

ПАРАМЕТРЫ ТРОМБОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ ПРИ НАЛИЧИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук

ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Краснодар

Г.Г. Петрик – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии №1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета; С.А. Павлищук – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии №1 ФПК и ППС КГМУ.

Цель. Исследование тромбоцитарного гемостаза у пациентов с тиреотоксикозом при наличии хронической гипергликемии и фибрилляции предсердий для совершенствования профилактики коагуляционных нарушений. *Материал и методы.* Выполнен комплексный анализ параметров тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у 91 пациента (67 женщин и 24 мужчин) с неосложненным тиреотоксикозом, а также имеющих фибрилляцию предсердий или сочетание тиреотоксикоза с сахарным диабетом. *Результаты.* Агрегационная активность кровяных пластинок при неосложненном тиреотоксикозе сопоставима с показателями здоровых людей. Фибрилляция предсердий, а также хроническая гипергликемия модифицируют тромбоцитарную активность вследствие увеличения среднего объема кровяных пластинок, их способности к агрегации с усилением реакций выброса наряду со снижением дезагрегационных свойств. Вне зависимости от наличия сахарного диабета или фибрилляции предсердий, синдром тиреотоксикоза сопровождается активацией коагуляции. *Заключение.* Наличие трансформирующих влияний хронической гипергликемии и фибрилляции предсердий на тромбоцитарную активность обуславливает целесообразность дифференцированного подхода к профилактике нарушений коагуляции у пациентов с тиреотоксикозом.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, тромбоциты, агрегационная активность, коагуляционный гемостаз.

Parameters of platelet activity in patients with thyrotoxicosis in the presence of chronic hyperglycemia and atrial fibrillation

G.G. Petrik, S.A. Pavlishchuk

Kuban State Medical University

Object. The study of platelet hemostasis in patients with thyrotoxicosis in the presence of chronic hyperglycemia and atrial fibrillation to prevent coagulation disorders. *Material and methods.* A comprehensive analysis of the parameters of platelet and coagulation hemostasis in 91 patients (67 women and 24 men) with uncomplicated thyrotoxicosis, as well as with the atrial fibrillation or a combination of hyperthyroidism with diabetes has been completed. *Results.* The aggregation activity of platelets in uncomplicated thyrotoxicosis comparable with that of healthy people. atrial fibrillation, as well as chronic hyperglycemia, modify platelet activity by increasing the average volume of platelets, their ability to aggregate intensification of the release reaction and along with the decrease of disaggregation properties. Regardless of the presence of diabetes or atrial fibrillation, hyperthyroidism is accompanied by the activation of coagulation. *Conclusion.* The presence of transforming effects of chronic hyperglycemia and atrial fibrillation on the platelet activity determines the feasibility of differentiated approach to the prevent of coagulation disorders in patients with thyrotoxicosis.

Key words: hyperthyroidism, atrial fibrillation, diabetes mellitus, platelets aggregation activity, coagulation hemostasis.

Введение

Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы (ЩЖ) обусловлен не только тиреотоксическими влияниями на миокард, но и сочетанными гемос-

тазиологическими расстройствами. Между тем имеющиеся данные литературы о состоянии гемостаза при тиреотоксикозе неоднозначны. По мнению одних авторов [7, 13], тиреотоксикоз ассоциирован с гиперкоагуляционным состоянием, другие [2, 5]

Для корреспонденции: Петрик Галина Георгиевна – Краснодар, ул. Седина, д. 4.

сообщают о гипокоагуляционных процессах. Указанные противоречия могут быть связаны с недоучетом у обследуемых контингентов наличия гемодинамических или метаболических нарушений, развивающихся вследствие тиреоидной дисфункции. Фибрилляция предсердий (ФП) отмечается у 5–15% пациентов с тиреотоксикозом, нередко сочетания тиреотоксикоза с нарушениями углеводного обмена [6, 11]. ФП и нарушения углеводного обмена являются независимыми факторами риска тромботических поражений, и их возникновение при тиреотоксикозе может способствовать развитию гиперкоагуляционного синдрома, однако сведений об особенностях гемостаза у данного контингента больных в доступной литературе мы не обнаружили. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у пациентов с тиреотоксикозом при наличии хронической гипергликемии и ФП для совершенствования профилактики дискоагуляции.

