

М.П. Радзівська

## Механізми адаптації до гіпоксії при первинному гіпотиреозі

*Показано стимулююче действие субкомпенсированной гипоксии на функцию щитовидной железы, которое проявляется не только в увеличении содержания тиреоидных гормонов в крови. Само улучшение состояния функциональной системы дыхания (ФСД) влияет на эндокринную систему, которая одновременно является частью ее регуляторного звена. Компенсация гипоксического состояния, которое имеет место в патогенезе гипофункции щитовидной железы наступает в результате улучшения снабжения организма кислородом при адаптации к гипоксии. Оптимизация снабжения организма кислородом вследствие улучшения функции рабочих органов ФСД приводит к повышению скорости потребления кислорода организмом и может свидетельствовать о повышении скорости потребления кислорода щитовидной железой, что, безусловно, сказывается на интенсификации ее секреторной деятельности.*

### ВСТУП

Ендокринні захворювання набули широкого розповсюдження в нашій країні, особливо в останнє десятиліття. Актуальною й особливо гострою ця проблема стала внаслідок аварії на ЧАЕС. В Україні значно збільшилося число осіб, які страждають на дисфункцію щитовидної залози [1].

Ендокринні органи відіграють істотну роль у керуванні стану функціональної системи дихання (ФСД) [3]. Відомо, що забезпечення організму киснем багато в чому залежить від функції щитовидної залози, продукти її секреторної діяльності інтенсифікують обмін речовин, підвищують споживання кисню, викликають тахікардію, зниження вмісту глікогену в серці [1, 2, 4, 5–7, 10].

Залежність окисного фосфорилування та ресинтезу аденозинтрифосфату, основного джерела біологічної енергії, від швидкості поетапної доставки кисню в легені, альвеоли, транспорту його артеріальною кров'ю до тканин, до мітохондрій, у яких

утилізується кисень, зробила необхідним вивчення стану ФСД і кисневих режимів організму в осіб, що страждають на гіпофункцію щитовидної залози.

Нині загальновідома конструктивна дія адаптації до гіпоксії: істотне поліпшення стану ФСД, її аеробної продуктивності, підвищення стійкості організму до різних впливів. Отримано перші обнадійливі дані про застосування інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) в ендокринології [3].

У літературному огляді про дію зниженого парціального тиску кисню на функцію щитовидної залози в здорових осіб [3] відзначається, що епітелій фолікулів щитовидної залози позитивно реагує тільки в тому разі, якщо гіпоксичні впливи є помірними. Якщо помірна гостра гіпоксія викликає в плазмі крові підвищення вмісту йоду, зв'язаного з білками, і при короткочасній переривчастій гіпоксії (7000 м) у щитовидній залозі відбуваються зміни, що свідчать про посилення її функції, то при більш тривалій і хронічній гіпоксії спостерігається пригнічення функції щитовидної залози [2].

Мета нашої роботи – виявити ефективність адаптації до гіпоксії в курсі ІГТ для поліпшення стану ФСД і її роль у корекції гормонального статусу при гіпофункції щитовидної залози.

## МЕТОДИКА

Обстежено 35 жінок, що страждали на аутоімунний тиреоїдит у стані гіпотиреозу легкого та середнього ступеня тяжкості. До I групи ввійшли 25 жінок віком ( $23 \pm 3$ ) роки та масою ( $68 \pm 6$ ) кг, які одержали курс традиційної терапії на фоні застосування ІГТ, до II групи – 10 жінок, віком ( $25 \pm 5$ ) років і масою ( $65 \pm 7$ ) кг, які одержали тільки традиційну терапію (описано нижче). Результати вихідного і повторного тестування, проведеного в ті самі терміни, що й у I групі, були використані як контроль.

Як впливає з медичних карт обстежуваних обох груп, хворі жінки з гіпофункцією щитовидної залози одержували L-тироксин у дозі 25–50 мкг на добу в перші дні після початку лікування. Кожні 2–4 тиж дозу L-тироксину збільшували на 12–25 мкг і до моменту проведення наших досліджень вона становила 125–150 мкг на добу. Хворі скаржилися на загальну слабкість, стомлюваність, зниження пам'яті, сонливість, скутість рухів. У деяких хворих були часті запаморочення, головні болі, відчуття розпухлого язика, запори, метеоризми, затримка менструацій, біль у серці. Скарги хворих обох груп і терміни захворювання були аналогічними.

