 часов, была гораздо выше: в первые сутки она равнялась $38,4^{\circ}$, во вторые — $38,1^{\circ}$ и в третьи сутки — $37,7^{\circ}$.

У больных, имевших до операции субфебрильную температуру, т. е. в случаях с нарушенной терморегуляторной функцией, наблюдалась более выраженная и наиболее продолжительная послеоперационная гипертермическая реакция.

У всех больных тиреотоксикозом гипертермия повышалась параллельно с увеличением основного обмена. У больных с основным обменом выше $+41\%$ максимальная температура в первые послеоперационные сутки составляла $38,8 \pm 0,16^{\circ}$, а у больных с основным обменом ниже $+40\%$ — $38,3 \pm 0,09^{\circ}$. Также возрастала степень послеоперационной гипертермии с увеличением поглощательной способности щитовидной железы (J^{131}). Так, у больных с поглощением J^{131} щитовидной железой ниже 40% максимум послеоперационной температуры равнялся $38,4 \pm 0,1^{\circ}$, а при более высоком проценте поглощения — $38,9 \pm 0,18^{\circ}$. Данные различия в уровнях послеоперационной температуры в зависимости от величины основного обмена и степени поглощения J^{131} достоверны.

Одна из характерных особенностей тиреотоксикоза — вегетативные расстройства, проявляющиеся в виде профузного потоотделения, вазомоторной лабильности и периферического расширения сосудов (Ш. Милку, 1962). Усиленное при тиреотоксикозе потоотделение облегчает теплорегуляцию и не допускает сильного повышения температуры (Б. А. Черногузов, И. Г. Баренблат, 1935; Б. Ц. Братанов, З. Станчев, 1962; П. И. Федорова, 1963). В отношении влияния потоотделения на характер послеоперационной температуры у больных тиреотоксикозом в доступной литературе указаний мы не нашли.

Из 71 исследованного больного значительное потоотделение отмечено у 50 человек. У этих больных наблюдалось меньшее повышение послеоперационной температуры, чем у больных, не имевших отчетливого потоотделения. Различия между данными группами больных в $0,6^{\circ}$ в 1 сутки, $0,4^{\circ}$ — во вторые и $0,5^{\circ}$ — в третьи сутки статистически достоверны. По-видимому, повышенная теплоотдача в виде потоотделения ослабляла проявление послеоперационной гипертермической реакции.

Известно, что, наряду со щитовидной железой, большое значение в терморегуляции имеет печень (А. А. Богомолец, 1928; S. S. Donhoffer, G. Szeqvari, J. Varqa-Nady, J. Yaraи, 1957; Y. Fouchet, 1960; П. Н. Веселкин, 1963). Однако указаний на роль печени в терморегуляции у больных тиреотоксикозом и особенно в тех значительных изменениях температуры, которые наблюдаются в ближайшем послеоперационном периоде, в доступной литературе мы не нашли.

Углеводная функция печени исследовалась у 51 из 63 больных тяжелой и средней степенью тиреотоксикоза; нарушенной она оказалась у 40 больных. В первые послеоперационные сутки температура была значительно выше (на $0,8^{\circ}$, $p < 0,001$) у больных с нарушенной углеводной функцией печени.

К нарушениям антитоксической функции печени мы относили случаи с выделением гиппуровой кислоты менее 65% через 4 часа после приема внутрь 4 г бензойнокислого натрия. Из 29 обследованных больных тяжелой и средней степенью тиреотоксикоза грубые нарушения этой функции отмечены у 13 больных, у которых выделение гиппуровой кислоты колебалось от 24,6% до 63,9% (в среднем 46,5%). Более высоким был подъем температуры (на $0,6^{\circ}$, $p < 0,02$) после операции у больных с нарушением обезвреживающей функции печени.

Показательно сравнение температуры больных с нормальными антитоксической и углеводной функциями и больных, у которых эти функции были нарушены. Если у первых максимальная температура в течение первых и вторых послеоперационных суток составляла соответственно $37,3 \pm 0,11^{\circ}$ и $37,6 \pm 0,07^{\circ}$, то у больных с нарушением этих функций уровень температуры был гораздо выше (соответственно $38,7 \pm 0,18^{\circ}$ и $38,2 \pm 0,1^{\circ}$, $p < 0,001$).