Материал и методы

В исследование были включены 91 пациент с болезнью Грейвса (БГ) (67 женщин и 24 мужчины), не получающие противолипидемическую, антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию. В соответствие с задачами были сформированы 3 группы больных не различающиеся по возрастно-половым характеристикам, продолжительности заболевания, функциональным показателям тиреоидного статуса. 1-ю группу составили 48 пациентов с манифестным неосложненным тиреотоксикозом с синусовым ритмом; во 2-ю группу вошли 27 пациентов, у которых тиреотоксикоз осложнился ФП; в 3-ю – 16 больных, у которых наряду с манифестным неосложненным тиреотоксикозом имелся сахарный диабет (СД) продолжительностью в среднем 1 (0,08; 1,2) год. Верификация диагноза “сахарный диабет” осуществлялась в соответствие с рекомендациями ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития [1]. В исследование не вошли пациенты, имеющие нарушение толерантности к глюкозе или нарушение гликемии натощак.

Гемограмму исследовали на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer), тиреоидный статус – на анализаторе ADVIA Centaur (Bayer), биохимические показатели, в том числе концентрацию общего холестерина (ОХС) и в составе липопротеидов отдельных классов – липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), высокой плотности (ХС ЛПВП), уровень триглицеридов, содержание гликированного гемоглобина, – на ADVIA 1650 (Bayer). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, США) с использованием стандартных на-

боров: активированное парциальное (частичное) тромбoplastиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген. Для выявления растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) использовали ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) определяли турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (“Технология-стандарт”, Россия) в конечной концентрации 1,25 и 2,5 мкг/мл (АДФ_{1,25; 2,5}) соответственно. Из инструментальных методов обязательно выполнялось УЗИ ШЖ с ангиографией (ультразвуковым сканер Envision C Philips линейным датчиком 12 МГц). По показаниям проводилось сцинтиграфическое исследование области ШЖ (двухдетекторная гамма-камера, Philips Sky Light). Всем пациентам выполнено ЭКГ и Эхо-КС-исследование (Vivid 3, General Electric, США).

Контрольную группу составили 35 практически здоровых добровольцев, свидетельством физического благополучия которых явилось отсутствие жалоб, пребывания на диспансерном учете, обращений по поводу хронических заболеваний, наличие полной трудоспособности. Клиническая характеристика, биохимические и гемостазиологические показатели обследуемого контингента представлены в табл. 1, 2.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ Statistica (StatSoft, версия 6.1, USA). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили (Me (25; 75), где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили) со сравнением средних рангов для всех групп. Для оценки достоверности различий между двумя группами в случае количественных показателей использовали ранговый критерий Манна–Уитни, множественное сравнение групп осуществлялось методом Краскела–Уоллиса. Взаимосвязи между качественными переменными исследовали с помощью таблиц сопряженности (χ^2 -критерий Пирсона). Выявление связей между сопоставляемыми показателями осуществляли методом рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Изменения параметров метаболизма у пациентов с тиреотоксикозом с синусовым ритмом и ФП характеризуются снижением концентрации ОХС (-30%; $p < 0,001$ в обоих наблюдениях), ХС ЛПНП (-29%, $p = 0,004$; -44%, $p = 0,004$), триглицеридов

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемого контингента (Ме (25; 75))

Показатель	Синусовый ритм, нормогликемия (n = 48)	ФП, нормогликемия (n = 27)	Синусовый ритм, СД (n = 16)	Контрольная группа (n = 35)
Возраст, годы	42 (27; 48)	43 (32; 57)	54,0 (49; 60)	48 (41; 53)
Женский пол	40	10	17	26
Стаж, годы	3,0 (1,5;7,0)	3,0 (1,5; 12,0)	5,0 (2,0; 10,0)	–
ТТГ, мЕ/л	0 (0; 0,01) ⁴	0 (0; 0,03) ⁴	0 (0; 0,01) ⁴	3,5 (2,7; 3,9)
св. Т ₄ , нмоль/л	33,5 (23; 57) ⁴	28,0 (17; 68) ⁴	40,0 (20; 60) ⁴	16,7 (13,7; 18,3)
САД, мм рт. ст.	120 (115; 130)	135 (120; 150)	120 (110; 130)	120 (110; 120)
ДАД, мм рт. ст.	70 (60; 80)	80 (70; 90)	70 (60; 70)	80 (70; 80)

