

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ральченко И.В.¹, Чепис М.В.¹, Тюшнякова О.П.¹, Сагитова А.С.¹, Ральченко Е.С.²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, e-mail: ralchenko@tyumsma.ru;

²Тюменский онкологический диспансер, Тюмень

У больных с многоузловым зобом, многоузловым зобом и манифестным гипотиреозом и сочетанной патологией наблюдается нарушение баланса в системе коагуляции и фибринолиза. Полученные нами результаты исследования согласуются с литературными данными. У пациентов с дисфункцией щитовидной железы наблюдается снижение содержания фактора Виллебранта, а максимальное снижение фактора Виллебранта отмечено у пациентов с сочетанной патологией. Снижение уровня фибриногена и фактора Виллебранта связано с потреблением этих факторов в результате роста спонтанной агрегации. Нами был проведен корреляционный анализ между гемостазом и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов и выявлено, что у пациентов с патологией щитовидной железы показатели агрегации находятся в обратной зависимости от активированного тромбопластинового времени и уровня фибриногена. У наблюдавшихся нами больных наблюдается рассогласование показателей свертывающей активности, что связано с гипокоагулемией потребления. Причина этого явления зависит от активации свертывания крови в самом начале развития патологии щитовидной железы. Об этом говорят следующие изменения: 1) уменьшение содержания фактора Виллебранта, 2) снижение уровня фибриногена, 3) рост спонтанной агрегации тромбоцитов, обратная корреляционная связь между агрегационной активностью тромбоцитов и уровнем фибриногена. Увеличение активированного тромбопластинового времени и уровня фибриногена. Таким образом, показатели агрегационной активности находятся в обратной взаимосвязи с активированным тромбопластиновым временем и концентрацией фибриногена. Методика определения агрегационной активности тромбоцитов является информативной для этой категории больных.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоциты, агрегация тромбоцитов, гипокоагулемия, щитовидная железа.

PECULIARITIES OF HEMOSTASIS OF WIDOWED NOL GLAND

Ralchenko I.V.¹, Cepis M.V.¹, Tunakova O.P.¹, Sagitova A.S.¹, Ralchenko E.S.²

¹Tyumen state medical University Ministry of Health of Russia, Tyumen, e-mail: ralchenko@tyumsma.ru;

²Tyumen oncologi clinic, Tyumen

In patients with multi-nodular goiter, multi-nodular goiter, and manifest hypothyroidism and combined pathology, there is a violation of the balance in the coagulation and fibrinolysis system. Our research results are consistent with the literature data. In patients with thyroid dysfunction, there is a decrease in the content of Willebrant factor, and the maximum decrease in Willebrant factor was observed in patients with combined pathology. A decrease in the level of fibrinogen and Willebrant factor is associated with the consumption of these factors as a result of an increase in spontaneous aggregation. We performed a correlation analysis between hemostasis and ADP-induced platelet aggregation and found that in patients with thyroid pathology, aggregation indicators are inversely dependent on activated thromboplastin time and fibrinogen level. In the patients we observed, there is a mismatch in the indicators of clotting activity, which is associated with hypocoagulemia of consumption. The cause of this phenomenon depends on the activation of blood clotting at the very beginning of the development of thyroid pathology. Talking about it the following changes: 1)reduction of factor of Villebranda, 2) reduced fibrinogen levels, 3) increased spontaneous platelet aggregation, the reverse correlation between the aggregative activity of thrombocytes and fibrinogen levels. Increased activated thromboplastin time and fibrinogen levels. Thus, indicators of aggregation activity are inversely correlated with activated thromboplastin time and fibrinogen concentration. The method of determining platelet aggregation activity is informative for this category of patients.

Keywords: hemostasis, platelets, aggregation of platelets, hypokalemia, thyroid.