Следовательно, в ближайшем послеоперационном периоде

наиболее резкая гипертермическая реакция наблюдалась у больных с нарушением функциональной деятельности печени.

Известно, что у лиц молодого возраста лихорадочная реакция выражена сильнее, чем у лиц пожилого и старческого возраста. При тиреотоксикозе, как показали наши данные, степень повышения послеоперационной температуры почти одинакова у больных всех возрастов, и гипертермия у пожилых выражена так же отчетливо, как у лиц молодого возраста.

Несколько большую температуру мы отмечали у больных с более коротким анамнезом заболевания. В то же время на уровень послеоперационной температуры не влияли ни пол, ни форма зоба, ни степень увеличения щитовидной железы.

Наши исследования показали, что послеоперационная гипертермия является нежелательным патологическим явлением и поэтому предупреждение ее не ухудшает защитные способности организма, а, наоборот, облегчает течение послеоперационного периода.

Клинические наблюдения послеоперационных гипертермических реакций вызвали ряд вопросов, требовавших экспериментального изучения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Целью этих исследований было: изучение в динамике изменений температуры и газообмена у животных с экспериментальным тиреотоксикозом; наблюдение за температурой и газообменом после резекции щитовидной железы; изучение влияния антитиреоидной терапии, а также отдельного и комбинированного применения пирамидона и аминазина на температуру и газообмен этих животных.

Работа проведена на 125 белых крысах-самках весом 204 ± 3 г. Экспериментальный тиреотоксикоз вызывался применением тиреоидина путем примешивания его к небольшому количеству каши, съедаемой животным утром, натощак. Тиреоидин давался из расчета 75 мг/кг в сутки в течение 1—2 месяцев. Исследования проводились в лаборатории в зимний период времени при комнатной температуре 18—20°.

Предварительно, перед применением тиреоидина, у всех животных определялся основной обмен и измерялась ректальная температура через каждые 3 часа в течение суток. Аналогичные измерения проводились после курса тиреоинтоксикации, непосредственно перед операцией, и в течение

первых двух суток после операции. В эти же дни определялся основной обмен при помощи непрямой калориметрии по несколько измененной нами методике В. А. Омаровой (1958) с определением углекислого газа и кислорода аппаратом Холдена. Исследования у всех животных проводились при одинаковых условиях: утром, натощак, через 12—16 часов после последнего приема пищи.

Всего на одно исследование затрачивалось 30—35 минут. Произведено 672 исследования газообмена на 125 животных.

Основной обмен у нормальных крыс составил в сутки на 100 граммов веса тела $21,980 \pm 0,110$ ккал.

В процессе исследований все показатели температуры и основного обмена сравнивались с исходными данными у каждого животного. Из показателей почасовых измерений брались основные критерии: максимальная и минимальная суточная температура.

Пользуясь непрямой калориметрией, можно с полным основанием судить о химической терморегуляции; имея же одновременно данные об изменении газообмена и температуры тела и сопоставляя их, можно делать некоторые выводы и о физической терморегуляции (Е. Д. Антошкина).

Операция производилась у животных на следующий день после последней дачи тиреоидина. Всего проведено 93 операции: 85 субтотальных резекций щитовидной железы и 8 контрольных без повреждений щитовидной железы. Операции производились в стерильных условиях. Половина животных оперирована под местной инфильтрационной анестезией 0,25% раствором новокаина, а половина животных — под эфирным наркозом.

Проведено 10 серий опытов.

1-я серия — нормальные животные (контроль).

2-я серия — животные с месячным сроком тиреоидиновой интоксикации.

3-я серия — животные с двухмесячным сроком тиреоидиновой интоксикации.

4-я серия — оперативный доступ к щитовидной железе (без вмешательства на ней) у животных с экспериментальным тиреотоксикозом.

5-я серия — изучение сроков нормализации температуры и газообмена у животных с экспериментальным тиреотоксикозом (после прекращения введения тиреоидина).

6-я серия — животные с экспериментальным гипотиреозом.

7-я серия — применение 6-метилтиоурацила у животных с экспериментальным тиреотоксикозом.

8-я серия — применение пирамидона у животных с экспериментальным тиреотоксикозом.

9-я серия — применение аминазина у животных с экспериментальным тиреотоксикозом.

10-я серия — комбинированное применение аминазина и пирамидона у животных с экспериментальным тиреотоксикозом.

