

УДК: 616-001.18/.19-092-285

**ДИНАМІКА ЕНДОКРИННИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ЗАГАЛЬНІЙ
НЕНАВМИСНІЙ ХОЛОДОВІЙ ТРАВМІ**

Кравець Ольга Вікторівна,

д.м.н., зав. кафедрою, доцент

Єхалов Василь Віталійович,

к.м.н., доцент

Багуніна Ольга Олександрівна,

асистент

Дніпровський державний медичний університет

м. Дніпро, Україна

535951@ukr.net

sesualiy@gmail.com

baguninaolga@gmail.com

Анотація: У сучасній доступній медичній літературі мають місце поодинокі повідомлення з питань гострих гіпотермічних функціональних порушень ендокринної системи. У нашому огляді ми на прикладі узагальненого короткого повідомлення Jeіsan I.I. (2014) спромоглися висвітлити основні закономірності розвитку гормональної дисфункції в залежності від ступеню та періоду холодового ураження.

Ключові слова: холодова травма; патофізіологія; ендокринні ускладнення

Холодове ушкодження у структурі травм мирного часу складає від 1 до 10% [2, с. 41; 3, с. 85]. Під час військових дій холодова травма набуває масового характеру. У ряді військових конфліктів минулого холодові ураження складали від 2 до 25% санітарних втрат [3, с. 193]. У сучасній доступній медичній літературі мають місце поодинокі повідомлення з питань гострих гіпотермічних функціональних порушень ендокринної системи. У нашому

огляді ми на прикладі короткого узагальненого повідомлення Jeican I.I. (2014) [4, с. 55-58] спромоглися висвітлити основні закономірності розвитку гормональної дисфункції в динаміці холодового ураження.

Холодовий стрес - переохолодження немає ($> 35,0\text{ }^{\circ}\text{C}$). Відомо, що деякі ендогенні речовини, такі як норадреналін, дофамін, серотонін, ацетилхолін, простагландин E1 та нейропептиди, дисфункція щитоподібної залози, менструальний цикл тощо змінюють температурні пороги [5, с. 92; 6, с. 229]. Холодовий стрес являє собою гостру або хронічну психофізіологічну реакцію організму, що спричинена впливом на людину кліматичних умов, при яких тепловіддача тіла більше рівня теплового балансу. Ця реакція не завжди може бути компенсована. Постраждалий здатний турбуватись про себе. Стрес-реакція призводить до зриву процесів ауторегуляції на тлі виснаження адаптивних можливостей організму. Основний характерний для періоду стресової реакції патофізіологічний процес зумовлений порушеннями мікроциркуляції. При подальшому впливі холоду включається клінічна та біохімічна відповідь на стрес, обумовлена змінами збоку гіпоталамуса, ретикулярної формації, лімбічної системи, неокортексу, гіпофіза, наднирникових залоз тощо, яка спрямована на підвищення теплопродукції [7, с. 96; 8, с. 105]. Поведінкові та ендокринні реакції, що активуються холодом, контролюються заднім гіпоталамусом, а ті, що активуються теплом, - переднім гіпоталамусом [9, с. 139]. Секреція тироксину та трийодтироніну стимулюється тиреотропним гормоном гіпофізу за механізмом зворотного зв'язку. Гормони щитовидної залози підтримують і регулюють виділення тепла шляхом стимуляції експресії роз'єднуючих білків (UCPs), що призводить до збільшення теплопродукції, однак генерація тепла за рахунок збільшення функції щитоподібної залози не є основним джерелом утворення тепла [10, с. 39]. Однак доведено, що короткочасне перебування на холодному повітрі не здатне спричинити будь-які зміни в сироваткових рівнях гормонів щитовидної залози або ТТГ. Кортизол мобілізує глюкозу, жирні та амінокислоти, підвищує тонус судин, пригнічує алергічні та імунні реакції. Двогодинне перебування на