Анализируя современную литературу, мы выявили необходимость изучения гемостаза у больных с нарушениями функции щитовидной железы. Влияние гипотиреоза на свертывание крови является спорным, в ранних исследованиях установлено, что патология

щитовидной железы может сопровождаться гипо- или гиперкоагуляционным состоянием [1; 2], механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий, до сих пор не установлены. Функциональная активность тромбоцитов у пациентов, страдающих нарушением функции щитовидной железы, изучена недостаточно, и ее изучение является актуальным вопросом [1; 3; 4]. Ранее исследователями установлено, что тромбоциты играют значимую роль не только в гемостазе, но и в реакциях воспаления, реакциях иммунной защиты, ангиогенезе. Об этом свидетельствуют многие литературные данные, которые утверждают представление об активации тромбоцитов при различных патологических состояниях, в том числе при патологическом тромбозе [5; 6].

Имеются предположения, что нарушения гемостаза при гипотиреозе связаны с дефицитом гормонов щитовидной железы [7; 8]. О существовании взаимозависимости «щитовидная железа - гемостаз» говорит и значительное число наблюдений на животных [9]. Пациенты с гипер- или гиподисфункцией щитовидной железы имеют различные изменения в системе свертывания крови. Пациенты с гиподисфункцией щитовидной железы могут иметь нарушения свертывающей системы крови в микроциркуляторном русле, которые проявляются: носовыми кровотечениями, кровотечениями в результате стоматологических процедур. Следовательно, изучение тромбоцитарных реакций у пациентов, страдающих патологией щитовидной железы, является актуальной научной задачей.

Цель исследования: установить изменения тромбоцитарных показателей у пациентов с гиподисфункцией щитовидной железы с показателями коагуляционного гемостаза.

Материалы и методы исследования. Участие в исследовании приняло 80 человек. В группу контроля вошли 35 здоровых доноров, не имеющих нарушений функции щитовидной железы. Участники были разделены на группы, в зависимости от глубины патологии щитовидной железы: пациенты с гипотиреозом, пациенты с гипотиреозом и многоузловым зобом. Все пациенты являлись сопоставимыми по возрасту. Показатели состояния щитовидной железы изучались с помощью ультразвуковой диагностики на аппарате TOSHIBA, также определяли уровень тиреотропного гормона и свободного тетрайодтиронина методом иммуноферментного анализа. Коагуляционное звено гемостаза изучали с использованием полуавтоматического коагулометра CLOT-SP (1A): активированное частичное тромбопластиновое время, концентрацию в плазме фибриногена, осаждаемого тромбином [10; 11]. Изучение тромбоцитарного звена гемостаза проводили на лазерном агрегометре «Биола» (Россия) [12]. Агрегация регистрировалась турбидиметрическим методом. Анализировали флуктуации светопропусканием богатой тромбоцитами плазмы. Определение фактора Виллебранта проводили с использованием раствора «Ристомицина». Процентное содержание фактора Виллебранта в исследуемой

плазме проводилось с использованием программы AGGRWB.

Для оценки содержания гомоцистеина, интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа, эндотелина-1 в сыворотке крови использовали иммуноферментный анализатор с применением реактивов компании «Вектор-Бест».

Принцип исследования агрегации тромбоцитов базируется на изменении оптической активности образца плазмы, богатой тромбоцитами (PRP), при образовании агрегатов. Светопропускание определяется в процентах, при этом светопропускание обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) принимается за 0%, а светопропускание бедной тромбоцитами плазмы (PPP) принимается за 100%. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов был выбран АДФ в конечной концентрации 5 мкМ. Исследование проводили в богатой тромбоцитами плазме.

После расшифровки агрегатограммы определяли естественную фоновую агрегацию тромбоцитов (спонтанную агрегацию, %), максимальный размер агрегатов (МРА; отн. ед.); значение t_{ga} , которое определяет скорость достижения максимального размера агрегатов (отн. ед./мин.); время достижения максимального размера агрегатов (сек.); функциональную активность тромбоцитов (АА, %). Для определения достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента (t) и величину вероятности (p).

