

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СИСТЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ

Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, Л.В. Трухина

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России

Петунина Нина Александровна — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФППОВ
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Трухина Любовь Валентиновна — канд. мед. наук, доцент кафедры
эндокринологии; Мартиросян Наринэ Степановна — клинический ординатор кафедры эндокринологии

Thyroid dysfunction and hematopoietic system

N.A. Petunina, N.S. Martirosian, L.V. Truhina

I.M. Sechenov the first MSU

В настоящем обзоре проведен анализ современных данных литературы о влиянии гормонов щитовидной железы (ЩЖ) на систему кроветворения, периферические клетки крови, свертывающую и другие системы крови. Часто эти изменения носят приспособительный характер и зависят от активности метаболических процессов. Тем не менее точный механизм действия гормонов ЩЖ на системы крови до сих пор полностью не изучен. При компенсации функциональной активности ЩЖ картина крови обычно полностью восстанавливается и редко требуются дополнительные вмешательства.

Эритроциты

Гипертиреоз часто сопровождается эритроцитозом и микроцитозом. Механизм влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз до конца не ясен. Гормоны ЩЖ стимулируют эритропоэз, оказывая действие как прямо, так и опосредованно [1, 8]. Существуют доказательства увеличения концентрации эритропоэтина в плазме крови пациентов с тиреотоксикозом по сравнению с таковой у здоровых [5, 9]. Это может быть результатом повышения основного обмена при тиреотоксикозе и сопутствующего увеличения потребности в кислороде периферических тканей. В исследованиях *in vitro* показана прямая стимуляция гормонами ЩЖ образования предшественников эритроцитов и синтеза глобиновых цепей гемоглобина в этих клетках [10]. Кроме того, тиреоидные гормоны действуют на эритропоэз опосредованно, через моноклеарные клетки, которые высвобождают под действием тиреоидных

гормонов тканеспецифичные эритроцитстимулирующие факторы. Результатом является эритроидная гиперплазия костного мозга. Количество эритроцитов в крови увеличивается, время их жизни сокращается, что определяется высокой потребностью периферических тканей в кислороде. Объем циркулирующей крови также зависит от потребности в кислороде и увеличивается у пациентов с гипертиреозом, поэтому такие показатели, как гематокрит, содержание гемоглобина и число эритроцитов, могут оставаться в пределах нормы. Отсутствие эритроцитоза у некоторых пациентов с тиреотоксикозом связывают со снижением эритропоэза вследствие сопутствующего дефицита железа, витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. Приблизительно у 10–25% (по данным некоторых авторов, до 40%) пациентов с гипертиреозом развивается анемия, которая может быть нормо- или макроцитарной, но чаще — микроцитарной и редко бывает тяжелой [18]. Содержание железа в сыворотке крови обычно находится в пределах нормы, концентрация трансферрина стремится к снижению, а ферритина — к увеличению. При гипертиреозе микроцитарная гипохромная анемия протекает при нормальном уровне ферритина. Действительно, избыток гормонов ЩЖ увеличивает производство мРНК ферритина, поддерживая нормальный уровень ферритина даже при фактическом дефиците железа. Причинами анемии при гипертиреозе являются неэффективный эритропоэз, дефицит железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Считают, что только первая из них может быть прямым следствием тиреотоксикоза.

Тиреоидные гормоны оказывают влияние и непосредственно на эритроциты. Они повышают образование 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, что смещает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, снижая сродство кислорода к эритроцитам, и, следовательно, улучшают оксигенацию тканей [8, 9]. Кроме того, при тиреотоксикозе отмечают снижение концентрации цинка в эритроцитах. В исследовании у пациентов с тиротоксикозом до и во время лечения концентрации цинка и тиреоидных гормонов были связаны между собой обратно пропорционально, при этом в процессе лечения концентрация цинка увеличивалась медленней, чем снижался уровень тиреоидных гормонов. Предполагают, что концентрация цинка в эритроцитах отражает среднюю концентрацию тиреоидных гормонов за последние несколько месяцев и что измерение уровня цинка в эритроцитах может служить маркером интегрированной во времени концентрации тиреоидных гормонов. Определение концентрации цинка теоретически может помочь в дифференциальной диагностике транзиторного тиреотоксикоза и болезни Грейвса, поскольку при транзиторном тиреотоксикозе уровень цинка не меняется [21].

