

## СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОМПЕНСАЦИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

*Ирина Сергеевна Кулабухова\*, Людмила Николаевна Елисеева*

*Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар*

### Реферат

**Цель.** Изучить особенности функционирования периферического звена системы кровообращения (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) у больных диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня компенсации тиреоидного статуса.

**Методы.** В исследование включены 45 больных диффузным токсическим зобом с различным уровнем компенсации тиреоидного статуса (три группы по 15 больных). Первую группу составили пациенты с компенсированным, вторую – с субкомпенсированным, третью – с декомпенсированным тиреотоксикозом. Все пациенты получали комбинированную тиреотропную [тиамазол (тирозол) от 15 до 30 мг, средняя доза 22,4±1,7 мг] и кардио-васотропную [β-адреноблокатор метопролол (эгилок ретард) от 50 до 100 мг, средняя доза 72,1±3,3 мг, и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента фозиноприл от 10 до 20 мг, средняя доза 17,8±2,4 мг] терапию в индивидуальной дозе. Сравнение проводили с группой контроля (15 практически здоровых человек). Состояние периферической гемодинамики оценивали с помощью аппарата ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

**Результаты.** При сравнении группы контроля с больными диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня компенсации тиреоидного статуса получены статистически значимые различия. У больных диффузным токсическим зобом по данным лазерной доплеровской флоуметрии регистрировался рост показателя микроциркуляции, среднего квадратического отклонения и коэффициента вариации, что отражает повышение перфузии тканей кровью при ослаблении сосудистого тонуса. Анализ частотной гистограммы показал, что при тиреотоксикозе увеличение средней амплитуды колебаний кровотока происходит за счёт возрастания амплитуд всех составляющих флаксомий, характеризующих обменные процессы, происходящие в капиллярах. Получена достоверная зависимость между значениями регистрируемых показателей периферического кровотока и уровнем компенсации тиреоидного статуса. Наиболее выраженные изменения отмечены у больных с субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом. У больных с компенсированным тиреотоксикозом изменения периферического кровотока проявляются в меньшей степени в сравнении с группой контроля. Определён увеличенный вклад активных механизмов модуляции кровотока в системе микроциркуляции за счёт нейрогенной активности, а также микрососудистого тонуса. В то же время установлено снижение показателей эндотелиальной активности. Выявлено преобладание симпатических влияний и напряжение компенсаторных механизмов.

**Вывод.** Изменения в системе микроциркуляции у обследованных больных тиреотоксикозом характерны для гиперемически-застойного типа; выраженность изменений периферического кровотока у таких больных зависит от уровня компенсации тиреоидного статуса, однако полная клиническая и лабораторная компенсация не приводит к полному восстановлению капиллярного кровотока до состояния здоровых людей.

**Ключевые слова:** тиреотоксикоз, система микроциркуляции.

**PERIPHERAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE DEPENDING ON LEVEL OF THYROID STATUS COMPENSATION** *I.S. Kulabukhova, L.N. Eliseeva. Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.* **Aim.** To study the features of peripheral blood flow using laser Doppler flowmetry in patients with Graves' disease depending on level of thyroid status compensation. **Methods.** 45 patients with Graves' disease were divided into three groups 15 patients each depending on level of thyroid status compensation. The first group included patients with compensated hyperthyroidism, the second – with subcompensated hyperthyroidism, the third – with decompensated hyperthyroidism. All patients received combined thyrotropic (thiamazole 15–30 mg, average dose 22.4±1.7 mg) and cardio- and vasotropic therapy (metoprolol 50–100 mg, average dose 72.1±3.3 mg, and fozinopril 10–20 mg, average dose 17.8±2.4 mg), doses were individually adjusted. Results were compared with the control group (15 healthy patients). The peripheral blood flow was evaluated using LAKK-01 («LAZMA», Russia) device. **Results.** The comparison of control group and patients with Graves' disease depending on level of thyroid status compensation demonstrated substantial differences. Doppler flowmetry registered increased blood flow, square deviation, variation coefficient in patients with diffuse thyrotoxic goitre, reflecting increase of tissue blood perfusion and reduced vascular tone. The analysis of the frequency histogram showed that the increase of average blood flow amplitude in case of hyperthyroidism was initiated by increase in amplitudes of all flaxmotions characterizing metabolic processes in capillaries. The relevant correlation between registered variables of blood flow and level of thyroid status compensation was registered. The most marked changes were revealed in patients with subcompensated and decompensated hyperthyroidism. In patients with compensated hyperthyroidism, the blood flow was altered the least compared to control group. Increased impact of active blood flow modulation mechanisms due to neurogenic activity and vascular tone was revealed. At the same time, endothelial activity was decreased. Predominance of sympathetic stimuli and compensatory mechanisms intensifying were discovered. **Conclusion.** The changes of peripheral blood flow in patients with Graves' disease were typical for congestive-hyperemic type of microcirculation. Intensity of blood flow alterations is defined by thyroid status compensation. However, even the complete clinical and laboratory compensation doesn't result in total recovery of capillary blood flow compared to healthy people. **Keywords:** hyperthyroidism, microcirculatory system.