Температура и газообмен у животных с экспериментальным тиреотоксикозом

Контрольная серия состояла из 14 нормальных крыс. На протяжении первых суток после субтотальной резекции щитовидной железы максимальная температура у них снизилась на $0,3^{\circ}$ (до $37,9 \pm 0,1^{\circ}$, $p < 0,05$) и в течение вторых суток — на $0,4^{\circ}$ ($p < 0,02$). Основной обмен через сутки после операции понизился на 17% ($p < 0,01$), а через двое суток — на 35,4% ($p < 0,01$).

У 14 крыс после месячного срока тиреоидиновой интоксикации отмечено отчетливое повышение уровня температуры тела (с $38,3 \pm 0,07^{\circ}$ до $39,4 \pm 0,11^{\circ}$, $p < 0,001$) и основного обмена, который составил $+37,1 \pm 5,5\%$ ($p < 0,001$). Несмотря на большее число случаев повышения температуры в первые послеоперационные сутки среди животных с экспериментальным тиреотоксикозом (7 из 14) по сравнению с нормальными животными (2 из 14), различия эти оказались недостоверными. В связи с этим было решено провести аналогичные эксперименты на животных с более длительным сроком тиреоинтоксикации.

При двухмесячном применении тиреоидина температура тела увеличилась на $0,9^{\circ}$ ($p < 0,01$), а основной обмен достиг $+36,0 \pm 3,5\%$ ($p < 0,001$). В первые послеоперационные сутки повышение максимальной температуры имелось у 13 из 14 животных. Во вторые сутки температура была повышенной по сравнению с предоперационной у половины животных. Основной обмен за эти двое суток существенно не изменился.

Факт послеоперационной гипертермии, при отсутствии существенных изменений основного обмена (по сравнению с предоперационными показателями), указывает на то, что

наряду с повышенной теплопродукцией у этих животных имеется нарушение физической терморегуляции (уменьшение теплоотдачи).

Различия между числом послеоперационных гипертермических реакций у животных с двухмесячным приемом тиреоидина (13 из 14) и животных с месячным сроком его применения (7 из 14) достоверны ($p < 0,025$). Эти опыты, следовательно, показали, что чем длительнее тиреоидиновая интоксикация, тем значительнонее нарушена терморегуляция в послеоперационном периоде.

Для уточнения влияния какого-либо другого оперативного вмешательства на температуру и газообмен мы провели контрольные эксперименты: у 8 крыс с месячным сроком тиреоидиновой интоксикации был произведен оперативный доступ к щитовидной железе без повреждения ее. После данного оперативного вмешательства у 6 крыс был отмечен рост послеоперационной температуры, у одной — понижение и у одной крысы она осталась на предоперационном уровне. В течение первых двух послеоперационных суток основной обмен не претерпел существенных изменений.

Отчетливая наклонность к гипертермической реакции в ближайшем периоде после контрольных операций у животных с экспериментальным тиреотоксикозом указывает на то, что в условиях тиреотоксикоза даже небольшое оперативное вмешательство приводит к обострению процесса.

Температура и газообмен у животных с экспериментальным гипотиреозом

В серии, состоявшей из 10 крыс, было изучено влияние состояния гипотиреоза на температуру и газообмен. Экспериментальный гипотиреоз вызывался приемом 6-метилтиоурацила по 75 мг/кг в день в течение 1 месяца. В результате этого максимальная температура снизилась с $38,4 \pm 0,08^\circ$ до $37,8 \pm 0,09^\circ$ ($p < 0,001$). Также у всех животных понизился основной обмен, который равнялся $-22,2 \pm 3,4\%$. Вес щитовидной железы за этот период увеличился с $11,1 \pm 0,5$ г (контрольная группа) до $36,2 \pm 2,6$ г ($p < 0,001$).

Изучение температурных показателей у нормальных животных, а также у животных с экспериментальным тиреотоксикозом и экспериментальным гипотиреозом показало, что в развитии гипертермии играет определенную роль не

вес и размеры щитовидной железы, а состояние организма в связи с избытком в нем тиреоидных гормонов.