У 1–3% пациентов с тиреотоксикозом развивается пернициозная анемия, а у 15–20% больных имеется высокая концентрация антител к париетальным клеткам желудка. Эти изменения встречаются при болезни Грейвса и нехарактерны для тиреотоксикоза другой этиологии, что отражает активацию аутоиммунных процессов у таких больных. Данные литературы свидетельствуют о том, что пациенты с СД 1-го типа и болезнью Грейвса имеют равную степень риска развития пернициозной анемии. Кроме аутоиммунных расстройств, у пациентов с тиреотоксикозом возможна повышенная потребность в витамине В₁₂ и фолиевой кислоте и, следовательно, относительная их недостаточность [1].

Согласно исследованиям 1975–1976 гг., около 25–50% пациентов с гипотиреозом страдают анемией. В последние годы имеется тенденция к снижению этого показателя, что, вероятно, связано с уменьшением числа случаев тяжелого или длительно не компенсированного гипотиреоза [18]. С другой стороны, снижение объема циркулирующей плазмы у таких пациентов может скрывать снижение массы эритроцитов (некоторые пациенты имеют гематокрит ниже 35%) [1].

Анемия при гипотиреозе обусловлена угнетением эритропоэза, так как концентрация эритропоэтина в сыворотке крови больных снижена, а костный мозг — гипоцеллюлярный. Пролиферация эритробластов, измеряемая включением НЗ-тимидина в ДНК эритробласта, снижена, как и инкорпорация

железа в клетки-предшественники эритроцитов [5]. У таких пациентов обычно имеются достаточный запас железа и уровень сывороточного железа, концентрация витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, нормальная продолжительность жизни эритроцитов. Анемия в таких случаях — нормохромная, нормоцитарная или незначительно макроцитарная и проходит через несколько недель или месяцев от начала лечения тиреоидными гормонами [8, 11]. В проведенных ранее исследованиях у пациентов с гипотиреозом выявляли низкую концентрацию 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов, который влияет на транспорт кислорода в эритроцитах, изменяя кривую диссоциации оксигемоглобина влево, и, таким образом, уменьшает высвобождение кислорода из гемоглобина [8]. Такого рода изменения согласуются с уменьшением потребностей тканей в кислороде при гипотиреозе. Следовательно, анемия у пациентов с гипотиреозом в некоторой степени может носить физиологический характер как результат снижения потребности в кислороде периферических тканей при снижении активности метаболизма [1].

У некоторых пациентов с гипотиреозом имеется железодефицитная анемия. Ее причиной может быть избыточная кровопотеря, особенно при меноррагии, но чаще — низкая всасываемость железа, обусловленная отчасти ахлоргидрией. В экспериментах на тиреоидэктомизированных крысах было показано, что всасываемость железа в желудочно-кишечном тракте животных снижена, однако этот показатель увеличивался в ответ на лечение тиреоидными гормонами. Вероятно, поэтому у пациентов с гипотиреозом и низкой концентрацией железа в крови концентрация гемоглобина увеличивается в ответ на лечение тиреоидными гормонами, но более значимое увеличение отмечают в ответ на комбинированное лечение препаратами железа и тиреоидными гормонами [1, 11].

Поскольку данные литературы свидетельствуют о том, что приблизительно у 10% пациентов с гипотиреозом при аутоиммунном тиреоидите выявляют пернициозную анемию и, наоборот, почти у 12% пациентов с пернициозной анемией имеется манифестный гипотиреоз, а у 15% — субклинический гипотиреоз, целесообразно проводить скрининг на гипотиреоз среди пациентов с пернициозной анемией. Такие пациенты должны получать лечение и тиреоидными гормонами, и витамином В₁₂ [1].

Лейкоциты

Большинство пациентов с тиреотоксикозом имеют нормальный уровень лейкоцитов в крови. Вместе с тем у некоторых пациентов выявляют умеренную гранулоцитопению, умеренный лимфоцитоз, увеличение периферических лимфатических узлов и селе-

зенки и очень редко увеличение тимуса. Эти изменения чаще встречаются у пациентов с болезнью Грейвса, но предполагают, что они больше связаны с активацией иммунной системы, чем с тиреотоксикозом [1, 9]. Этиология нейтропении неизвестна, нет доказательств роли подавления или неэффективности миелопоэза. Хотя антинейтрофильные антитела обнаруживают у 50% пациентов с болезнью Грейвса, вклад антител в наблюдаемую гранулоцитопению не изучен. Гранулоцитопения обратима после начала лечения тиреостатическими препаратами. Показано, что увеличение перинуклеарных и антицитоплазматических антинуклеофильных антител происходит на фоне лечения тиреостатическими препаратами [2].