Примечание. ⁴ – достоверность различий между группами $p < 0,05$. ТТГ – тиреотропный гормон; САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно.

Таблица 2. Клиническая характеристика обследуемого контингента больных (Ме (25; 75))

Показатель	Синусовый ритм, нормогликемия (n = 48)	ФП, нормогликемия (n = 27)	Синусовый ритм, СД (n = 16)
Объем ЩЖ, см ³	36,0 (25; 45)	35,5 (19; 52)	28,0 (23,4; 42,7)
ЧСС, уд/мин	90 (78,0; 100) ²	80 (60–90) – 120 (100; 135) ^{1,3}	84 (78,5; 98,0) ²
Фракция выброса, %	63 (56,5; 67,0) ²	49,0 (47,0; 56,0) ^{1,3}	56,0 (56,0; 58,0) ²
Правое предсердие, см	35,0(27,0; 57,5) ²	51,0 (32,0; 58,0) ^{1,3}	49,5 (39,5; 53,5) ²
Правый желудочек, см	27,0 (26,0; 28,5) ²	33,0 (30,0; 35,0) ¹	30,0 (15,0; 32,5)
САД, мм рт. ст.	120 (115; 130)	135 (120; 150)	120 (110; 130)
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	40,0 (25,0; 40,0)	47,5 (30,0; 54,0)	45,0 (45,0; 45,0)

Примечание. ^{1,2,3} – достоверность различий между группами $p < 0,05$. ЩЖ – щитовидная железа, ЧСС – частота сердечных сокращений.

(-50%, $p = 0,006$; -33%, $p = 0,03$) и концентрации креатинина (-47%, $p < 0,001$; -50%, $p = 0,005$) по отношению к контрольной группе (табл. 3). Выявленные изменения при гипертиреозе общеизвестны и связаны с усилением катаболических и мобилизационных эффектов тиреоидных гормонов (ТГ) [Шрейбер В., 1987]. Наличие сахарного диабета у пациентов, согласно нашим данным, сопровождается приростом показателей липидного спектра, приближающем изучаемые параметры к группе здоровых.

Проанализировав гемостазиологические показатели, выявили в параметрах коагуляции 15% укорочение АЧТВ и 18% МНО во всех группах (табл. 4). В показателях тромбоцитарного гемостаза у пациентов с ФП и гипергликемией отмечены 15-процентное увеличение среднего объема тромбоцитов (СОТ) и гиперагрегация кровяных пластинок (КП), двукратно превышающая контрольные показатели. В обеих группах усиление тромбоцитарной активности сопровождается снижением способности к дезагрегации и усилением реакции выброса. У пациентов с синусовым ритмом значимых изменений тромбоцитарной активности по от-

ношению к здоровым не обнаружено. При корреляционном анализе в группе СД обнаружены прямые корреляционные связи между числом КП, степенью агрегации и уровнем тощаковой гликемии ($r = 0,62$, $p = 0,04$; $r = 0,50$ $p = 0,01$). В группе с ФП объем правого желудочка прямо коррелирует с СОТ ($r = 0,67$, $p = 0,005$) и обратно с числом КП ($r = -0,68$ $p = 0,005$). Во всех группах с гиперагрегацией имеются обратные математические, но прямые функциональные связи средней силы между показателями тромбоцитарной активности и АЧТВ.