холодному повітрі спричиняє достовірне підвищення рівня кортизолу в сироватці крові та рівня 17-гідроксикортикостероїдів у сечі. Існує пряма кореляція між інсуліном, який допомагає регулювати рівень цукру в крові, і підвищенням рівня кортизолу. Коли рівень кортизолу різко зростає, це спричиняє викид інсуліну, що негативно впливає на метаболізм глюкози. В цьому разі виникає відчуття голоду, інколи - патологічна булімія. Гостра дія холодного повітря 4 °C протягом 1 години не мала впливу на альдостерон плазми, але занурення рук до води при температурі 0 °C лише за 2 хвилини збільшувала його концентрацію у плазмі. Гострий вплив холодного повітря спричиняє швидке підвищення рівня адреналіну в плазмі з наступним швидким його зниженням. Рівень норадреналіну в плазмі підвищується у відповідь на холод легше, ніж рівень адреналіну. Інтенсивний вплив холодної води при 12 °C протягом 10 хвилин та прийом їжі з домішкою колотого льоду зменшував концентрацію соматотропного гормону та пролактину у плазмі. Холодовий стрес сприяє початковому підвищенню рівня тестостерону в сироватці крові з подальшим його зменшенням відповідно до зниження температури оточуючого середовища. Гостра дія холодного повітря 4 °C протягом 1 години не мала впливу на рівень альдостерону у плазмі, але занурення рук до води при температурі у 0 °C збільшувало його лише за 2 хвилини. При місцевому переохолодженні було визначено збільшення рівню ендотеліну-І плазми, який є потужним вазоконстриктором. Вплив холодного повітря 10 °C протягом 2 годин підвищував рівень натрійуретичного пептиду, що відіграє певну роль у розвитку холодового діурезу. Вплив холодного повітря 4 °C протягом 30 хвилин знижував рівень вазопресину в плазмі [11, с. 271; 12, с. 428].

Легке переохолодження (32-35 °C). Зовнішнє охолодження, спричиняючи через ЦНС та систему «гіпофіз - кора наднирників» початкове посилення термогенезу, включаючи збільшення теплопродукції та мобілізацію резервних вуглеводів організму, тягне за собою подальше пригнічення основних життєво важливих функцій, в тому числі спричиняє виснаження системи терморегуляції і, як наслідок, прогресування гіпотермії; остання пригнічує ЦНС, кровообіг,

обмінні процеси і все повторюється по колу [9, с. 139]. В результаті стимуляції мозкового шару наднирників підвищується секреція катехоламінів, що складаються на 80-85% з адреналіну і на 15-20% з норадреналіну. АКТГ впливає на корковий шар надниркових залоз, що спричиняє збільшення вмісту глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів у крові. Глюкокортикоїди (гідрокортизон, кортикостерон, кортизон) впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін. Свою назву вони отримали завдяки здатності підвищувати рівень цукру в крові внаслідок стимуляції утворення глюкози в печінці за рахунок дезамінування амінокислот та перетворення їх безазотистих залишків на вуглеводи. В результаті пригнічується синтез тканинних білків та їх розпад. Це призводить до зростання концентрації амінокислот, які утилізуються в печінці та частково перетворюються на глюкозу та печінковий глікоген. Глюкокортикоїди підвищують також інтенсивність жирового обміну. Вони підсилюють мобілізацію жиру з жирових депо, чим сприяють посиленню енергетичного обміну. Мінералокортикоїди (альдостерон, дезоксикортикостерон) регулюють мінеральний обмін в організмі і, в першу чергу, - рівень іонів натрію та калію в плазмі крові. Альдостерон збільшує реабсорбцію іонів натрію і хлору в капілярах нирок, що веде до збільшення вмісту хлористого натрію в крові, лімфі та інтерстиційній рідині. Одночасно він знижує реабсорбцію калію і зменшує його вміст в організмі. При нестачі альдостерону в крові відбувається зниження обсягу внутрішньосудинної рідини, зменшення вмісту іонів натрію і збільшення концентрації іонів калію у плазмі крові. Ці зрушення зумовлюють серйозні розлади водного та мінерального обміну, що в умовах охолодження тіла може значно ускладнити боротьбу за виживання потерпілого. Задня частка гіпофіза при охолодженні продукує тиреотропні гормони, які спричиняють секрецію щитоподібною залозою йодовмісних гормонів - тироксину та трийодтироніну, які впливають на основний обмін та теплопродукцію, що має важливе значення в умовах переохолодження [13, с. 23]. Підвищується секреція гормону щитоподібної залози, рівень кортикостероїдів, секретуються гормони стресу адреналін та