Температура и газообмен у крыс с экспериментальным тиреотоксикозом при предоперационном применении 6-метилтиоурацила

В отдельной серии, состоявшей из 20 крыс, изучалось влияние антитиреоидной терапии на течение экспериментального тиреотоксикоза. На фоне проявившегося тиреотоксикоза животным первой подгруппы (10 крыс) в течение 7 дней и животным второй подгруппы (10 крыс) в течение 14 дней, наряду с продолжающейся дачей тиреоидина, вводился также ежедневно 6-метилтиоурацил по 75 мг/кг. После этих сроков совместного применения 6-метилтиоурацила и тиреоидина у всех животных была произведена субтотальная резекция щитовидной железы. При сравнении послеоперационной температуры животных первой подгруппы этой серии и животных с обычным экспериментальным тиреотоксикозом различий в количестве послеоперационных гипертермических реакций не выявлено (соответственно 5 из 10 и 7 из 14). При удлинении срока предоперационного применения 6-метилтиоурацила до 14 дней послеоперационной гипертермии не было ни у одного из животных с экспериментальным тиреотоксикозом. Несмотря на введение 6-метилтиоурацила ни у одного из животных этой серии не было затруднений в выполнении операции — кровоточивость ткани щитовидной железы была обычной.

Следовательно, 6-метилтиоурацил при достаточно длительном сроке применения оказывает благоприятное влияние на животных с экспериментальным тиреотоксикозом.

Влияние пирамидона и аминазина на температуру и газообмен при тиреотоксикозе

Для борьбы с послеоперационным повышением температуры у больных тиреотоксикозом ряд хирургов (О. В. Николаев, 1954; М. С. Уклеба, 1958; Б. В. Петровский, В. С. Семенов, 1961; С. Б. Пинский, 1963; З. А. Смирнова, 1964) применяет большие дозы пирамидона.

В многочисленной литературе (А. Comamala, 1954; М. Д. Машковский, С. С. Либерман, А. И. Полежаева, 1955; А. Лабори, П. Гюгенар, 1956; В. Raska, 1961; И. М. Миранович, 1963) обращается внимание на гипотермическое действие

аминазина, но до сих пор механизм действия этого препарата на терморегуляцию остается неясным.

В литературе нет указаний на механизм действия пирамидона и аминазина при тиреотоксикозе, а также в ближайшем периоде после резекции щитовидной железы у больных. Нет также данных о длительности и степени снижения температуры, об изменении газообмена и рациональных сроках применения этих препаратов при тиреотоксикозе. Изучению ряда этих вопросов как в эксперименте, так и в клинике, посвящено 4 главы диссертации.

Действие пирамидона на температуру и газообмен

Крысам вводили под кожу 4% раствор пирамидона или 0,25% раствор аминазина. Непосредственно перед инъекцией препарата у всех животных измеряли ректальную температуру и определяли основной обмен. В последующем температуру измеряли через 15 и 30 минут, 1, 1½, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 часов, а основной обмен — через 1, 3 и 5 часов после введения препарата. Препараты испытывали также в ближайший период после резекции щитовидной железы. С пирамидоном и аминазином произведено 105 опытов на 70 крысах.

У нормальных крыс наибольшее снижение температуры (на 4,7°) отмечалось через 1 час после введения 100 мг/кг пирамидона. Через 3 часа после введения пирамидона, несмотря на отсутствие существенных различий в уровне теплопродукции, температура тела нормальных крыс оставалась значительно (на 2,6°) ниже исходного уровня. Такая же доза пирамидона вызвала хотя и отчетливый, но гораздо меньший гипотермический эффект у животных с экспериментальным тиреотоксикозом. Наибольшее снижение температуры у них составило 1,9° ($p < 0,001$); при этом основной обмен существенно не изменялся.

Отсутствие изменений газообмена при существенном понижении температуры тела показывает, что пирамидон преимущественно влияет на физическое звено терморегуляции.

После субтотальной резекции щитовидной железы 9 крысам с экспериментальным тиреотоксикозом пирамидон вводили по 2 раза в течение первых и вторых суток, при этом ни у одного из животных не было повышения температуры и, наоборот, имелось существенное понижение ее на протяжении 6 часов после введения препарата.

Таким образом, применение пирамидона у животных с экспериментальным тиреотоксикозом в сроки ожидаемого

максимального подъема температуры полностью предотвращало послеоперационную гипертермию.