Результаты исследования и их обсуждение. Исследования показали, что у пациентов с многоузловым нетоксическим зобом на фоне гипотиреоза наблюдается удлинение АЧТВ - на 11%. Уровень фибриногена во всех группах пациентов с патологией щитовидной железы увеличен относительно значений контроля. Эти изменения носят достоверный характер. Содержание тромбоцитов уменьшено против контроля на 5%. У пациентов с гипотиреозом наблюдается повышение естественной фоновой агрегации, за счет роста активации тромбоцитов без добавления индуктора агрегации, во всех исследуемых группах. Максимальное значение спонтанной агрегации достигается у пациентов второй группы (на 11%). Показано, что рост спонтанной агрегации у пациентов с гипотиреозом не зависит от количества тромбоцитов. Корреляционный анализ, проведенный между спонтанной агрегацией и величиной гормонов ТТГ и Т4 в зависимости от глубины поражения щитовидной железы, не выявил значимой закономерности между этими показателями.

В литературе имеются данные как о повышенной, так и о пониженной агрегационной активности тромбоцитов при гипофункции щитовидной железы [1; 8]. Результаты исследований агрегационной активности приведены в таблице 1. У пациентов с патологией щитовидной железы показатели скорости агрегации увеличены с уменьшением максимального размера агрегатов. Многие исследователи придерживаются мнения, что

избыток или недостаток тиреоидных гормонов нарушает баланс в системе свертывания крови и фибринолиза [1; 4]. Об этом говорят полученные результаты исследований: удлинение АЧТВ, снижение числа тромбоцитов, повышенное содержание фибриногена, и можно высказать предположение, что у пациентов с многоузловым зобом наблюдается гипокоагулемия вторичного характера, или гипокоагулемия потребления [6].

Полученные нами результаты исследования согласуются с литературными данными, согласно которым у пациентов с дисфункцией щитовидной железы наблюдается уменьшение фактора Виллебранта. Максимальное значение фактора Виллебранта отмечается в группе пациентов с сочетанной патологией.

Ранее в нашей лаборатории были получены данные, доказывающие предположение, что активация компонентов гемостаза сопровождается активацией липидпероксидации [13].

По данным таблицы 1, общее количество тромбоцитов снизилось на 25%. Фоновая активация тромбоцитов усилилась на 145%, индуцированная агрегация – снизилась на 70%. Можно предположить, что патология щитовидной железы сопровождается выбросом в кровяное русло осколков клеточных мембран, т.е. тромбопластических веществ, которые вызывают изменения той же направленности, которые наблюдали у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом.

Таблица 1

Показатели коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза у пациентов с многоузловым зобом и многоузловым зобом в сочетании с манифестным гипотиреозом

Показатели	Доноры	Пациенты с многоузловым зобом	Пациенты с многоузловым зобом на фоне гипотиреоза
АЧТВ, с	29,25±0,34	32,44±0,74*	34,48±0,75*
Фибриноген, г/л	3,03±0,09	3,53±0,07*	3,77±0,07*
Тромбоциты, п x 10 ⁹ /л	240,69±6,16	229,32±6,88*	199,01±18,02*
СА, %	1,29±0,14	11,50±2,87*	3,87±0,87*
АДФ-АГ, %	22,74±4,58	22,38±9,16	12,93±5,16x
tg α, с	62,75±5,53	11,13±3,28*	10,46±4,03*
МРАi, у.е.	4,65±0,44	1,93±0,18*	2,03±0,40*
Tg α, с МРАi, у.е.	5,78±0,60	1,88±0,35*	2,65±0,53*

Обозначения: АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, СА – спонтанная агрегация, АДФ-АГ – АДФ-индуцированная агрегация, tg α - начальная скорость АДФ-агрегации; МРАi, у.е.- максимальный размер агрегатов, tg α, с МРАi, у.е –

скорость достижения максимального размера агрегатов;

* - достоверные отличия от донорских значений.