Для виявлення реакції жінок, хворих на гіпотиреоз, їм до і після курсу ІГТ проводили так званий гіпоксичний тест: дихання гіпоксичною газовою сумішшю (ГГС), яка містила 12 % кисню. Така низька частка кисню була рекомендована після того, як хворі дихали 10 хв ГГС з 14 %-м вмістом  $O_2$ .

До і після курсу ІГТ хворі проходили спеціальні обстеження, що включали огляд

лікаря, реєстрацію електрокардіограми, ультрозвукове обстеження, рефлексометрію, клінічний аналіз крові з визначенням вмісту тиреоїдних гормонів ( $T_3$  і  $T_4$ ) і тиреотропного гормону. Для визначення фізичної працездатності проводили степ-тест за Добельном. Дослідження показників функціонального стану організму, фізичної працездатності проводили до і після курсу ІГТ на фоні традиційної терапії, при визначенні тих самих показників у групі контролю.

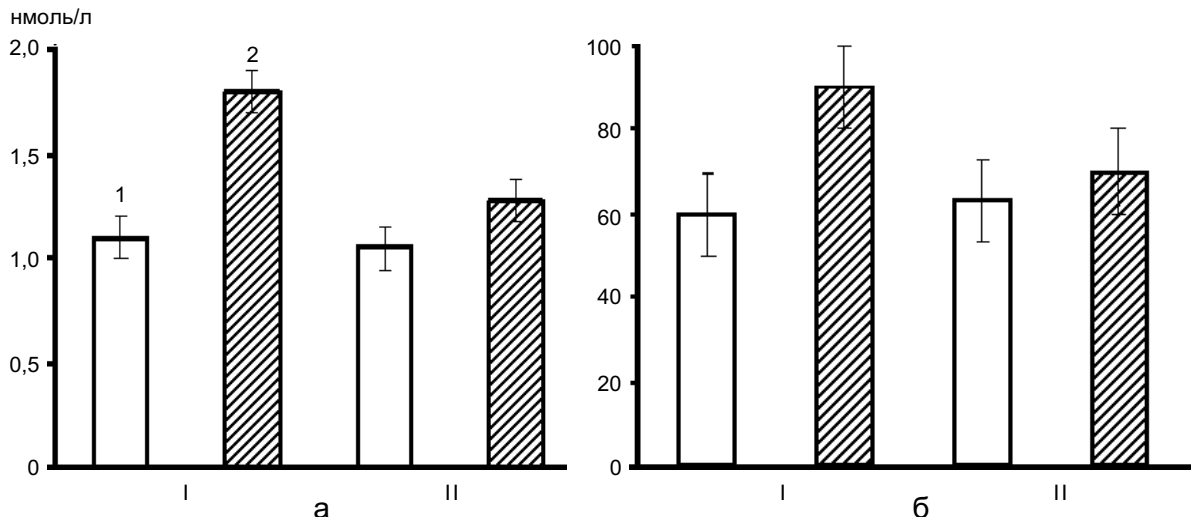
Курс ІГТ для хворих на гіпотиреоз складався з 14 сеансів, кожен сеанс – з 4–5 5-хвилинних серій дихання газовою сумішшю збідненою на кисень, що чергувалися з такими ж за тривалістю нормоксичними інтервалами. Вміст  $O_2$  у ГГС міняли так, щоб адаптація до гіпоксії була ступінчастою, у перших п'яти сеансах вміст  $O_2$  у суміші був 13 %, у других п'яти – 12,5 %, у третіх – 13 %. Безупинне постачання гіпоксичними сумішами з заданим вмістом у них кисню здійснювалися апаратом «Гіпоксикатор» фірми «Trade Medical».