Существуют исследования о влиянии гормонов ЩЖ на Т-клеточное звено иммунного ответа. В опытах на крысах установлено, что при гипертиреозе уменьшается отношение субпопуляций лимфоцитов Т-хелперов к Т-супрессорам, в то время как при гипотиреозе это соотношение увеличивается. В экспериментальных исследованиях на подопытных крысах с гипотиреозом также выявлено увеличение числа активированных Т-клеток (лимфоцитов с рецепторами трансферрина) в периферической крови и селезенке. Полученные результаты показали, что гормоны ЩЖ подавляют иммунный ответ и что дефицит гормонов связан с активацией Т-клеток. Противоположные эффекты тиреоидных гормонов на Т-клетки крыс наблюдали при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, в частности при болезни Грейвса [16].

Тромбоциты

У многих пациентов с тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса, имеется тромбоцитопения, однако клиническая манифестация тромбоцитопении или других нарушений коагуляции наблюдается редко. Кроме того, отмечают увеличение среднего объема тромбоцитов, увеличение количества мегакариоцитов в костном мозге, уменьшение времени жизни тромбоцитов и увеличение в опытах *in vitro* адгезии тромбоцитов [9]. Тромбоцитопения имеет несколько причин. Одна из них — появление антитромбоцитарных антител у пациентов с болезнью Грейвса, которое может предшествовать началу тиреотоксикоза. С учетом наличия ассоциации между болезнью Грейвса и аутоиммунной тромбоцитопенией скрининг функции ЩЖ рекомендуют проводить среди пациентов с идиопатической тромбоцитопенией. Другое возможное объяснение тромбоцитопении у пациентов с болезнью Грейвса — связывание антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) или других антитиреоидных антител с актинсвязывающим протеином тромбоцитов, что приводит к их

деструкции. Способствовать развитию тромбоцитопении у этих пациентов может тиреотоксикоз, который приводит к увеличению фагоцитарной активности ретикулоэндотелиальной системы, включая селезенку, и спленомегалии, что ускоряет клиренс тромбоцитов. Все эти эффекты противоположны увеличению продукции тромбоцитов. Так, в красном костном мозге может увеличиваться число мегакариоцитов, а в циркулирующей крови — число ретикулярных (юных) тромбоцитов. Объем этих тромбоцитов больше, чем у зрелых, и поэтому средний объем тромбоцитов увеличивается. Во время тиреостатической терапии содержание тромбоцитов в крови увеличивается, размер тромбоцитов и концентрация антитромбоцитарных антител уменьшаются. Пациентам с тяжелой тромбоцитопенией рекомендуют глюкокортикоидную терапию, несмотря на то что тиреостатические препараты оказывают иммуносупрессивное действие [1].

У пациентов с гипотиреозом содержание тромбоцитов находится обычно в пределах нормы, хотя число мегакариоцитов в костном мозге может быть снижено. Средний объем тромбоцитов также в норме. Гипотиреоз, как бы то ни было, может изменять функцию тромбоцитов, увеличивая аденозиндифосфат- и коллагениндуцированную агрегацию. Это может быть связано с увеличением в тромбоцитах киназы легких цепей миозина, которая увеличивает активность сокращающих протеинов тромбоцитов. С другой стороны, у пациентов с гипотиреозом ристоцетининдуцированная агрегация тромбоцитов ослаблена, что, видимо, связано с низкой активностью в плазме фактора VIII [1].

Система гемостаза

При тиреотоксикозе клиренс большинства факторов свертывания увеличен. Вместе с тем концентрация в плазме многих из них нормальная, исключая небольшое увеличение концентрации фактора VIII. Некоторые пациенты имеют укороченное частичное тромбопластиновое время, возможно, из-за увеличения концентрации фактора VIII [1, 6, 9]. В то же время в литературе описано два случая, когда у пациентов с болезнью Грейвса был выявлен дефицит фактора VIII, обусловленный циркулирующими антителами, что клинически проявлялось спонтанными кровотечениями [13, 19]. Концентрация в плазме тромбомодулина, поверхностного эндотелиального гликопротеина, рецептора тромбина повышена у пациентов с тиреотоксикозом [1].

Реакция пациентов с тиреотоксикозом на антикоагулянтное действие варфарина усилена, что может быть связано как с более быстрым клиренсом факторов свертывания, так и с уменьшением связывания

лекарства белками плазмы. Однако результаты фармакокинетических исследований действия варфарина при тиреотоксикозе противоречивы. В одном из исследований [12] установлено, что период полужизни, клиренс и объем распределения разовой дозы варфарина были одинаковы у пациентов и в период тиреотоксикоза, и в период нахождения в эутиреозе. Другие исследователи [4] показали, что у пациентов, получающих постоянную терапию варфарином (5 мг/сут), концентрация свободного варфарина в плазме остается высокой, что соответствует уменьшению в плазме белков, связывающих лекарственные препараты. Поэтому пациенты, получающие лечение варфарином, могут принимать меньшие его дозы.