Среди множества разнообразных факторов, приводящих к нарушению системы кровообращения, важнейшее место занимает патология нейроэндокринной регуляции, в частности синдром тиреотоксикоза [1]. В клинических исследованиях доказано уменьшение периферического сопротивления у больных диффузным токсическим зобом за счёт снижения тонуса сосудов большого круга кровообращения и увеличение сердечного выброса при тиреотоксикозе [4, 6]. Между тем, особенности нарушений периферического кровотока при этом заболевании остаются недостаточно исследованными.

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей периферического кровообращения методом лазерной доплеровской флоуметрии у больных диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня компенсации тиреоидного статуса.

Капиллярный кровоток исследован у 45 пациентов с тиреотоксикозом, средний возраст которых составил  $45,23 \pm 5,3$  года. В зависимости от компенсации тиреоидного статуса выделено три группы (по 15 пациентов) соответственно с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом. Контрольную группу составили 15 практически здоровых человек без патологии щитовидной железы и поражений внутренних органов, сопоставимых по возрасту с больными. В исследование не включали пациентов со сложными нарушениями ритма, фибрилляцией предсердий, перенесённым инфарктом миокарда.

Систему микроциркуляции изучали методом лазерной доплерофлоуметрии с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия). Обследование пациентов проводили в помещении с равномерным неярким освещением в состоянии полного физического и психического покоя после предварительной адаптации к температуре  $22-24$  °С. Больные лежали на спине, предплечье пациента располагалось на уровне сердца. Датчик прибора устанавливали на кожном покрове наружной поверхности предплечий в точке, расположенной на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей, что соответствует зоне Захарьина-Геда, бедной артериоло-венулярными анастомозами (в большей степени отражает кровоток в нутритивном русле). Запись лазерной доплерофлоугرامмы проводили 15 мин с последующей компьютерной обработкой полученных дан-

ных. Оценивали следующие показатели доплерофлоуграммы:

- показатель микроциркуляции;
- среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции;
- коэффициент вариации = среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции / показатель микроциркуляции  $\times 100\%$ ;
- амплитуда очень медленных колебаний;
- амплитуда медленных волн флуксуций;
- амплитуда пульсовых волн флуксуций;
- амплитуда быстрых волн флуксуций;
- показатель миогенной активности вазомоторов = амплитуда медленных волн флуксуций / показатель микроциркуляции;
- показатель нейрогенного тонуса стенки микрососудов =  $\sigma$  / амплитуда медленных волн флуксуций;
- показатель внутрисосудистого сопротивления = амплитуда пульсовых волн флуксуций / показатель микроциркуляции.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica v.6 for Windows». Данные представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Для проведения статистического анализа был использован параметрический критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для сравнения в трёх независимых группах, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

В работах В.И. Кандора и Н.А. Петуниной [3, 5] описано сосудорасширяющее действие тиреоидных гормонов, объясняемое ответной реакцией эндотелиальных клеток сосудов, выделяющих оксид азота, обладающий расслабляющим влиянием на гладкомышечные клетки сосудов. Полученное в нашей работе повышение показателя микроциркуляции у больных тиреотоксикозом свидетельствует об ослаблении сосудистого тонуса в результате увеличения объёма кровотока в артериолах. Значения показателя микроциркуляции, характеризующего средний поток эритроцитов в зондируемом участке ткани, были выше по сравнению с группой контроля: у больных с компенсированным тиреотоксикозом — на 27,6%, субкомпенсированным — на 61,8%, декомпенсированным — на 80%.