Результати обробляли статистично з використанням критерію t Стьюдента. Аналіз результатів інструментальних досліджень був проведений на IBM PC з використанням програми «Методика розрахунку кисневих параметрів» [3].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Внаслідок проведення 14 сеансів курсу ІГТ загальний стан хворих покращився: зникли слабкість, швидка стомлюваність, сонливість, головний біль і біль у серці, покращився настрій.

Згідно з результатами клінічного обстеження вірогідно ( $P < 0,05$ ) підвищився вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові (рис. 1). Причому приріст вмісту  $T_4$  у половини хворих становив від 20 до 58 нмоль/л і сягнув норми  $90,56$  нмоль/л  $\pm 8,12$  нмоль/л після курсу ІГТ. Вміст  $T_3$  також збільшився і



Зміна вмісту тиреоїдних гормонів Т<sub>3</sub> (а) та Т<sub>4</sub> (б) у сироватці крові до (1) і після (2) курсу інтервального гіпоксичного тренування: I – у хворих на гіпотиреоз, що отримали курс ІГТ на фоні замісної терапії; II – традиційна терапія

становив  $1,8 \text{ нмоль/л} \pm 0,17 \text{ нмоль/л}$ . Вміст ТТГ знизився до  $4,2 \text{ МО/л} \pm 0,4 \text{ МО/л}$  ( $P < 0,05$ ). У групі контролю також відзначено аналогічну тенденцію до змін вмісту ТТГ, однак це зниження було менш виражене. Зміна вмісту тиреоїдних гормонів у крові у цій групі мала слабку тенденцію до підвищення, проте менш істотну, ніж у групі обстежених з застосування ІГТ на фоні замісної терапії.

Дослідження стану ФСД, проведені нами в умовах основного обміну, до і після курсу ІГТ показали, що достовірних змін показників зовнішнього дихання не відзначалося. Хвилинний об'єм, частота дихання і дихальний об'єм від вихідних значень відрізнялися невірогідно, але, що має істотне значення, споживання кисню вірогідно підвищилося з  $149,5 \pm 4,5$  до  $173,25 \text{ мл/хв} \pm 4,3 \text{ мл/хв}$  до курсу ІГТ і після нього ( $P < 0,05$ ), тоді як у групі контролю аналогічних змін не спостерігалось.

Частота серцевих скорочень (ЧСС) мала деяку тенденцію до збільшення, хоча і не достовірну ( $P > 0,05$ ), при цьому хвилинний об'єм крові практично не змінився ( $P > 0,05$ ; табл. 1).

Внаслідок адаптації до гіпоксії в курсі

ІГТ вірогідно підвищився вміст гемоглобіну ( $P < 0,05$ ). У частини хворих приріст вмісту гемоглобіну в крові за 14 діб становив  $20 \text{ мл/л}$ . Внаслідок цього киснева ємність крові і вміст кисню в артеріальній крові хворих, що одержали курс ІГТ вірогідно збільшилися ( $P < 0,05$ ), а у групі контролю подібних змін відзначено не було (табл. 2).

Усі перераховані вище особливості функції зовнішнього дихання, кровообігу, дихальної функції крові забезпечили деякі зміни кисневих режимів організму у хворих на гіпотиреоз після курсу ІГТ за умов основного обміну.

Якщо швидкість надходження кисню в легені й альвеоли залишилася майже без змін, то швидкість доставки кисню артеріальною кров'ю до тканин підвищилася з  $582 \pm 11$  до  $645 \text{ мл/хв} \pm 13 \text{ мл/хв}$  ( $P < 0,05$ ), при цьому швидкість доставки кисню змішаною венозною кров'ю не змінилася, тому що швидкість споживання кисню тканинами значно збільшилася ( $P < 0,05$ ).