Действие аминазина на температуру и газообмен

Введение нормальным крысам аминазина подкожно по 10 мг/кг вызывало максимальное снижение температуры (на $6,4^{\circ}$) через 4 часа после применения препарата. После введения аминазина (5 мг/кг) крысам с экспериментальным тиреотоксикозом максимальное снижение температуры (на $5,5^{\circ}$) наступало через 2 часа. Снижение температуры наблюдалось на протяжении 5 часов с момента введения препарата.

Как у нормальных животных, так и у животных с экспериментальным тиреотоксикозом понижению температуры соответствовало существенное уменьшение основного обмена. Отмечаемое наряду с отчетливым понижением температуры существенное уменьшение теплопродукции показывает, что одну из ведущих ролей в гипотермическом действии аминазина играют изменения химической терморегуляции.

Мы изучали также влияние предоперационного введения аминазина на животных с экспериментальным тиреотоксикозом. Аминазин (10 мг/кг) вводили животным за 1—1½ часа до резекции щитовидной железы, проводившейся под местной анестезией 0,25% раствором новокаина. Максимальное снижение температуры наблюдалось через 3—4 часа после операции. У всех животных отсутствовал вечерний подъем температуры. Достоверное снижение температуры отмечено в течение 9 часов с момента введения препарата. За сутки основной обмен снизился с $+59 \pm 10,3\%$ до $+33,3 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$). Это еще раз подтверждает влияние аминазина на химическую терморегуляцию организма.

Гипотермический эффект комбинированного применения аминазина и пирамидона

Учитывая различный механизм гипотермического действия аминазина и пирамидона, мы изучали также комбинированное применение этих препаратов. При этом были использованы значительно меньшие дозировки препаратов, чем при раздельном их применении.

Одновременное введение под кожу нормальным крысам 5 мг/кг аминазина и 50 мг/кг пирамидона вызвало достоверное снижение температуры в течение 6 часов с максимумом в $7,4^{\circ}$ ($p < 0,001$). У животных с экспериментальным тиреотоксикозом наибольшее снижение температуры (на

9,3°) наблюдалось через 4 часа после введения таких же дозировок препаратов, причем основной обмен в этот период понизился на 50% ($p < 0,001$). Сочетание аминазина и пирамидона является более эффективным при повышенной теплопродукции.

Из наших экспериментов видно, что комбинированное применение аминазина и пирамидона оказывает более значительное гипотермическое действие, чем раздельное применение той же дозы аминазина или гораздо большей дозы пирамидона. Сочетание аминазина и пирамидона вызывает понижение температуры за счет одновременного воздействия на оба звена терморегуляции: оно понижает теплопродукцию и повышает теплоотдачу у животных с экспериментальным тиреотоксикозом.

После резекции щитовидной железы применялось сочетание тех же доз аминазина и пирамидона у 11 животных с экспериментальным тиреотоксикозом. В результате наблюдалось статистически достоверное понижение температуры тела в течение 15 часов с момента введения препаратов, при этом наибольшее снижение (на 6,1°) отмечено через 3 часа после инъекции. Основной обмен к концу этих послеоперационных суток был на 20,1% ниже предоперационного ($p < 0,05$).

Сочетание малых доз аминазина и пирамидона вызывает у животных с экспериментальным тиреотоксикозом более значительное и более продолжительное снижение послеоперационной температуры, чем применение одного пирамидона в гораздо большей дозировке. Кроме того, комбинированное применение аминазина и пирамидона позволяет добиться такой же степени гипотермии, как при применении вдвое большей дозы одного аминазина.

Совместное применение аминазина и пирамидона у животных с экспериментальным тиреотоксикозом вызывает понижение температуры тела за счет одновременного воздействия на оба звена терморегуляции (понижается теплопродукция и повышается теплоотдача).

II. КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Результаты экспериментальных исследований были использованы в борьбе с послеоперационной гипертермией у 81 больного тиреотоксикозом.

По степени тяжести тиреотоксикоза больные распределялись следующим образом: тяжелая степень была у 26

больных, степень средней тяжести — у 31 и легкая степень — у 24 больных. Стойкий предоперационный субфебрилитет наблюдался у 56-больных, нормальная температура до операции была у 25 больных. Субтотальная резекция щитовидной железы по О. В. Николаеву произведена у 67 больных; гемиструмэктомия — у 12 больных и у 2 больных произведена энуклеация узла одной доли с резекцией второй доли.