ТГ оказывают влияние на различные звенья системы гемостаза. Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют об активации ранних этапов коагуляции и совпадают с данными литературы [13], о наличии при тиреотоксикозе прокоагуляционной активности за счет увеличения фактора Виллибранда, фактора X, снижения активности антитромбина III. Влияния ТГ на тромбоцитарный гемостаз связывают с угнетающими эффектами тироксина на тромбоциты [12] и изменениями липидного состава тромбоцитарной мембраны [5]. Не исключается прямой антиагрегационный эффект тироксина

Таблица 3. Биохимические характеристики пациентов с синдромом тиреотоксикоза и сахарным диабетом (Ме (25; 75))

Показатель	Синусовый ритм, нормогликемия (n = 48)	ФП, нормогликемия (n = 27)	Синусовый ритм, СД (n = 16)	Контрольная группа (n = 35)
HbA _{1c} , %	5,6 (5,3; 6,4) ^{3*}	5,8 (5,5; 6,3) ^{3*}	8,1 (8,5; 11,6) ^{1*, 2*, 4*}	4,6 (4,4; 4,8)
ОХС, ммоль/л	3,8 (3,1; 4,4) ^{4*}	3,8 (3,2; 4,3) ^{4*}	4,7 (3,0; 5,3)	4,9 (4,3; 5,3)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 (1,8; 3,4) ^{4*}	2,5 (1,6; 3,1) ^{4*}	3,1 (2,2; 3,9)	3,6 (2,5; 4,0)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,6)	1,4 (1,1; 1,6)	1,5 (1,2; 1,7)	1,4 (1,2; 1,6)
Триглицериды, ммоль/л	0,8 (0,6; 1,1) ⁴	0,9 (0,6; 1,2) ⁴	1,0 (0,8; 1,2)	1,2 (0,8; 1,4)
Креатинин, мкмоль/л	59,2 (40,4; 90,6) ^{4*}	51,9 (51,7; 81,0) ⁴	57,3 (53,0; 64,0) ^{4*}	84,0 (70,0; 88,6)

Примечание. ⁴ – достоверность различий между группами $p < 0,05$. Индекс со звездочкой (*) – достоверность различий $p < 0,001$.

Таблица 4. Параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов с синдромом тиреотоксикоза и сахарным диабетом (Ме (25; 75))

Показатель	Синусовый ритм, нормогликемия (n = 48)	ФП, нормогликемия (n = 27)	Синусовый ритм, СД (n = 16)	Контрольная группа (n = 35)
Гемограмма: СОТ, мкм ³	9,2 (8,4; 10,2)	10,0 (9,3; 10,6) ^{4*}	10,2 (9,2; 10,5) ⁴	8,9 (8,2; 9,6)
Агрегатограмма: площадь АДФ _{1,25} , см ²	18,5 (7,6; 36,0) ^{2, 3}	35,0 (10; 50) ^{1, 4*}	33,0 (22,0; 48,5) ^{1, 4*}	15,7 (8,7; 24,0)
степень агрегации АДФ _{1,25} , %	29,5 (16,0; 43,3) ^{2, 3}	39,3 (22,1; 58,8) ^{1, 4*}	40,2 (33,1; 55,7) ^{1, 4*}	21,7 (16,9; 35,6)
скорость за 30 с, АДФ _{1,25} , %/мин	33,8 (19,6; 51,5)	47,4 (30,0; 54,0) ⁴	46,2 (30,1; 57,8) ⁴	25,4 (12,8; 34,4)
количество случаев дезагрегации	38	164	64	28
степень агрегации АДФ _{2,5}	40,8 (29,7; 50,6)	51,1 (34,7; 56,8)	50,5 (47,2; 59,2) ⁴	36,5 (18,4; 53,0)
Коагулограмма: АЧТВ, с	28,6 (27,6; 31,5) ⁴	29,3 (26,5; 31,2) ⁴	28,3 (26,0; 29,5) ⁴	32,3 (29,1; 36,8)
МНО	0,98 (0,93; 1,07) ⁴	0,95(0,91; 0,99) ⁴	0,98 (0,98; 1,3) ⁴	1,2 (1,0; 1,4)

Примечание. ^{1,2,3,4} – достоверность различий между группами $p < 0,05$. Индекс со звездочкой (*) – достоверность различий $p < 0,001$.