норадреналін (через зворотний взаємозв'язок між залозами внутрішньої секреції, які беруть участь у терморегуляції) [14, с. 469; 15, с. 17; 16, с. 13]. Вивільнення інсуліну пригнічується підвищеним рівнем кортикостероїдів, а також прямою охолоджуючою дією на острівці Соболева - Лангерганса; порушується периферичне захоплення інсуліну рецепторами [13, с. 23]. Катехоламіновий глікогеноліз та глюконеогенез сприяють зростанню рівня глюкози крові у 2-3 рази, але інтенсивне тремтіння спричиняє зменшення резерву глікогену з наступним розвитком гіпоглікемії. Рівень глюкагону підвищений, а рівні кортизолу в плазмі корелюють з рівнями лактату та гліцерину, що означає активну стимуляцію глікогенолізу та ліполізу [17, с. 314; 18, с. 189; 19, с. 35]. Периферична вазоконстрикція призводить до збільшення центрального об'єму крові, що у свою чергу спричиняє «холодовий» діурез [20, с. 309]. Пусковим механізмом цього процесу є значне вивільнення катехоламінів, яке відбувається під впливом холоду [4, с. 56; 21, с. 1061], що призводить до підвищення перфузійного тиску в ниркових артеріях [22, с. 45]. Якщо гіпотермія розвивалася швидко, стресова відповідь може сприяти гіперглікемії, яка може вносити до діурезу осмотичний компонент [9, с. 139]. Холод спричиняє обмеження секреції АДГ з подальшим розвитком холодового діурезу. Чутливість холодового діурезу до антидіуретичного гормону дуже висока, зниження його рівня призводить до розведення сечі. Зміна співвідношення концентрації ендогенного креатину в сечі та його концентрації у плазмі, а також порушення виведення хлоридів підтверджують, що холодовий діурез обумовлений зменшенням реабсорбції води в каналцях, а посилене сечовиділення при низькій температурі регулюється гормоном задньої долі гіпофіза [21, с. 1061]. Збільшується секреція глюкагону підшлунковою залозою. Це сприяє глікогенолізу, глікоген у печінці та м'язах поновлюється до глюкози, що призводить до гіперглікемії [16, с. 13].

Помірне переохолодження (32-28 °C). У щитоподібній залозі відбуваються детерміновані процеси, спрямовані на адаптацію до нових умов середовища, що супроводжується процесом перебудови морфофункціональних систем на всіх

рівнях організації та характеризуються пластичними змінами клітинних структур у вигляді: перетворення кубічного епітелію на високий циліндричний; різкого посилення проліферативної активності тиреоцитів; збільшення ядер тиреоцитів з орієнтацією повздожної осі перпендикулярно до базальної мембрани; посилення пероксидазної та Шик-реакції; збільшення зерен РНК у цитоплазмі та ядрах тиреоцитів; посилення десквамації внутрішньофолікулярного епітелію; зменшення розміру фолікулів; зменшення кількості колоїду зі зміною його кольору та консистенції; посилення резорбції інтрафолікулярного колоїду; реактивної перебудови судин мікроциркуляторного русла на рівні венозно- артеріальної мережі з вираженими змінами гемодинаміки. Тривала гіпотермія запускає комплекс адаптаційних реакцій, які переходять у компенсаторні, значущість яких протягом гіпотермії збільшується, а при подальшому охолодженні виникають дистрофічні зміни [9, с. 140]. Охолодження спричиняє складний комплекс фізіологічних реакцій організму, що призводить до активізації системи термогенезу, неспецифічної реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи та мобілізації кортикостероїдів. Гіпоталамус збільшує вивільнення тироліберину, підвищується продукція тропних гормонів гіпофіза, тироксину з щитоподібної залози та катехоламінів із наднирників. У відповідь на зниження температури тіла у крові підвищується концентрація гормонів щитоподібної залози (тироксину, трийодтироніну) та наднирників (адреналіну, норадреналіну тощо). В результаті цього посилюються окислювальні процеси, які підтримують зростання теплопродукції [17, с. 314]. Холодова травма призводить до різкого зниження концентрації ацетилхоліну та серотоніну, до підвищення концентрації катехоламінів з одночасною активацією процесів ПОЛ, що відбивається на агрегатному стані крові [13, с. 23]. Симпатична нервова система через норадреналін стимулює ліполіз у жировій тканині, внаслідок чого до кровотоку вивільняються вільні жирні кислоти, які потім окислюються з утворенням великої кількості тепла. Швидкість окислення ліпідів зростає до ~ 140 мг/ кг на 1 годину і залишається постійною за мірою посилення тремтіння.

