

ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Н. Егорова

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

Егорова Елизавета Николаевна — заведующая лабораторным отделением (энзимологии и гемокоагуляции) Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ.

Контактная информация: ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. Тел.: +7(812)292–34–93, +7(921)331–87–71, E-mail: egorovaelisaveta@mail.ru (Егорова Елизавета Николаевна).

Резюме

Цель исследования. Исследовать состояние плазменного звена системы гемостаза у больных с заболеваниями щитовидной железы с различным уровнем тиреоидной функции. **Материал и методы.** В исследование включены 68 пациентов с заболеваниями щитовидной железы, разделенные на три группы по функциональному состоянию: 31 — с гипотиреозом, 17 — с диффузным токсическим зобом с проявлениями тиреотоксикоза и 20 — в состоянии эутиреоза (узловой нетоксический зоб). Всем пациентам была выполнена развернутая коагулограмма на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact (Roche) реагентами фирмы «Diagnostica Stago» до начала лечения и на фоне терапии. **Результаты.** У больных с нарушением функции щитовидной железы выявлены разнонаправленные изменения показателей гемостаза: при гипотиреозе — снижение активности фактора VIII, уменьшение концентрации фактора Виллебранда, удлинение АПТВ, а при гипертиреозе — повышение активности фактора VIII, концентрации Д-димера, активности антитромбина. **Заключение.** У больных с гипотиреозом имеет место снижение общей прокоагулянтной активности с формированием приобретенного синдрома Виллебранда. У пациентов с гипертиреозом имеет место гиперкоагуляция.

Ключевые слова: гипотиреоз, гипокоагуляция, гипертиреоз, гиперкоагуляция, фактор Виллебранда.

HEMOSTATIC FUNCTION IN PATIENTS WITH THYROID DISEASE

E.N. Egorova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Corresponding author: Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Defense Ministry, 6 Academician Lebedev st., St. Petersburg, Russia, 194044. Tel.: 8 (812) 292–34–93, 8 (921) 331–87–71. E-mail: egorovaelisaveta@mail.ru (Elizaveta N. Egorova — Head of the laboratory department (enzymology and coagulation) in the Center of Clinical Laboratory Diagnostics, Military Medical Academy named after SM Kirov, Defense Ministry).

Abstract

The aim of the study. Investigate the state of the plasma hemostasis in patients with thyroid disease and different levels of thyroid function. **Material and methods.** The study included 68 patients with thyroid disease, divided into three groups based on the functional state of the thyroid gland: 31 patients with hypothyroidism, 17 patients with diffuse toxic goiter with manifestations hyperthyroidism, 20 patients in euthyroid (nodular nontoxic goiter). All patients underwent detailed coagulation hemostasis on an automated analyzer STA Compact (Roche) reagents company «Diagnostica Stago» before treatment and on the background of therapy. **Results.** In patients with hypothyroidism showed a significant decrease in the activity of Factor VIII, concentration of von Willebrand

factor antigen, aPTT prolongation. In patients with hyperthyroidism showed a significant increase in the activity of factor VIII, concentration of D-dimer, activity of antithrombin. **Conclusions.** In patients with hypothyroidism there is a reduction in the total procoagulant activity with the formation of acquired von Willebrand syndrome. In patients with hyperthyroidism, hypercoagulation occurs.

Keywords: hypothyroidism, hypocoagulation, hyperthyroidism, hypercoagulation, von Willebrand factor.

Статья поступила в редакцию 11.05.14. и принята к печати 19.05.14.

Введение

Болезни щитовидной железы являются одной из самых распространенных форм патологии человека среди эндокринных заболеваний. В последние годы отмечается значительный рост частоты тиреоидных заболеваний, что связано с ухудшением экологической обстановки, недостаточным поступлением йода, негативными сдвигами в питании населения, возрастанием частоты аутоиммунных болезней [1, 2]. В результате этого возникают различные нарушения функции щитовидной железы: гипотиреоз и гипертиреоз. В патологии щитовидной железы по частоте и социальной значимости одно из ведущих мест занимает гипотиреоз. Заболеваемость им составляет 0,6–3,5 случаев на 1000 населения в год. Распространенность первичного клинически выраженного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–1 %, субклинического первичного гипотиреоза — 7–10 % среди женщин и 2–3 % среди мужчин. В течение 1 года от начала заболевания манифестными становятся примерно 5 % случаев субклинического гипотиреоза [2]. Распространенность субклинического гипотиреоза увеличивается с возрастом и значительно возрастает после 60 лет. Так, у женщин старше 40 лет субклинический гипотиреоз обнаруживается в 4,3 % случаев, в возрасте 50–60 лет — в 5,9 %, а в возрасте 60–97 лет — в 14,6 %. В большинстве случаев гипотиреоз развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита. Другими причинами гипотиреоза могут быть ранее перенесенная операция на щитовидной железе или лечение радиоактивным йодом по поводу токсического зоба [2]. Не менее значимым в структуре патологии щитовидной железы является диффузный токсический зоб (ДТЗ), заболеваемость которым составляет от 15 до 50 человек на 100 тысяч населения в год [3]. ДТЗ является самой частой причиной развития синдрома тиреотоксикоза, который проявляется избыточной секрецией тиреоидных гормонов. На долю тиреотоксикоза приходится 80–85 % всех случаев гиперфункции щитовидной железы [3].