При гипотиреозе описаны различные нарушения гемостаза, и, хотя предполагают, что за это отвечает дефицит тиреоидных гормонов, основные механизмы еще не установлены [6, 20]. У некоторых пациентов с гипотиреозом наблюдают такие проблемы гемостаза, как легкое появление синяков, увеличение времени кровотечения после стоматологических и других процедур или незначительных повреждений, меноррагии [1]. Наиболее стойким изменением свертывающей системы крови у пациентов с гипотиреозом является уменьшение в плазме концентрации фактора свертывания VIII и увеличение частичного тромбопластинового времени [1, 20].

Связь гипотиреоза с приобретенной болезнью Виллебранда типа I отмечается с частотой от 2 до 5% [7]. В исследовании детской популяции из 24 пациентов с гипотиреозом низкий фактор Виллебранда был выявлен в 13 случаях, из них у 2 пациентов была диагностирована приобретенная болезнь Виллебранда, еще у 2 — наследственная болезнь Виллебранда [17]. В описанных в литературе случаях низкий фактор Виллебранда, по-видимому, связан с сокращением его синтеза и/или секреции. Диагностика основана на анализах уровня и активности фактора Виллебранда, которые могут быть низкими по сравнению с фактором VIII [7]. У пациентов с приобретенной болезнью Виллебранда, связанной с гипотиреозом, чаще наблюдают кровотечения при незначительных повреждениях кожи и слизистых оболочек. Как и при других нарушениях коагуляции, нередко клиника манифестирует при хирургических процедурах и представлена продолжительными кровотечениями после них [1]. Геморрагический синдром полностью обратим при лечении тиреоидными гормонами, уровни факторов свертывания также восстанавливаются, что является главным диагностическим критерием приобретенного синдрома. У пациентов с гипотиреозом при необходимости биопсии ЩЖ или операции следует исключить приобретенную болезнь Виллебранда типа I [1, 14, 15].

Изучение изменений в фибринолитической системе в зависимости от степени гипотиреоза показало, что по сравнению с пациентами с выраженным гипотиреозом (ТТГ > 50 мЕд/л) пациенты с субклиническим гипотиреозом имели низкую концентрацию в плазме d-димера, высокую концентрацию α_2 -антиплазмина, высокую концентрацию ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) и антигена тканевого активатора плазминогена. Такой профиль у пациентов с субклиническим гипотиреозом может свидетельствовать об относительном гипофибринолитическом состоянии и отражает связь между гипотиреозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Предоставляет ли активация фибринолитической системы у пациентов с выраженным гипотиреозом какую-либо защиту от инфаркта миокарда пока неизвестно [1, 3]. Некоторые пациенты с гипотиреозом были более чувствительны к действию аспирина, поэтому имели более длительное время кровотечения после приема аспирина. Есть сообщения о профузном кровотечении после приема аспирина у больных с некомпенсированным гипотиреозом [22], поэтому авторы рекомендуют с осторожностью назначать аспирин пациентам с гипотиреозом.

Кроме того, пациенты с некомпенсированным гипотиреозом устойчивы к гипопротромбическим эффектам варфарина, так как клиренс факторов свертывания у них замедлен. У женщин, получающих лечение варфарином, при развитии гипотиреоза дозу варфарина для поддержания адекватного антикоагулянтного действия увеличивают в 3 раза и более. После назначения заместительной терапии доза варфарина возвращается к исходной. Поэтому у пациентов, которые становятся резистентными к варфарину, необходимо исключать гипотиреоз [1].