за счет подавления процесса фосфорилирования сократительных белков [3,9] и косвенный – через стимуляцию синтеза простаглицина эндотелиальными клетками [8]. Выявленное в нашем исследовании увеличение СОТ и ААКП у пациентов с тиреотоксикозом, осложненным ФП, достаточно тесно коррелирующее с размерами правого желудочка, может быть обусловлено изменениями внутрисердечной гемодинамики, связанной с нарушениями ритма сердца либо с изменениями простаглицин-тромбоксанового соотношения, описанного В.А. Люсовым и соавт. [4]. В группе больных с нарушением углеводного обмена данный эффект может быть связан с непосредственными модифицирующими влияниями гипергликемии на мегакариопоэз и функциональную активность кровяных пластинок [10].

В целом результаты исследования свидетельствуют о неоднотипности гемостазиологических реакций у пациентов с гиперфункцией ЩЖ. Наличие трансформирующих влияний гипергликемии и АГ

на тромбоцитарную активность обуславливает целесообразность дифференцированного подхода к профилактике дискоагуляции в различных контингентах больных с тиреотоксикозом.

Выводы

1. Агрегационная активность кровяных пластинок при неосложненном тиреотоксикозе сопоставима с показателями здоровых людей. Наличие ФП или СД у пациентов с тиреотоксикозом оказывает модифицирующие влияния в виде увеличения среднего объема и усиления агрегационных функций.

2. Увеличение прокоагуляционной активности при тиреотоксикозе и ее сопряженность с тромбоцитарными дисфункциями свидетельствуют о риске тромбообразования и позволяют рекомендовать проведение профилактической антитромботической терапии пациентам с тиреотоксикозом не только в группах больных с ФП, но и пациента с хронической гипергликемией.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 4-е изд. / Под. ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М., 2009.
2. Ковалев А.П. Гемокоагуляция у больных тиреотоксикозом до и после операции // Врачебное дело. 1990. №3. С. 75–78.
3. Киричук В.Ф., Пучиньян Д.М. Механизмы антиагрегационного действия тироксина // Пробл. эндокринологии. 1984. Т. 30. №1. С. 61–65.
4. Люсов В.А., Бородкин В.В., Дудаев В.А. Изменения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и содержание циклических нуклеотидов под влиянием антиаритмической терапии у больных ИБС // Кардиология. 1989. №1. С. 9–13.
5. Саунов Т.Д., Арипов Д.А., Хашимова Р.А. и др. Липидный состав и агрегационная способность тромбоцитов при гипер- и гипотиреозе // Пробл. эндокринологии. 1989. №5. С. 47–50.
6. Gilligan D.M., Ellenbogen K.A., Epstein A.E. The management of atrial fibrillation // Am. J. Med. 1996. V. 101. P. 413–421.
7. Hofbauer L.C., Heufelder A.E. Coagulation disorders in thyroid disease // Eur. J. Endocr. 1997. V. 136. P. 1–7.
8. Junco N., Chang W.C., Sei-Iitsu M., Hajime O. Triiodothyronine stimulates prostacyclin production by rat aortic smooth muscle cells in culture // Atherosclerosis. 1981. V. 39. N4. P. 439–445.
9. Masaki H., Nishikawa M., Urakami M. et al. 3,3',5'-Triiodothyronine inhibits collagen-induced human platelet aggregation // J. Clin. Endocr. Met. 1992. V. 75. P. 721–725.
10. Michelson A. Platelets (second edition). Burlington Academic Press. 2007. P. 697–713.
11. Resmini E., Minuto F., Colao A., Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities // Acta Diabetol. 2009. V. 46(2) P. 85–95.
12. Sullivan P.S., McDonald T.P. Thyroxine suppresses thrombocytopoiesis and stimulates erythropoiesis in mice // Proc. Soc. Exp. Biol. 1992. V. 201. N3. P. 271–277.
13. Targher G., Pichiri I., Zoppini G. et al. Hemostatic and Fibrinolytic Abnormalities in Endocrine Diseases: A Narrative Review // Semin. Thromb. Hemost. 2009. V. 35. N 7. P. 605–612.