Известно, что тиреоидные гормоны влияют на состояние функций отдельных органов и систем организма [1–3]. Факторы свертывания крови являются протеинами, и синтез большинства гемостатических

протеинов также находится под влиянием гормонов щитовидной железы [4, 5]. Между тем до сих пор не получено достаточных сведений о влиянии тиреоидной патологии, а именно гипофункции и гиперфункции щитовидной железы, на систему гемостаза.

Цель данного исследования: изучить состояние показателей системы гемостаза у больных с заболеваниями щитовидной железы и различным уровнем ее функции.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью нами были обследованы 68 пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Больные находились на лечении в 1-й клинике (терапии усовершенствования врачей) имени профессора Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в период с 2011 по 2013 годы. По функциональному состоянию щитовидной железы все пациенты были разделены на три группы. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза заболевания, функциональных и клинико-лабораторных исследований.

Первая группа — 31 больной с гипотиреозом в возрасте от 18 до 71 года, средний возраст составил ($53,5 \pm 10,6$) лет, из них 23 женщины и 8 мужчин. Пациенты первой группы имели субклинический и манифестный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита. Уровень ТТГ в этой группе больных составил 4,3 (3,4; 12,7) мкМЕ/мл, Т4 свободный — 12,0 (8,3; 14,8) пмоль/л, Т3 — свободный 4,9 (3,9; 6,3) пмоль/л, антитела к ТПО — 320,0 (85,0; 510,0) МЕ/мл. Все показатели, кроме Т3 свободного, отличались от соответствующих значений в группе с эутиреозом. Больным проводилась заместительная терапия тиреоидными гормонами (L-тироксин) в средней дозе 75 мкг.

Вторая группа состояла из 17 больных с гипертиреозом (11 женщин и 6 мужчин), средний возраст которых составил $53,5 \pm 10,6$ лет. Уровень ТТГ в этой группе больных составил 0,03 (0,01; 0,09) мкМЕ/мл, Т4 свободный — 24,2 (18,2; 31,0) пмоль/л, Т3 свободный — 7,7 (5,7; 8,6) пмоль/л, антитела к ТПО — 75,2 (22,2; 227,9) МЕ/мл; все показатели достоверно отличались от больных с эутиреозом. Пациентам

этой группы проводилась медикаментозная терапия, включающая в себя тиреостатики (мерказолил 30–40 мг), бета-блокаторы, седативные препараты.

Третья группа обследованных — группа сравнения. В нее были включены 20 человек, 14 женщин и 6 мужчин, возраст от 29 до 76 лет, средний возраст $53,9 \pm 9,7$ лет. Больные этой группы имели незначительные структурные изменения щитовидной железы (узлы размерами менее 10 мм, не требующие хирургического вмешательства; увеличение размеров щитовидной железы) и находились в состоянии эутиреоза: уровень ТТГ — 2,0 (1,49; 2,7) мкМЕ/мл, Т4 свободный — 15,0 (13,0; 16,5) пмоль/л, Т3 свободный — 5,0 (4,7; 6,5) пмоль/л, антитела к ТПО — 19,4 (11,0; 28,6) МЕ/мл. Пациенты не получали гормональной терапии.

В исследование не были включены пациенты:

- с выраженными нарушениями функции почек и печени;
- перенесшие эпизоды острых тромботических состояний за последние 6 месяцев;
- с онкологическими заболеваниями;
- принимающие антикоагулянты.