Трохи покращилися умови утилізації кисню внаслідок зниження його напруження в змішаній венозній крові з  $40 \pm 1$  до  $36 \text{ мм рт.ст.} \pm 1 \text{ мм рт.ст.}$  і збільшення внаслідок цього артеріо-венозного градієнта  $O_2$ . Після

**Таблиця 1. Показники дихання та кровообігу у хворих на гіпотиреоз, що пройшли курс інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) та групи контролю після курсу традиційної терапії в умовах основного обміну**

Показник	Гіпотиреоз (n = 25)		Гіпотиреоз (n = 10)	
	до ІГТ	після ІГТ	до традиційної терапії	після традиційної терапії
Хвилинний об'єм дихання, л/хв	6,050±150	6,150±0,100	6,250±0,170	6,190±210
Частота дихання, хв <sup>-1</sup>	25,1±1,3	24,5±1,5	26,0±2,0	25,5±2,5
Дихальний об'єм, мл	250,0±10,3	251,0±8,5	240,4±10,50	242,8±11,2
Споживання кисню організмом, мл/хв	149,5±4,5	173,25±4,3*	150,0±6,0	152±4,0
Вентиляторний еквівалент	40,4±2,3	37,6±3,6	41,67±4,1	40,72±3,9
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	65,3±3,4	68,3±2,36	68,3±4,1	66,5±4,5
Хвилинний об'єм крові, мл/хв	3859±26	3887±23	4084±32	3983±30
Гемодинамічний еквівалент	25,89±1,35	20,7±1,2*	27,2±1,62	26,2±1,51
Кисневий ефект дихального циклу, мл	5,81±0,01	6,66±0,03*	5,76±0,01	5,96±0,02
Кисневий пульс, мл	2,25±0,02	2,88±0,05*	2,20±0,03	2,28±0,03

Примітка: тут і в табл.2 n – кількість хворих; \*P<0,05.

курсу ІГТ достовірних відмінностей парціального тиску кисню в хворих контрольної групи від вихідних значень нами не виявлено (P>0,05).

Економічність зовнішнього дихання вірогідно підвищилася (P<0,05), що виразилося в збільшенні кисневого ефекту дихального циклу: за один дихальний цикл організм став одержувати – 6,66 мл ± 0,3 мл кисню, тобто кожен дихальний цикл став більш ефективним. Робота серця стала більш економною – за кожен серцевий цикл тканини стали одержувати 2,88 мл ± 0,05 мл кисню, тому що ЧСС у стані

спокою змінилася недостовірно – з 65,3±3,4 до 68,3 хв<sup>-1</sup> ± 2,36 хв<sup>-1</sup>, а споживання організмом кисню збільшилося.

Після адаптації до гіпоксії в курсі, що складався з 14 сеансів ІГТ, змінилася реакція хворих на вдихання ГГС з 12 % кисню. Ознаки тканинної гіпоксії за цих умов були відсутні, споживання кисню організмом вірогідно збільшилося з 145,0±6,0 до 172,5 мл/хв ± 1,8 мл/хв (P<0,05), тобто гіпоксія стала компенсованою. У контрольній групі гіпоксія при вдиханні ГГС продовжувала залишатися субкомпенсованою, на що вказує споживання кисню

**Таблиця 2. Показники дихальної функції крові в умовах основного обміну у хворих на гіпотиреоз до та після курсу інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) та контрольної групи після курсу традиційної терапії**

Показник	Гіпотиреоз (n = 25)		Гіпотиреоз (n = 10)	
	до ІГТ	після ІГТ	до традиційної терапії	після традиційної терапії
Вміст гемоглобіну, г/л	116,0±2,3	129,9±3,1*	114,0±3,0	118,0±4,0
Киснева ємність крові, мл/л	158,9±2,8	176,6±3,8*	155,1±2,9	160,5±3,0
Вміст кисню, мл/л				
у артеріальній крові	154,1±1,8	171,4±2,2*	150,4±2,6	155,7±3,3
у венозній крові	118,0±2,4	117,5±1,5	115,3±1,8	117,4±1,
Насичення крові киснем, %				
венозної	74,2±2,5	66,5±1,5*	73,40±2,6	73,2±2,8
артеріальної	97,5±0,5	97,0±0,5	97,0±0,5	97,0±0,5

організмом, котре залишилася без змін (з  $144,0 \pm 5,0$  до  $142,0$  мл/хв  $\pm 4,0$  мл/хв;  $P > 0,05$ ).