Це спричиняє нетривале посилення теплопродукції. Має місце тенденція до зниження загального білку за рахунок альбумінів [22, с. 45; 23, с. 221; 24, с. 29]. При недостатності екскреції глюкокортикоїдів знижується адаптація організму до переохолодження та інших патогенних факторів, які важко переносяться та нерідко призводять до смерті [9, с. 139].

Сильне переохолодження (нижче 28 °C). При важкій гіпотермії системний судинний опір знижується в зв'язку зі зменшенням рівня катехоламінів, що супроводжується падінням серцевого викиду. При тривалому охолодженні організму настає фаза виснаження (декомпенсації) симпатoadреналової системи, при якій наднирники перестають продукувати достатню кількість глюкокортикоїдів, які за Сельє є захисними (адаптивними) гормонами. У цей час спостерігається дедалі більше порушень пульсу, падіння артеріального тиску, зниження температури тіла та споживання кисню в органах і тканинах, виснаження ресурсів організму, зростання тканинної кисневої заборгованості, порушення кислотно-лужного стану та перехід метаболічного статусу організму на новий енергетичний рівень [13, с. 23].

Реактивний період. В нинішній час ендотелій розглядається не тільки як гематотканинний бар'єр, але і, в більшій мірі, як нейроендокринний орган, який виконує ряд функцій: регуляцію мікроциркуляції, тромбогенність та тромборезистентність, тонус та зростання судин, міжкліткову адгезію тощо. Регуляція цих процесів реалізується за допомогою продукованих ендотелієм біорегуляторів. Під дисфункцією ендотелію прийнято розуміти порушення рівноваги вазодилатуючих вазоконстрикторних медіаторів, що продукуються клітинами ендотелію, або реалізують свою дію на його поверхні. При тривалій стимуляції ендотелію відбуваються рецепторні, біохімічні та мікроструктурні зміни, що призводять до порушення реактивності, виснаження, структурних перебудов та незворотного пошкодження ендотеліальних клітин. Ведучу роль у розвитку феномену "no-reflow" відіграє набухання клітин ендотелію, агрегація формених елементів та периваскулярний набряк. Значне скупчення лейкоцитів

по периферії судин та їх тропність до судинної стінки призводить до звуження судин та обтяжує агрегацію еритроцитів та тромбоцитів. Кулеподібна форма лейкоцитів сприяє виникненню лейкоцитарних пробок у мікросудинах, що призводить до блокади транскапілярного обміну. Тяжкість клінічної картини обумовлюють також порушення функції еритроцитів і тромбоцитів, що крім активації внутрішньосудинного згортання сприяє розвитку коагулопатії споживання, тобто ДВЗ-синдрому. У цей процес, без сумніву, включається дисфункція ендотелію [13, с. 23; 25, с. 28; 26, с. 289; 27, с. 65].

Автори сподіваються, що наведена інформація буде корисною для лікарів першого контакту та співробітників рятувних служб при наданні допомоги постраждалим із загальним ненавмисним переохолодженням.

Список літератури

1. Никонов В.В., Павленко А.Ю. Температурный гомеостаз в норме и при патологии. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции, 2012. т. 4. С. 23-50.
2. Царев А. В. Целевой температурный менеджмент в устранении послеоперационной непреднамеренной гипотермии. Медицина неотложных состояний, 2016. № 5. С. 83-86.
3. O'Connell J.J., Petrella D.A., Regan R.F. Accidental hypothermia & frostbite: Cold-related conditions. In J.J. O'Connell (Ed.). The Health Care of Homeless Persons: A Manual of Communicable Diseases & Common Problems in Shelters & on the Streets. Boston, Mass : BHCHP.. 2004. P. 189-197.
4. Jeican I.I. The pathophysiological mechanisms of the onset of death through accidental hypothermia and the presentation of "The little match girl" case Clujul Medical journal, 2014. v. 87(1). P. 54-60.
5. Young C.C., Sladen R.N. Мониторинг температуры. Медицина неотложных состояний, 2008. № 4(17). С. 89-104.
6. Riley C., Andrzejowski J. Inadvertent perioperative hypothermia. BJA Education, 2018. v. 18(8). P. e227 - e233.