Выявленное в отдельных исследованиях

Состояние микроциркуляции у больных диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня компенсации тиреоидного статуса

Показатель	Контрольная группа	Компенсированный статус	Субкомпенсированный статус	Декомпенсированный статус
ПМ, усл.ед.	4,50±0,80	5,74±0,20**	7,28±0,57**	9,08±0,74**
СКО, усл.ед.	0,73±0,43	1,29±0,18**	2,46±0,41**	3,07±0,30**
KV, %	16,5±7,10	27,78±2,19**	37,23±2,45**	42,89±6,39**
A $\alpha$ , перф.ед.	0,21±0,08	0,24±0,03	0,10±0,01**	0,09±0,01**
A $\alpha$ /ЗСКО	62,8±6,60	62,2±4,77	54,49±0,98**	51,71±1,56**
A $_{LF}$ перф.ед.	1,02±0,3	1,30±0,12**	1,45±0,06**	1,59±0,08**
A $_{CF}$ перф.ед.	0,50±0,10	0,49±0,08	0,68±0,03**	0,90±0,07**
A $_{HF}$ перф.ед.	0,30±0,10	0,40±0,05**	0,58±0,08**	0,70±0,03**
MA, %	24,40±1,70	22,65±0,60	19,91±0,10*	17,51±0,11**
HT, усл.ед.	0,66±0,03	0,99±1,50**	1,69±0,68**	1,93±0,75**
СС, %	11,10±2,10	8,71±0,40**	9,30±0,05**	9,90±0,09**
ИЭМ, усл.ед.	1,10±0,09	1,15±0,05	1,51±0,56	2,05±0,60

Примечание: ПМ – показатель микроциркуляции; СКО – среднее квадратическое отклонение; KV – коэффициент вариации; A $\alpha$  – амплитуда очень медленных колебаний; A $\alpha$ /ЗСКО – показатель эндотелиальной активности; A $_{LF}$  – амплитуда медленных волн флаксмоций; A $_{CF}$  – амплитуда пульсовых волн флаксмоций; A $_{HF}$  – амплитуда быстрых волн флаксмоций; MA – показатель миогенной активности вазомоторов; HT – показатель нейрогенного тонуса стенки микрососудов; СС – показатель внутрисосудистого сопротивления; ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции; статистическая значимость изменений в сравнении с контрольной группой: \*p < 0,02; \*\*p < 0,001.

повышение васкуляризации, сопровождающее тиреотоксикоз, даёт основание предполагать, что трийодтиронин может увеличивать плотность капилляров и через усиление ангиогенеза [8]. Также описано повышение уровня адреномедулина при тиреотоксикозе, являющегося мощным вазодилататором [7], установлена обратная корреляция между степенью снижения общего периферического сосудистого сопротивления и усилением тяжести тиреотоксикоза, что клинически проявляется увеличением систолического и пульсового артериального давления [6].

Параллельно с изменением показателя микроциркуляции установлено увеличение среднего квадратического отклонения, характеризующего временную изменчивость кровотока. У больных тиреотоксикозом среднее квадратическое отклонение превышало значение этого показателя у здоровых в 1,8, 3,0 и 4,0 раза (соответственно при компенсированном, субкомпенсированном и декомпенсированном тиреоидном статусе).

При анализе частотной гистограммы выявлено, что увеличение среднего квадратического отклонения происходило за счёт амплитуд всех ритмических составляющих флаксомоций. Так, у больных с тиреотоксикозом отмечались высокие амплитуды медленных волн флаксмоций в сравнении с контрольной группой: у больных с компенсированным тиреотоксикозом – выше на 30%,

субкомпенсированным тиреотоксикозом – на 45%, декомпенсированным тиреотоксикозом – на 59%. Увеличение амплитуды медленных волн флаксмоций подтверждает повышение активных механизмов контроля микроциркуляции. Амплитуда пульсовых колебаний также превышала значения контроля у больных с субкомпенсированным тиреотоксикозом на 36%, декомпенсированным – на 80%. Высокая амплитуда пульсовых волн флаксмоций характеризует вазодилатацию и увеличенный приток крови к микроциркуляторному руслу. Обнаружено и достоверное увеличение амплитуды высокочастотных колебаний по сравнению со здоровыми в 1,3, 1,9 и 3 раза у больных с компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом соответственно. Таким образом, повышение среднего квадратического отклонения при тиреотоксикозе связано с повышением сердечного и дыхательного ритмов, интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции.