Забор крови проводился натошак из локтевой вены с помощью системы «BD Vacutainer®» (Becton Dickinson International, США) в пробирки, содержащие 3,2 % раствор цитрата натрия в соотношении 1:9. Всем обследованным была выполнена развернутая коагулограмма на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact (Roche, Швейцария) реагентами фирмы «Diagnostica Stago / Roche Diagnostics» (Франция). Коагуляционное звено гемостаза оценивали по проценту протромбина по Квику, АПТВ, тромбиновому времени; антикоагулянтную и фибринолитическую системы — по активности

антитромбина (метод хромогенных субстратов), активности протеина С и протеина S (клоттинговый метод), активности плазминогена (метод хромогенных субстратов). Определяли маркеры активации свертывания и состояния эндотелия: активность фактора VIII (клоттинговый метод), концентрацию Д-димера (метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением), концентрацию фибриногена по Клауссу. Для оценки дисфункции эндотелия использовали концентрацию антигена фактора Виллебранда (фВ, метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением) в бедной тромбоцитами плазме, для получения которой кровь центрифугировали 15 минут при скорости 3000 оборотов в минуту. Показатели определялись до начала терапии и на фоне проводимого лечения.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «SPSS for Windows», v. 13.0 (SPSS, Inc., США) В случае отсутствия нормального характера распределения для сравнения средних значений количественных переменных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. С помощью процедуры описательных статистик (Descriptive Statistics) определялись числовые характеристики переменных: медианы — Me, 25 % и 75% процентиля (25%Q1; 75%Q3) Статистически достоверным считали критический уровень значимости при $p < 0,017$ (поправка Бонферрони для трех групп сравнения) [6]. Для исследования статистических связей между изучаемыми параметрами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции r от 0,3 до 0,7 при $p < 0,017$ означал положительную умеренную, но достоверную корреляцию между признаками;

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛЯЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ, МЕ (25% Q1; 75% Q3)

| Показатель | Пациенты с эутиреозом, n = 20 | Пациенты с гипотиреозом, n = 31 | Достоверность различий |
|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Протромбин по Квику, % | 103 (88; 123) | 95 (85; 112) | $p = 0,217$ |
| Фибриноген, г/л | 3,3 (3,1; 3,6) | 3,9 (3,3; 4,5) | $p = 0,028$ |
| АПТВ, с | 28 (26; 30) | 30 (29; 33) | $p = 0,014$ |
| ТВ, с | 16 (15; 17) | 16,5 (14; 18) | $p = 0,640$ |
| Антитромбин, % | 97 (90,25; 100) | 98 (85; 106,8) | $p = 0,908$ |
| Плазминоген, % | 92 (81; 98) | 88,5 (79,8; 105) | $p = 1,000$ |
| Д-димер, мкг/мл | 0,39 (0,30; 0,42) | 0,40 (0,32; 0,44) | $p = 0,846$ |
| Антиген фактора Виллебранда, % | 102 (64; 120) | 65 (56; 79) | $p = 0,006$ |
| Фактор VIII, % | 97 (75; 119) | 69 (58; 80) | $p = 0,016$ |
| Протеин S, % | 94 (93; 106) | 95 (86; 105) | $p = 0,505$ |
| Протеин С, % | 105 (100; 120) | 100 (92; 112) | $p = 0,069$ |

$r > 0,7$ при $p < 0,017$ — сильную и достоверную связь; $r < 0,3$ при $p < 0,017$ — положительную, но слабую достоверную связь; отрицательное значение r соответствовало обратной корреляции.

Результаты и их обсуждение

У больных с заболеваниями щитовидной железы и ее гипофункцией до начала заместительной гормональной терапии активность АПТВ, варьируя в пределах от 21 до 43 с; отмечалось статистически значимое удлинение АПТВ 30 (29;33) с против группы сравнения 28 (26;30) с ($p = 0,014$). Эти отклонения объясняются выраженными изменениями активности фактора VIII и уровня фВ. Остальные показатели в сравниваемых группах не отличались (табл. 1). Активность фактора VIII у больных с гипотиреозом была существенно снижена — 69 (58; 80) % против 97 (75; 119) % в группе сравнения ($p = 0,016$), что отмечается и другими авторами [7]. Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную положительную сильную связь уровня фактора VIII с концентрацией фВ ($r = 0,86$; $p < 0,001$) и уровнем гормонов щитовидной железы — достоверную отрицательную умеренную связь с концентрацией ТТГ ($r = -0,54$; $p < 0,001$) и достоверную положительную умеренную связь с концентрациями Т4 своб. ($r = 0,37$; $p = 0,002$) и Т3 своб. ($r = 0,37$; $p = 0,002$).