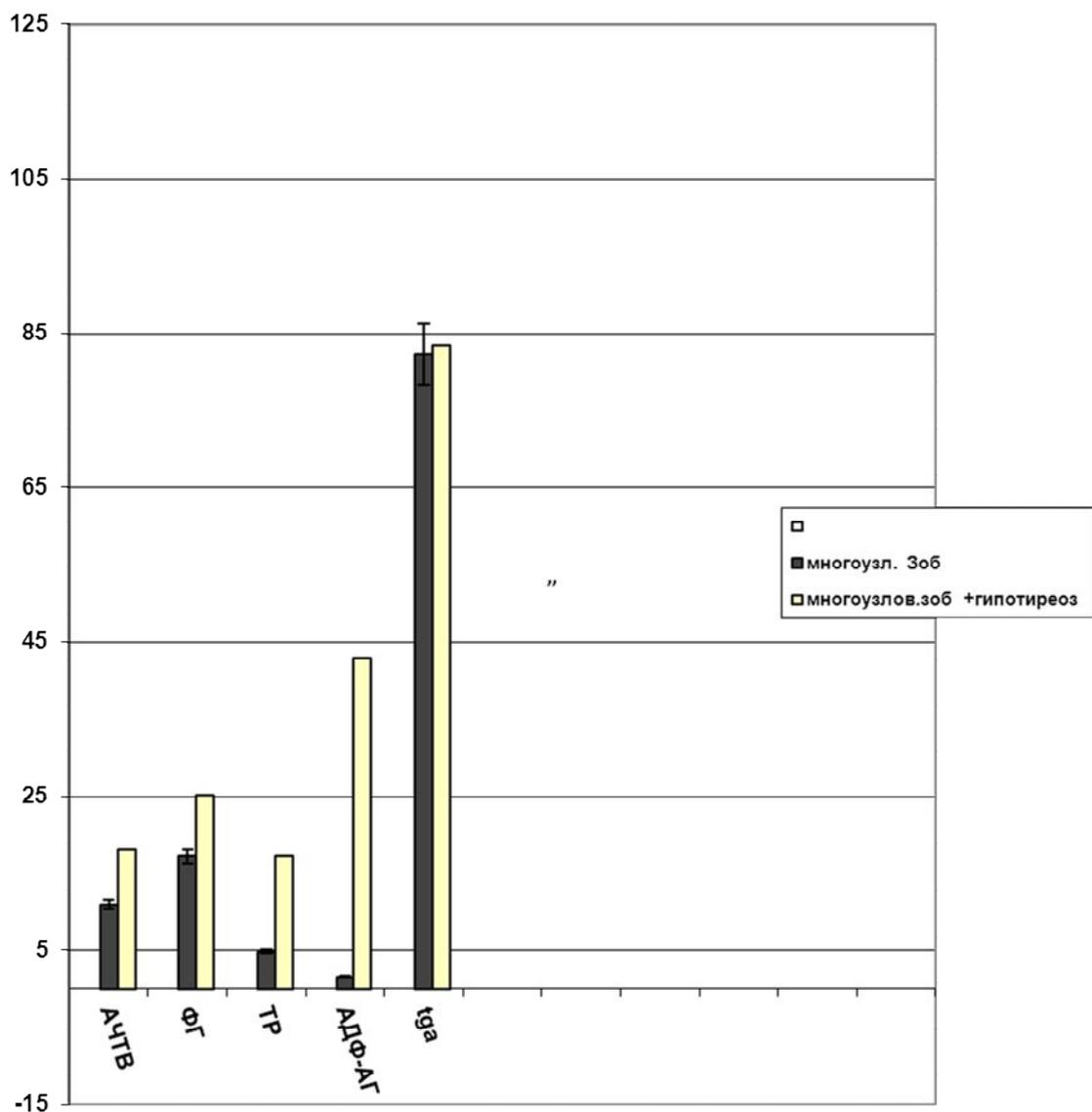
Для определения взаимовлияния показателей коагуляционного гемостаза и АДФ-индуцированной агрегации мы использовали интенсивные величины (рисунок).

На рисунке видно, что у больных с многоузловым нетоксическим зобом и манифестным гипотиреозом наблюдается удлинение АЧТВ, увеличение уровня фибриногена и АДФ-индуцируемой агрегации. Из литературных источников известно, что повышенный уровень тиреоидных гормонов ведет к активации свертывания [3; 14].

В наших исследованиях мы использовали также корреляционный анализ. Уровень фибриногена (ФГ) отрицательно коррелировал с агрегационной активностью (АА) и временем достижения агрегационной активности. Отрицательная ассоциация между АПТВ и агрегационной активностью, а также скоростью АА наблюдается в исследуемых группах. Значимая корреляция между АПТВ и АА, слабая по силе в группе здоровых добровольцев и средняя у пациентов с одно/многоузловым нетоксическим зобом, в отличие от пациентов с гипотиреозом и с сочетанной патологией, где корреляция отсутствует.