У обследованных больных с тиреотоксикозом установлено достоверное увеличение коэффициента вариации, характеризующего соотношение между средним квадратическим отклонением и показателем микроциркуляции. Так, у больных с компенсированным тиреотоксикозом коэффициент вариации превышал значения

контроля в 1,7 раза, у больных с субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом — соответственно в 2,3 и 2,6 раза. Увеличение этого коэффициента отражает повышенную перфузию и увеличение размаха колебательных движений.

Вместе с тем показатели эндотелиальной активности (амплитуда очень медленных колебаний и её отношение к трём средним квадратическим отклонениям) у больных с тиреотоксикозом оказались статистически значимо ниже значений контроля (у больных с субкомпенсированным тиреотоксикозом — в 2 и 1,2 раза, декомпенсированным — в 2,3 и 1,2 раза соответственно).

В работах ряда авторов установлено преобладание симпатической активности при тиреотоксикозе, возрастание количества  $\beta$ -адренорецепторов в миокарде и повышение их чувствительности к адренергическим влияниям, что сопровождается нарушением внутрисердечной гемодинамики и развитием гиперкинетического типа кровообращения с нарастанием насосной функции [2, 5]. В нашей работе преобладание симпатической активности подтверждается повышенными показателями среднего квадратического отклонения и коэффициента вариации, также они показывают напряжение компенсаторных механизмов.

При сравнении показателей нейрогенного тонуса группы контроля с больными с тиреотоксикозом наблюдается повышение амплитуды осцилляций нейрогенного происхождения: в группе с компенсированным тиреотоксикозом — в 1,5 раза, субкомпенсированным тиреотоксикозом — в 2,6 раза, декомпенсированным тиреотоксикозом — в 1,9 раза, что сочетается со снижением сосудистого тонуса.

Установленное снижение показателя сосудистого сопротивления у больных с тиреотоксикозом свидетельствует об увеличении нагрузки на артериолярное звено микроциркуляторного русла, указывает на сохранность активных механизмов модуляции кровотока. Значение показателя сосудистого сопротивления снижено по сравнению со здоровыми: в группе с компенсированным тиреотоксикозом — на 27%, субкомпенсированным — на 26%, декомпенсированным — на 12%.

Указанные изменения сопровождаются большими значениями индекса эффективности микроциркуляции по сравнению с показателями здоровых: у больных с компенсированным тиреотоксикозом — больше на 3,6%, субкомпенсированным тиреотокси-

козом — на 37%, декомпенсированным — на 86%, что отражает напряжённость регуляторных систем и дополнительное включение активных механизмов регуляции у больных с тиреотоксикозом.

Описанные изменения у пациентов с тиреотоксикозом характерны для гиперемически-застойного типа микроциркуляции.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с тиреотоксикозом по данным лазерной доплеровской флоуметрии регистрируется повышение перфузии тканей кровью при ослаблении сосудистого тонуса и, как следствие, увеличение показателя микроциркуляции, среднего квадратического отклонения, коэффициента вариации, что характерно для гиперемически-застойного типа микроциркуляции.

2. Выраженность изменений в системе микроциркуляции у больных с диффузным токсическим зобом зависит от степени компенсации тиреоидного статуса.

3. Наиболее выраженные изменения присутствуют у больных с субкомпенсированным и декомпенсированным тиреотоксикозом. В то же время у больных с компенсированным тиреотоксикозом не отмечено полного восстановления капиллярного кровотока до состояния здоровых людей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, №2. — С. 6-13.
2. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Артериальная гипертензия при тиреотоксикозе: вопросы нейругморальной активации, гемодинамических и метаболических изменений // Рос. кардиол. ж. — 2004. — Т. 1, №45. — С. 73.
3. Кандор В.И. Физиологические аспекты тиреоидных гормонов и механизм их действия: клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — СПб.: Питер, 2002. — С. 122-127.
4. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система // Рос. мед. вести. — 2000. — №1. — С. 18-25.
5. Петунина Н.А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы // Сердце. — 2003. — Т. 2, №6. — С. 272-279.
6. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы // Клин. мед. — 2000. — №8. — С. 61-65.
7. Diekman M.J., Harms M.P., Endert E. et al. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 339-346.
8. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 1725-1735.