Известно, что фВ тесно связан с фактором VIII и защищает его от преждевременного разрушения. Повышение является маркером дисфункции эндотелия и фактором риска артериального тромбоза [8, 9]. В нашем исследовании отмечено статистически значимое снижение концентрации антигена фВ у пациентов с гипотиреозом — 65 (56; 79) % против 102 (64; 120) % у пациентов с эутиреозом ($p = 0,006$). Результаты, полученные нами, согласуются с данны-

ми других авторов [5, 7]. Проведенный корреляционный анализ показал достоверную положительную умеренную связь концентрации антигена фактора Виллебранда с концентрацией Д-димера ($r = 0,36$; $p = 0,003$), достоверную положительную сильную связь с активностью фактора VIII ($r = 0,86$; $p < 0,001$), а также корреляцию с функцией щитовидной железы: достоверную отрицательную умеренную связь с концентрацией ТТГ ($r = -0,51$; $p < 0,001$) и достоверную положительную умеренную связь с концентрацией Т3 своб. ($r = 0,35$; $p = 0,002$) и Т4 своб. ($r = 0,37$; $p = 0,002$). Таким образом, у больных с гипотиреозом имеет место гипокоагуляция с формированием приобретенного синдрома Виллебранда, который выражается в геморрагических проявлениях в анамнезе, уменьшении концентрации антигена фактора Виллебранда, а также снижении активности фактора VIII. Эти изменения представляются важными и повышают риск геморрагических осложнений у больных с гипофункцией щитовидной железы при инвазивных процедурах и операциях.

Длительная заместительная терапия L-тироксином улучшала гормональные показатели. ТТГ снизился в среднем с 4,3 (3,4; 12,7) мкМЕ/мл до 3,2 (2,9; 3,8) мкМЕ/мл ($p = 0,026$); уровень Т4 своб. статистически достоверно повысился с 12,0 (8,3; 14,75) до 16,7(14,5; 17,7) пмоль/л ($p = 0,001$); Т3 своб. и АТ к ТПО не претерпели существенных изменений. На этом фоне показатели гемостатической функции нормализовались, и ни один из них не отличался от соответствующего значения в группе эутиреоза.

В результате исследования пациентов с гипотиреозом до начала тиреостатической терапии были выявлены следующие статистически значимые изменения (табл. 2): концентрация Д-димера у пациентов с гипертиреозом была достоверно повышена — 0,46 (0,40; 0,54) мкг/мл против 0,39 (0,30;

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛЯЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТИРЕОЗОМ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ, МЕ (25% Q1; 75% Q3)

| Показатель | Пациенты с эутиреозом, n = 20 | Пациенты с гиперфункцией, n=17 | Достоверность различий |
|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Протромбин по Квику, % | 103 (88; 123) | 118 (96; 129) | $p = 0,315$ |
| Фибриноген, г/л | 3,3 (3,1; 3,6) | 4,3 (3,3; 4,2) | $p = 0,022$ |
| АПТВ, с | 28 (26; 30) | 26 (24; 28) | $p = 0,045$ |
| ТВ, с | 16 (15; 17) | 15 (14; 16) | $p = 0,232$ |
| Антитромбин, % | 97 (90; 100) | 111 (96; 120) | $p = 0,003$ |
| Плазминоген, % | 92 (81,2; 98) | 95 (80,75; 109) | $p = 0,463$ |
| Д-димер, мкг/мл | 0,39 (0,30; 0,42) | 0,46 (0,40; 0,54) | $p = 0,016$ |
| Антиген фактора Виллебранда, % | 102 (64; 120) | 124 (81; 140) | $p = 0,046$ |
| Фактор VIII, % | 97 (75; 119) | 143 (121; 158) | $p = 0,001$ |
| Протеин S, % | 94 (93; 106) | 112 (88; 119) | $p = 0,160$ |
| Протеин С, % | 105 (100; 120) | 113 (98; 125) | $p = 0,435$ |

0,42) мкг/мл ($p = 0,016$), а максимальные значения достигали уровня 2,13 мкг/мл. Активность фактора VIII, варьируя в диапазоне от 120 до 186 %, составила в среднем 143 (121; 158) %, что статистически достоверно выше активности фактора VIII пациентов с эутиреозом — 97 (75; 119) % ($p = 0,001$). Оба показателя рассматриваются как маркеры активации свертывания и независимые факторы риска сердечных заболеваний и венозных тромбозов, увеличивающий возникновение тромботических эпизодов в 4–6 раз [5, 10, 11].