7. Олійник Г.А., Григор'єва Т.Г., Ніконов В.В. Клініко-експериментальні паралелі загальної та локальної холодової травми. Медицина невідкладних станів, 2011. № 4(35). С. 94-97.
8. Хитрий Г.П., Осадча О.І., Боярська Г.М. Механізми формування ендогенної інтоксикації у хворих з холодовою травмою. Військова медицина України, 2008. т. 8. № 4. С. 47-50.
9. Патофізіологія зігрівання при холодовій травмі/ Кравець О.В., Станін Д.М., Єхалов В.В., Пилипенко О.В. Science, innovations and education: problems and prospects. Proceedings of the 11-th International scientific and practical conference (June 1-3, 2022). CPN Publishing Group. Tokyo, Japan. 2022. P. 136-145.
10. Jaxelius, L. & Sjöström B.K. Metoder för att förebygga peroperativ hypotermi. En litteraturstudie. Examensarbete i omvårdnad 15 högskolepoäng. Malmö Högskola: Hälsa och Samhälle, enheten för omvårdnad, 2008. 53 p.
11. Pääkkönen T., Leppäluoto J. Cold exposure and hormonal secretion: A review. International Journal of Circumpolar Health, 2002. v. 61(3). P. 265-276.
12. Palinkas L.A., Reed H.L., Reedy K.R. et al. Circannual pattern of hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) function and mood during extended antarctic residence. Psychoneuroendocrin, 2001. v. 26. P. 421-431.
13. Психоневрологічні розлади при ненавмисній загальній холодовій травмі організму (науково-літературний огляд) / Кравець О.В., Єхалов В.В., Мізякіна К.В., Чеха К.В. SWorld journal, SWorld & D.A. Tsenov Academy of Economics, Svishtov, Bulgaria, 2022. №11. p. 3. P. 15-28.
14. Ганонг В.Ф. Фізіологія людини: підручник /переклад з англ. М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська. Львів : БаК, 2002. 784 с.
15. Алгоритми лікувальної тактики хворих з холодовою травмою, віддмороженням окремих ділянок та сегментів тіла: методичні рекомендації/ за ред. Козинець Г. П. Київ, 2014. 40 с.
16. Toresson H. Kalla fakta om hypotermi. Fysiologi och öv erlevnad under kyliga förhållanden. Independent Project in Biology Självständigt arbete i biologi, 15 h p, vårterminen. Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala univers., 2013. 19 p.

17. Hypotermi Kylskador Drunkningstillbud i kallt vatten/ Kulling P. et al. Stockholm : SOCIALSTYRELSEN, 2015. 138 p.
18. Polderman K.E. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia Critical Care Medicine, 2009. v. 37. № 7 (Suppl.). P. S186-S202.
19. Lantry J., Dezman Z., Hirshon J.M. Pathophysiology, management and complications of hypothermia. British J. of Hospital Medicine, 2012. v. 73. P. 31 – 37.
20. Out of the cold: management of hypothermia and frostbite/Biem J., Classen D. et al. Canadian Medical Association Journal, 2003. v.168 (3). P. 305–311.
21. Burton A.C., Edholm O.G. Man in a Cold Environment: Physiological and Pathological Effects of Exposure to Low Temperatures. London : Edward Arnold (Publishers) Limited. 1955. P. 1061.
22. Мишук Н.Е. Холодовая болезнь (гипотермия). Медицина неотложных состояний, 2006. № 4 (5). С. 42-47.
23. Haman F., Blondin D.P. Shivering thermogenesis in humans: Origin, contribution and metabolic requirement. Temperature, 2017. v. 4. № 3. P. 217-226.
24. Tissue oxidative metabolism can increase the difference between local temperature and arterial ood temperature by up to 1.3 °C: Implications for brain, brown adipose tissue, and muscle physiology/ Zaretsky D.V., Romanovsky A.A., Zaretskaia M.V. et al. Temperature, 2018. v. 5. № 1. P. 22-35.
25. Garami A. Székely M. Body temperature its regulation in framework of energy balance. Temperature, 2014. v. 1. № 1. P. 28-29.
26. Pathophysiological changes of the urinary system as a result of unintentional cold injury (scientific and literary review)/ Yekhalov V.V., Kravets O.V., Stus V.P., Barannik S.I., Polion M.Yu. Chekanov S.L. Urologia, 2021. т. 25. № 4. P. 284-294.
27. Єхалов В.В., Кравець О.В., Фесенко О.В. Патофізіологія серцево-судинної системи при загальному переохолодженні організму (літературно - науковий огляд). SWorld journal, SWorld & D.A. Tsenov Academy of Economics, Svishtov, Bulgaria, 2022. №11. p. 3. P. 59-75.