Таким образом, у больных с многоузловым зобом, многоузловым зобом и манифестным гипотиреозом наблюдается снижение свертывающей активности, проявляющееся увеличением содержания фибриногена, снижением количества тромбоцитов и их функциональной активности.

У наблюдавшихся нами больных наблюдается рассогласование показателей свертывающей активности, что связано с гипокоагулемией потребления. Причина этого явления зависит от активации свертывания крови в самом начале развития патологии щитовидной железы. Об этом говорят следующие изменения: 1) уменьшение содержания фактора Виллебранта, 2) снижение уровня фибриногена, 3) рост спонтанной агрегации тромбоцитов, обратная корреляционная связь между агрегационной активностью тромбоцитов и уровнем фибриногена, рост активированного частичного тромбопластинового времени и уровня фибриногена.



Процент отклонения от контроля показателей гемостаза у пациентов с многоузловым зобом и при многоузловом зобе на фоне манифестного гипотиреоза

Следовательно, функциональная активность тромбоцитов находится в обратной взаимосвязи с активированным тромбопластиновым временем и концентрацией фибриногена.

Ранее известно, что гомогенаты ткани, полученные из щитовидной железы больных с тиреотоксикозом, повышают *in vitro* тромбиновое время, уменьшают время свертывания, увеличивают устойчивость плазмы к гепарину и обладают фибринстабилизирующими свойствами [11]. Наблюдается высокое содержание тканевого фактора, антифибринолитическая, антитромбиновая и антигепариновая активность [10].

Таким образом, у больных многоузловым зобом, многоузловым зобом и манифестным гипотиреозом признаки ДВС-синдрома происходят по такому механизму: снижение концентрации гормонов Т₃ и Т₄, ингибирование свертывания и ингибирование

липидпероксидации. Торможение липидпероксидации блокирует рост свертывающей активности крови, в частности агрегационную активность тромбоцитов. На следующем этапе исследований мы изучали влияние продукции цитокинов на агрегационный и коагуляционный гемостаз у пациентов с патологией щитовидной железы. В результате исследований было обнаружено повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с гипотериозом. Уровень иммуноцитокинов, гомоцистеина у пациентов с патологией щитовидной железы не отличался от контрольной группы. Наблюдается корреляция между значениями коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза и уровнем гомоцистеина, эндотелина-1 и интерлейкина-8. Результаты нашего исследования, представленные в таблице 2, показывают отсутствие достоверного изменения уровня иммуноцитокинов в группах пациентов относительно контрольной группы. Медианный показатель концентрации ИЛ-6 является одинаковым во всех исследуемых группах и не отличается от контроля.

Таблица 2

Уровень продукции цитокинов, гомоцистеина и эндотелина-1 у пациентов с гипотиреозом, многоузловым нетоксическим зобом и пациентов с гипотиреозом и узловой патологией

Показатели Ме [25%; 75%]	Контроль (I) N=35	Пациенты с многоузловым нетоксическим зобом (II) N=40	Пациенты с гипотиреозом и узловой патологией (III) N=40
ИЛ-6, пг/мл	2,0 [2,0; 2,9]	2,0 [2,0; 2,1]	2,1 [2,0; 2,2]
ИЛ-8, пг/мл	8,8 [7,8; 10,5]	8,6 [8,3; 9,3]	8,8 [8,2; 8,9]
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,4 [7,1; 9,2]	8,4 [7,2; 8,6]	8,4 [8,2; 8,9]
ФНО, пг/мл	6,7 [6,6; 7,7]	6,8 [6,4; 7,7]	6,7 [6,6; 6,7]
Эндотелин-1, ммоль/л	0,34 [0,30; 0,37]	0,38 [0,33; 0,37]	0,40* [0,39; 0,45]

Примечание: * - достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

Самый низкий уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8) обнаружен в группе пациентов с многоузловым нетоксическим зобом, более высокий показатель у пациентов с сочетанной патологией, однако эти данные являются не достоверными по сравнению с контролем.