Активность антитромбина у пациентов с гипертиреозом была достоверно повышена — 111 (96; 120)% против группы сравнения — 97 (90; 100) % ($p = 0,003$), хотя и не выходила за референтные пределы. Вероятная причина — компенсаторное увеличение активности естественных антикоагулянтов в ответ на гиперкоагуляционный синдром.

На фоне кратковременной патогенетической терапии тиреостатиками у больных с гиперфункцией щитовидной железы отмечалось статистически достоверное снижение концентрации Д-димера с 0,46 (0,40; 0,54) до 0,40 (0,35; 0,48) ($p = 0,002$), однако сохранялось повышение активности фактора VIII — 140 (125; 154) % по сравнению с группой эутиреоза 98 (80; 118) % ($p = 0,001$) и активность антитромбина.

Обсуждение

Взаимосвязь функции щитовидной железы и системы гемостаза остается до конца неясной. Известно, что гормоны щитовидной железы участвуют в регуляции синтеза белка. Синтез большинства гемостатических протеинов также находится под влиянием гормонов щитовидной железы [5, 12, 13]. Формирование приобретенного синдрома Виллебранда, геморрагических и тромбоземболических осложнений у больных с заболеваниями щитовидной железы и нарушениями ее функции свидетельствует о существовании тиреоидно-коагуляционных связей.

В результате проведенного исследования у 68 % обследованных больных с гипотиреозом, не получавших заместительной гормональной терапии, выявлено состояние гипокоагуляции с формированием приобретенного синдрома Виллебранда, который повышает риск геморрагических осложнений при инвазивных процедурах и имеет анамнестическое подтверждение в форме кровоточивости [14, 15].

У пациентов с диффузным токсическим зобом и проявлениями тиреотоксикоза имеет место гиперкоагуляция с достоверным повышением маркеров активации свертывания (фактор VIII, Д-димер), активности антитромбина.

Оценка динамических изменений плазменного звена системы гемостаза на фоне коррекции тиреоидной функции подтверждает возможность их восстановления у больных как с гипо-, так и с гипертиреозом.

Литература

1. Дедов И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 422 с.
3. Шустов С.Б., Баранов В.Л., Халимов Ю.Ш. Клиническая эндокринология. — М.: Мед. информ. агенство, 2012. — 632 с.
4. Myrup B. Primary haemostasis in thyroid disease / B. Myrup, C. Bregengård, J. Faber // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238, № 1. — P. 59–63.
5. Homoncik M. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism / M. Homoncik, A. Gessl, A. Ferlitsch et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2007. — Vol. 92, № 8. — P. 3006–3012.
6. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А.М. Гржибовский // Экология человека. — 2008. — № 3. — С. 50–58.
7. Federici A.B. Acquired von Willebrand syndrome associated with hypothyroidism: a mild bleeding disorder to be further investigated // Semin. Thromb. Hemost. — 2011. — Vol. 37, № 1. — P. 35–40.
8. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов. — СПб., 2003. — С. 4–138.
9. Galatiues S. Endothelin and von Willebrand factor as parameters of endothelial function in idiopathic dilated cardiomyopathy / S. Galatiues, H. Wroblewski, V.B. Sorensen et al. // Am. Heart. J. — 1999. — Vol. 137, № 3. — P. 549–554.
10. Lutze G., Naumann C., Zavta B. Полезные факты о коагуляции: вопросы и ответы / авт. пер. и ред. Т.В. Вавилова. — М.: Рош Диагностика Рус, 2009. — 150 с.
11. Vereberne H.J., Fliers E., Prummel M.F. et al. Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, № 7. — P. 607–610.
12. Graninger W., Pirich K. R., Speiser W. et al. Effects of thyroid hormones on plasma protein concentrations in man // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 63. — P. 407–411.
13. Shih C.H., Chen S.L., Yen C.C. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins / C.H. Shih, S.L. Chen, C.C. Yen et al. // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145, № 6. — P. 2804–2814.
14. Michiels J. J., Schroyens W., Berneman Z. et al. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2001. — Vol. 7, № 2. — P. 113–115.
15. Lison S., Dietrich W., Spannagl M. Review article: unexpected bleeding in the operating room: the role of acquired von Willebrand disease // Anesth. Analg. — 2012. — Vol. 114, № 1. — P. 73–81.