Заключение

У лиц с заболеваниями ЩЖ часто отмечаются отклонения гематологических параметров. У пациентов с гипертиреозом могут наблюдаться эритроцитоз, умеренный лимфоцитоз, умеренная гранулоцитопения и тромбоцитопения. В некоторых случаях развивается микроцитарная гипохромная анемия, а в 1–3% и пернициозная анемия. Клиренс факторов свертывания при гипертиреозе увеличен, но концентрация большинства из них в плазме крови остается нормальной, однако это может повлиять на действие варфарина и потребовать снижения его дозы во избежание тяжелой коагулопатии. При гипертиреозе часто наблюдается умеренная макроцитарная нормохромная анемия, у 10% больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом развивается истинная пернициозная анемия. Кроме того, может уменьшаться концентрация в плазме фактора свертывания VIII

и удлиняться частичное тромбопластиновое время, что сопровождается такими нарушениями гемостаза, как увеличение времени кровотечения после хирургических процедур и легкое образование синяков. Снижение клиренса факторов свертывания при гипотиреозе приводит к устойчивости к гипопротромбическим эффектам варфарина и необходимости увеличения его дозировки. Таким образом, анализ данных литературы показал, что повышение или снижение функциональной активности ЩЖ приводит к изменению со стороны органов кроветворения, при этом чаще всего указанные нарушения обратимы. Это необходимо учитывать врачу-эндокринологу в клинической практике при ведении больных как с гипо-, так и с гипертиреозом. В то же время врачи общей практики не должны забывать о том, что те или иные нарушения со стороны системы крови могут быть обусловлены нарушением функции ЩЖ.

Список литературы

1. Braverman L.E., Utiger R.D. The thyroid: a Fundamental and clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins 2005. 595–598, 803–806.
2. Calhan T., Senatec E., Cebeci E. et al. A comparison of antineutrophil cytoplasmic antibody prevalence in patients treated and untreated for hyperthyroidism. *Endocrine* 2010; 38 (2): 199–205.
3. Chadarevian R., Bruckert E., Leenhardt L. et al. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (2): 732–737.
4. Chute J.P., Tyan C.P., Sladek G. et al. Exacerbation of warfarin-induced anticoagulation by hyperthyroidism. *Endocr Pract.* 1997; 3: 77.
5. Das K.C., Mukherjee M., Sarkar T.K. et al. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 40 (2): 211–220.
6. Erem C. Coagulation and fibrinolysis in thyroid dysfunction. *Endocrine* 2009; 36 (1): 110–118.
7. Federici A.B. Acquired von Willebrand syndrome associated with hypothyroidism: a mild bleeding disorder to be further investigated. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37 (1): 35–40.
8. Fein H.G., Rivlin R.S. Anemia in thyroid diseases. *Med. Clin. N. Am.* 1975; 59 (5): 1133–1145.
9. Ford H.C., Carter J.M. The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. *Postgrad. Med. J.* 1988; 64 (756): 735–742.
10. Golde D.W., Bersch N., Chopra I.J., Cline M.J. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro. *Br. J. Haematol.* 1977; 37 (2): 173–177.
11. Horton L., Coburn R.J., England J.M., Himsworth R.L. The haematology of hypothyroidism. *Quart. J. Med.* 1976; 45 (177): 101–123.
12. Kellett H.A., Sawers J.S.A., Boulton F.E. et al. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism. *Quart. J. Med.* 1986; 58: 43.
13. Marongiu F., Conti M., Murtas M.L. et al. Anticardiolipin antibodies in Graves' disease: relationship with thrombin activity *in vivo*. *Thromb. Res.* 1991; 64: 745.
14. Michiels J.J., Budde U., van der Planken M. et al. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2001; 14 (2): 401–436.
15. Michiels J.J., Schroyens W., Berneman Z., van der Planken M. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001; 7 (2): 113–115.
16. Ohashi H., Itoh M. Effects of thyroid hormones on the lymphocyte phenotypes in rats: changes in lymphocyte subsets related to thyroid function. *Endocr. Regul.* 1994; 28 (3): 117–123.
17. Olukman O., Sahin U., Kavakli T., Kavakli K. Investigation of acquired von Willebrand Syndrome in children with hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 23 (9): 967–974.
18. Omar S., Hadj Taeib S., Kanoun F. et al. Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction. *Tunis Med.* 2010; 88 (11): 783–788.
19. Sievert R., Goldstein M.L., Surks M.I. Graves' disease and autoimmune factor VIII deficiency. *Thyroid* 1996; 6: 245.
20. Yango J., Alexopoulou O., Eeckhoudt S. et al. Evaluation of the respective influence of thyroid hormones and TSH on blood coagulation parameters after total thyroidectomy. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164 (4): 599–603.
21. Yoshida K. Erythrocyte carbonic anhydrase I and zinc concentrations in thyrotoxicosis reflect integrated thyroid hormone levels over the previous few months. *Rinsho Byori.* 2007; 55 (6): 560–565.
22. Zeigler Z.R., Hasiba U., Lewis J.H. et al. Hemostatic defects in response to aspirin challenge in hypothyroidism. *Am. J. Hematol.* 1986; 23: 391.