Результаты нашего исследования показывают, что уровень гомоцистеина у пациентов с дисфункцией щитовидной железы не имел отличий от контрольной группы и не изменялся при назначении заместительной терапии.

Уровень фактора некроза опухоли (ФНО) у пациентов с нарушением функции щитовидной железы не имеет отличий от показателя здоровых людей.

Заключение

У пациентов с многоузловым нетоксическим зобом, а также с гипотиреозом и узловой патологией наблюдается увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов. У пациентов с многоузловым зобом и пациентов с гипотиреозом и узловой патологией происходит снижение показателей АДФ-агрегации тромбоцитов. Снижение показателей АДФ-индуцированной агрегации находится в обратной корреляции с увеличением СА. При гипофункции щитовидной железы и узловой патологии происходит увеличение концентрации фибриногена и снижение частичного активированного тромбопластинового времени, что говорит о наличии признаков ДВС-синдрома с хроническим течением.

У пациентов с гипотиреозом происходит повышение уровня эндотелина-1 относительно контроля. Имеется корреляционная взаимосвязь между показателями коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза и концентрацией гомоцистеина, эндотелина-1 и интерлейкина-8.

Результаты исследования в перспективе имеют практическое значение, так как проводимая заместительная терапия не доводит изучаемые показатели до контрольных значений.

Список литературы

1. Чепис М.В., Русакова О.А., Герберт И.Я., Григорьева Л.М., Ральченко И.В. Различия агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от патологии щитовидной железы // Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 2. С.71-73.
2. Альтшулер Н.Э., Петунина Н.А., Николаев А.П., Чернышова Т.В. Сравнительный анализ концентрации гормонов жировой ткани, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. Т. 7, № 3. С. 53-58.
3. Воронцова М.М., Тураев Р.Г., Киселёв С.В., Никитина Л.Е., Мустафин И.Г., Набиуллина Р.М. Исследование воздействия тиотерпеноидов пинанового ряда на систему гемостаза и функциональную активность тромбоцитов человека // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7, № 5. С. 62-67.
4. Рудзевич А.Ю., Самойлова М.А., Сулкарнаева Г.А., Ткаленко И.А., Шаповалова Е.М. Влияние ингибиторов циклооксигеназы на агрегационные свойства тромбоцитов, непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и толерантность к тромбину // Медицинская наука и образование Урала. 2010. Т. 11, № 4(64). С. 53-56.

5. Егорова Е.Н., Вавилова Т.В., Иванов А.М., Харитонов М.А., Калинина Н.Л., Татаркин А.А. Система свертывания крови у больных с недостаточной функцией щитовидной железы // Тромбоз, гемостаз и реология. 2013. № 4(56). С.64-69.
6. Ефимова Е.В., Кулагина И.В. Значение исследования агрегационной активности тромбоцитов для клинической практики // Справочник заведующего КДЛ. 2014. №.7. С. 25-36.
7. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Узловой зоб // Эндокринная хирургия. 2012. Т. 6, № 4. С. 11-16.
8. Ральченко И.В., Рудзевич Е.В., Ральченко Е.С., Шаповалова Е.М., Чепис М.В. Спонтанная агрегация тромбоцитов и влияние на нее иммуноцитоклинов и гормонов при патологии щитовидной железы // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019. Т. 22, № 1. С. 13-16.
9. Камиллов Ф.Х., Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Пономарева Л.Ф., Ганеев Т.И., Юнусов Р.Р. Йодная недостаточность и профилактика йододефицитных состояний. Уфа: Башк. энцикл., 2017. 160 с.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Основные методы лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2001. 224 с.
12. Васильев С.А., Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Суворов А.В., Мазуров А.В., Козлов А.А. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функции тромбоцитов. М., 2013. 76 с
13. Бышевский А.Ш., Карпова И.А., Полякова В.А. Внутрисосудистое свертывание крови, коагулоактивность тромбоцитов и толерантность к тромбину). М.: Инфра-М, 2015. 68 с.
14. Gao F., Wang G., Xu J. Alteration of Hemostatic Parameters in Patients with Different Levels of Subclinical Hypothyroidism and the Effect of L-thyroxine Treatment. Ann. Clin. Lab. Sci. 2017. Vol. 47. P. 29-35.