Важливим результатом 10 сеансів ІГТ було зниження ступеня артеріальної і венозної гіпоксемії, що ми відзначили під час повторного гіпоксичного тесту. Так, напруження кисню в артеріальній крові збільшилося на  $4 \pm 1$  і на  $3,5$  мм рт.ст.  $\pm 0,5$  мм рт.ст. – у змішаній венозній крові. У контрольній групі аналогічних змін не відбулося.

Таким чином, можна стверджувати, що досягнення стійкого клінічного ефекту стало можливим завдяки збільшенню у крові вмісту тиреоїдних гормонів, зниженню вмісту ТТГ, що у свою чергу призвело до збільшення швидкості й інтенсивності споживання кисню, значного збільшення вмісту гемоглобіну і кисню в артеріальній крові, деякому збільшенню хвилинного об'єму крові внаслідок невеликого приросту ЧСС.

Результати катамнестичних спостережень показали, що тривалість терапевтичного ефекту одноразового застосування курсу нормобаричного ІГТ на фоні прийому замісної терапії становила приблизно 2,5–3,5 міс. Потім рекомендуються додаткові клініко-лабораторні дослідження і призначення повторного курсу гіпокситерапії.

Зміни стану організму в хворих контрольної групи було менш вираженими. У них не відбулося також достовірного збільшення вмісту гемоглобіну в крові. Загальний стан хворих цієї групи за 14 діб ще не досяг нормального рівня, хоча стомлюваність і сонливість пройшли.

За умов стандартного степ-тесту за Добельном фізична працездатність хворих підвищилася на  $43,5\% \pm 4,5\%$ , при цьому функціональні витрати на роботу вірогідно знизилися: ЧСС зменшилася ( $P < 0,05$ ) і стала відповідати віковій нормі.

Застосування адаптації до гіпоксії в курсі ІГТ у комплексній терапії гіпотиреозу

дозволило знизити дозу L-тироксину на 30–35 %.

Які саме механізми поліпшення стану ФСД внаслідок адаптації до гіпоксії впливають на функцію щитовидної залози? У результаті стимулювального впливу адаптації до гіпоксії в курсі ІГТ на щитовидну залозу через систему симпатичних і адренергічних впливів [7, 10] збільшується вміст тиреоїдних гормонів у крові, що за принципом зворотного зв'язку знижує секрецію і концентрацію в крові ТТГ. У першу чергу збільшення концентрації тиреоїдних гормонів у крові діє на геном, викликаючи посилення швидкості трансляції генів білків [4, 6], у тому числі дихальних ферментів. Водночас фактор, індукований гіпоксією (HIF-1) [8, 9], виявляється в посиленні транскрипції гена синтезу еритропоєтину, є причиною підвищення вмісту гемоглобіну в крові. Вважається, що збільшення концентрації тиреоїдних гормонів призводить до підвищення: кількості дихальних ферментів, активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази [6], швидкості транспорту АДФ у мітохондріях [10]. Усе це поліпшує умови окисного фосфорилування і сприяє більш повному витягненню кисню клітинами з артеріальної крові; споживання кисню тканинами підвищується. Більш повна його утилізація тканинами призводить до того, що в змішаній венозній крові дещо зменшується частка кисню, наслідком цього знижується швидкість транспорту і напруження кисню. Через те що утилізація  $\text{O}_2$  стає більш повною, збільшується вміст  $\text{CO}_2$  у змішаній венозній крові, це призводить до збільшення швидкості його транспорту і напруження. Якби була відсутня компенсація з боку органів дихання, то напруження кисню в артеріальній крові знижувалося б, а напруження вуглекислого газу підвищувалося. Однак за реальних умов на зниження напруження кисню в артеріальній крові через посилення імпульсації реагують хеморецептори каротидного клубочка