Предварительно у всех больных была проверена индивидуальная чувствительность к аминазину путем наблюдения за температурой, пульсом и артериальным кровяным давлением до и после введения препарата. Аминазин не оказывал существенного влияния на пульс, артериальное давление и нормальную температуру больных тиреотоксикозом.

Зная влияние аминазина на каждого больного, мы в последующем могли безбоязненно назначать его как непосредственно перед операцией, так и в ближайший послеоперационный период.

За 30—40 минут до операции больному вводилась внутримышечно смесь: аминазин 2,5%—1,0 и пирамидон 4%—5,0. Операция производилась под местной инфильтрационной анестезией 0,25% раствором новокаина по А. В. Вишневному. В послеоперационном периоде в течение 2-х суток больным вводилась та же дозировка смеси 3 раза в день: в 14, 17 и 20 часов. Наряду с этим, больные получали внутривенно 40,0 40% раствора глюкозы, кордиамин, периодически вдыхание кислорода; иногда раствор Люголя, а при особо тяжелых проявлениях тиреотоксикоза — препараты коры надпочечника (гидрокортизон, преднизалон, с последующим включением адренокортикотропного гормона).

Во время операции и в послеоперационном периоде больные были очень спокойны, большинство почти постоянно дремали.

Комбинированное применение аминазина и пирамидона (у 81 больного) в период ожидаемого подъема температуры предупреждало наступление послеоперационных гипертермических реакций у больных тиреотоксикозом. Подъем температуры на протяжении трех суток в среднем не превышал 37,7°.

Почти одинаковый уровень максимальной послеоперационной температуры у больных тяжелой и средней и у

больных легкой степенью тиреотоксикоза объясняется, по-видимому, большим эффектом действия препаратов при наклонности к более высокому подъему температуры. Также при комбинированном применении аминазина и пирамидона имелись небольшие различия между температурными кривыми у больных с небольшой степенью увеличения основного обмена и у больных с высокими показателями его. Это подтверждает наши экспериментальные данные о большем гипотермическом действии сочетания этих препаратов при более высокой теплопродукции.

Предупреждая послеоперационную гипертермию, комбинированное применение аминазина и пирамидона не вызывало у больных существенных гемодинамических расстройств.

Таким образом, наши исследования, построенные по принципу: клинические наблюдения, разрешение в эксперименте возникших в клинике вопросов, проверка в клинике данных, полученных в эксперименте, позволили изучить характер температурных сдвигов при тиреотоксикозе, а также разрешить ряд клинических и теоретических вопросов, связанных с послеоперационным течением тиреотоксикоза.

При этом был выяснен характер температурных сдвигов при тиреотоксикозе до и после резекции щитовидной железы, некоторые патофизиологические изменения в газообмене и терморегуляции, влияние раздельного и комбинированного применения аминазина и пирамидона при экспериментальном тиреотоксикозе и метод применения сравнительно небольших доз препаратов в послеоперационном периоде у больных тиреотоксикозом. В результате выполненных исследований выявилась реальная возможность предупреждения послеоперационной гипертермической реакции, как одного из проявлений тиреотоксического криза.

ВЫВОДЫ

1. Многократное в течение суток измерение температуры тела у больных тиреотоксикозом позволяет выявить нарушение суточного ритма температуры и выяснить истинную гипертермию, что необходимо для своевременного проведения лечебных мероприятий в ближайшем послеоперационном периоде. Температура, обычно измеряемая 2 раза в сутки, в 6 и 18 часов, совершенно не отражает действительность положения.

2. У больных тиреотоксикозом после операции струмэктомии наблюдается особенно резкий подъем температуры после 18 часов. В первые двое суток ритм температуры изменен: максимальная температура отмечается в 21 час, а минимальная — в 9 часов. Для определения близкой к истине температуры необходимо измерение ее не только в 18, а также в 21 час.

3. Отмечается определенная зависимость послеоперационной гипертермии от степени тяжести тиреотоксикоза. Наибольшая послеоперационная гипертермическая реакция выражена при тяжелой и средней степени и незначительная — при легкой степени тиреотоксикоза.

4. У всех больных с предоперационным субфебрилитетом наблюдается более выраженная и более длительная послеоперационная гипертермическая реакция.

5. При высоких показателях основного обмена, так же, как и при большом проценте поглощения J^{131} щитовидной железой, отмечаются более значительная и продолжительная послеоперационная гипертермическая реакция и большие нарушения суточного ритма температуры.