синокаротидної зони, що призводить до рефлекторного збільшення ЧСС, хвилинного об'єму крові, хвилинного об'єму дихання з організму вимивається  $\text{CO}_2$ . Збільшенню ЧСС сприяє і викид тиреоїдних гормонів у кров. Збільшення вмісту гемоглобіну, а з ним і кисневої ємності крові, вмісту кисню в артеріальній крові, з одного боку, хвилинного об'єму крові – з іншого, підвищують швидкість транспорту кисню артеріальною кров'ю, збільшується напруження кисню в тканинах, підвищується споживання його організмом. Підвищення вмісту тиреоїдних гормонів нормалізує швидкість трансляції генів білків-ферментів дихального ланцюга мітохондрій [4, 6]; первинна тканинна гіпоксія, що спостерігається при гіпотиреозі, стає менш вираженою. Таким чином, гіпоксичний стан, при первинному гіпотиреозі, компенсується.

Отже, підвищення вмісту тиреоїдних гормонів у результаті дії зниженого парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі призводить до поліпшення стану ФСД. Це в свою чергу збільшує споживання організмом кисню в цілому і, зокрема, може свідчити про збільшення швидкості споживання кисню окремими органами та тканинами, у тому числі і підвищення споживання кисню тканиною щитовидної залози, що, безумовно, викликає інтенсифікацію її секреторної діяльності.

## ВИСНОВКИ

Вдихання гіпоксичних газових сумішей у інтервальному режимі з 12–13 % кисню в осіб з гіпотиреозом викликає посилення функції щитовидної залози, підсилює продукцію її гормонів, знижує вміст ТТГ у крові, підвищує споживання кисню, вміст гемоглобіну в крові, сприяючи тим самим ліквідації анемічної гіпоксії, збільшує працездатність, знижуючи при цьому кисневу та пульсову вартість роботи.

*Київ. міськ. пед. ун-т ім. Б.Грінченко*

Застосування адаптації до гіпоксії в курсі ІГТ у комплексній терапії первинного гіпотиреозу дозволило знизити дозу L-тироксину на 30–35 %. Адаптація до гіпоксії в курсі ІГТ може бути рекомендована для лікування первинного гіпотиреозу.

**M.P. Radzievskaya**

## MECHANISMS OF EFFICIENCY OF ADAPTATION TO HYPOXIA AT PRIMARY HYPOTHYROIDISM

The paper contains data concerning the stimulatory effect of subcompensated hypoxia on the function of thyroid gland. Hypoxia-mediated improvement of the state of functional respiratory system (FRS) affects the endocrine system that is a part of the regulatory chain of FRS. Compensation of hypoxic state that takes place in pathogenesis of thyroid gland hypofunction is the result of improved oxygen supply during adaptation to hypoxia. Optimisation of oxygen supply as the result of the improvement of FRS working organs leads to the increase in velocity of oxygen consumption by organism and can evidence about the increase of oxygen consumption by thyroid glands that promotes their secretory activity intensification.

*Boris Grinchenko Kyiv municipal pedagogical university*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Болезни щитовидной железы / Под ред. Е.М. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – 417 с.
2. Васильев В.А. Функция желез внутренней секреции при гипоксии. – М.–Л.: Медицина, 1974. – 145 с.
3. Колчинская А.З. Хацуков Б.Х., Закусило М.П. Кислородная недостаточность, деструктивное и контрструктивное действие. – Нальчик, 1999. – 239 с.
4. Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию. – М.: Медицина, 1989. – 203 с.
5. Эндокринология. Пер. с англ. / Под ред. Н.Лавина. – М.: Практика, 1999. – 128 с.
6. Narayan G. Metabolism of tissues excised from thyroxine-injected rats // *Appl. Endocrinol.* – 1984. – P. 64. – P. 735.
7. Roth T.D. Physiological mechanisms controlling endocrine function // *Appl. Physiol.* – 1991. – №14. – P. 405–408.
8. Semenza G.L., Wang G.L. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia // *Biol. Chem.* – 1993. – **268**, № 29. – P. 21513–21518.
9. Semenza G.L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – **88**. – P. 1474–1480.
10. Tepperman G., Tepperman H. Metabolic and endocrine physiology. – Chicago-London, 1987. – 656 p.

*Матеріал надійшов до редакції 10.09.2004*