6. Наибольшая степень послеоперационной гипертермической реакции наблюдается у больных со значительными нарушениями функциональной деятельности печени. У больных, не имевших этих нарушений, температура в послеоперационном периоде не превышала $38,0^{\circ}$.

7. При тиреотоксикозе послеоперационная гипертермическая реакция наблюдается независимо от возраста и пола больных, а также величины и формы зоба.

В развитии послеоперационной гипертермии у животных играет роль не вес и размеры щитовидной железы, а состояние организма в связи с избытком в нем тиреоидных гормонов.

8. Необходима тщательная предоперационная подготовка больных для предотвращения тяжелых послеоперационных реакций, сопровождающихся нежелательным высоким подъемом температуры.

9. У животных при экспериментальном тиреотоксикозе отмечается значительное повышение температуры тела и основного обмена. Чем длительнее тиреоидиновая интоксикация, тем значительнее нарушение терморегуляции в послеоперационном периоде: имеется нарушение как химической, так и физической терморегуляции.

10. В условиях тиреотоксикоза любое, даже малое по

объему, оперативное вмешательство может привести к обострению процесса.*

11. Вызываемое 6-метилтиоурацилом угнетение деятельности щитовидной железы приводит к определенному понижению теплопродукции и температуры тела у интактных животных.

12. Достаточно длительное применение 6-метилтиоурацила у животных с экспериментальным тиреотоксикозом, несмотря на продолжающуюся дачу тиреоидина, вызывает уменьшение основного обмена и предотвращает дальнейшее повышение температуры тела.

13. У животных с экспериментальным тиреотоксикозом пирамидон усиливает теплоотдачу, не изменяя существенным образом теплопродукции. Применение пирамидона эффективно как в период начинающегося подъема температуры, так и в фазе наивысшего ее проявления, но более стойкая гипотермия отмечается при введении пирамидона до начала подъема послеоперационной температуры.

14. Аминазин значительно понижает температуру тела и теплопродукцию и оказывает более сильное, чем пирамидон, гипотермическое действие как на нормальных животных, так и на животных с экспериментальным тиреотоксикозом.

15. Малые дозы аминазина и пирамидона потенцируют действие друг друга и при совместном действии более эффективны, чем действие больших доз препаратов при раздельном их применении. Резкая гипотермия у животных с экспериментальным тиреотоксикозом под влиянием комбинированного применения аминазина и пирамидона объясняется уменьшением теплопродукции и увеличением теплоотдачи.

16. Однократное совместное применение малых доз аминазина и пирамидона после резекции щитовидной железы у животных с экспериментальным тиреотоксикозом вызывает стойкое понижение температуры тела на протяжении 15 часов и в течение суток полностью предотвращает развитие послеоперационной гипертермической реакции.

17. Аминазин не оказывает существенного влияния на дооперационные показатели пульса, артериального давления и температуры тела больных тиреотоксикозом.

18. Раздельное, хотя и многократное, применение пирамидона и аминазина не оказывает существенного влияния на проявление выраженных послеоперационных гипертермий у больных тиреотоксикозом. Одновременное введение этих препаратов до начала подъема температуры предупреждает

развитие послеоперационной гипертермической реакции и в течение нескольких часов удерживает температуру на низких цифрах.

При комбинированном применении аминазина и пирамидона уровень послеоперационной температуры невысок и примерно одинаков у больных с различной тяжестью тиреотоксикоза.

19. Предупреждая послеоперационную гипертермию, смесь аминазина и пирамидона не вызывает каких-либо существенных гемодинамических нарушений у больных тиреотоксикозом.

Опубликованные работы по теме диссертации

1. К характеристике особенностей лихорадочной реакции при простом и тиреотоксическом зобе.

Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1964, № 6, стр. 10—14.

2. К вопросу о температурной реакции у больных тиреотоксикозом. Тезисы докладов первой городской медицинской конференции молодых научных работников г. Свердловска. Свердловск, 1964, стр. 23—24.

3. О температурной реакции при экспериментальном гипертиреозе. Материалы к патологии щитовидной железы на Урале. Сборник работ Свердловского гос. мед. института, вып. 48, 1965, стр. 68—71.

4. Влияние пирамидона и аминазина на температуру и газообмен животных с экспериментальным тиреотоксикозом.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1966, № 2, стр. 28—31.