Оригинальные работы

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА И ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ГИПОТИРЕОЗОМ

Г.Г. Петрик

ГБОУ 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 целью выявления гемостазиологических и метаболических нарушений у пациентов с различной тяжестью и длительностью гипотиреоза и особенностей модифицирующих влияний хронической гипергликемии на изучаемые параметры выполнен анализ параметров метаболизма, тромбоцитарного и плазменного гемостаза у 69 пациентов с гипотиреозом и 36 с гипотиреозом и сахарным диабетом.
Некомпенсированный гипотиреоз независимо от длительности заболевания и наличия осложнений наряду с изменениями липидного спектра проявляется гипереактивностью тромбоцитов. При субкомпенсированном гипотиреозе агрегационная активность не изменена. Сочетание сахарного диабета 2-го типа у пациентов с субкомпенсированным и некомпенсированным гипотиреозом сопровождается активацией кровяных пластинок и дополняется гипертриглицеридемией и увеличением среднего объема тромбоцита, показателя тромбокрита, а также укорочением активированного частичного тромбопластинового времени.
Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, тромбоцитарный гемостаз.*

Metabolic and hemostatic parameters in patients with type 2 diabetes and hypothyroidism

G.G. Petrik
Medical University of Kuban, Krasnodar

To identify hemostatic and metabolic abnormalities in patients with hypothyroidism of varying severity and duration and possible modifying effects of chronic hyperglycemia on the investigated parameters comprehensive analysis of the parameters of metabolism, platelet and plasma hemostasis in 69 patients with hypothyroidism and 36 patients having hypothyroidism and diabetes mellitus (DM) has been performed.
Decompensated hypothyroidism regardless of disease duration and presence of complications is accompanied by platelets hyperfunction. In subcompensated hypothyroidism the aggregation activity was not changed. The combination of type 2 diabetes in patients with decompensated and subcompensated hypothyroidism is accompanied by platelets activation, hypertriglyceridemia, increased platelets average volume and shortening of APTT.
Key words: *type 2 diabetes, subcompensated and uncompensated hypothyroidism, platelet hemostasis.*

Сахарный диабет (СД) и гипотиреоз занимают лидирующие позиции в структуре эндокринопатий и достаточно часто сочетаются между собой [4]. Свойственные обоим патологическим процессам изменения гормонального статуса сопровождаются метаболической и эндотелиальной дисфункцией, нарушениями гемостаза, являющимися потенциальными источниками аддитивных влияний на процессы атерогенеза и тромбообразования. В связи с этим немаловажным представляется выявление особенностей изменений параметров метаболизма и гемостаза в условиях сочетанной (СД и гипотиреоз) патологии. Однако сведений по данному вопросу в доступной литературе мы не обнаружили.

Цель настоящего исследования – выявление гемостазиологических и метаболических нарушений у пациентов с различной длительностью гипотиреоза, степенью компенсации и особенностей модифицирующих влияний хронической гипергликемии на изучаемые параметры.

Материал и методы

Обследовано 69 пациентов с гипотиреозом и 36 пациентов с гипотиреозом и СД 2-го типа (СД2), не получавших противолипидемическую, антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию. В зависимости от показателей тиреоидного статуса, клини-

Для корреспонденции: Петрик Галина Георгиевна – 3500042, Краснодар, ул. Московская, д.2, корп.1, кв 27.
Тел. (моб.): 8-918-011-48-36, раб. (8)-8612-52-73-93; e-mail: pgg@mail.ru.

ческих проявлений и наличия осложнений были сформированы 3 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с нормальной концентрацией свободного тироксина ($сT_4$) и повышением базального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в диапазоне 3,5–10 мМЕ/л при отсутствии клинических проявлений (первичный субкомпенсированный гипотиреоз); во 2-ю – лица с первичным декомпенсированным гипотиреозом, у которых характерные проявления гипотиреоза сочетались с повышением базального уровня ТТГ свыше 10 мМЕ/л и снижением $сT_4$ ниже референсных значений; 3-ю группу составили пациенты с первичным декомпенсированным гипотиреозом с развернутой клинической симптоматикой, осложненной серозным выпотом, сердечной недостаточностью и/или микседемой с повышенным базальным уровнем ТТГ – более 10 мМЕ/л и сниженным уровнем $сT_4$. В каждой группе выделены две подгруппы (подгруппа А – лица только с гипотиреозом, подгруппа Б – пациенты с гипотиреозом и сахарным диабетом). Таким образом, 1А подгруппу составили 11 человек, имеющие только первичный гипотиреоз в стадии медикаментозной субкомпенсации [продолжительность гипотиреоза 6,0 (3,0; 14,0) года]; 1Б – 19 больных с первичным субкомпенсированным гипотиреозом продолжительностью 5,0 (2,0; 15,0) года и СД2 продолжительностью 8,0 (4,0; 15,0) года), 2А – 32 пациента с первичным неосложненным декомпенсированным гипотиреозом продолжительностью 6,0 (3,0; 14) года, 2Б – 17 человек, у которых первичный неосложненный гипотиреоз в стадии декомпенсации [продолжительность гипотиреоза 5,0 (1,5; 11,0) года] сочетался с СД2 [продолжительность СД2 10,0 (5,0; 15,0) года], 3А – 26 пациентов с первичным осложненным декомпенсированным гипотиреозом продолжительностью 6,0 (2,0; 12,0) года. В 68% случаев причиной гипотиреоза был аутоиммунный тиреоидит (АИТ), в 32% – последствия тотальной или субтотальной резекции (послеоперационный гипотериоз – ПОГ) не менее двухлетней давности по поводу болезни Грейвса, фолликулярной аденомы. В каждой подгруппе имелось от 1 до 3 пациентов с клиническими проявлениями стенокардии напряжения не выше II функционального класса. Верификация диагноза СД и оценка его тяжести осуществлялись в соответствии с рекомендациями ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ [1]. В подгруппы СД включены пациенты с отсутствием или начальными проявлениями диабетической ретино- и/или нефропатии (стадии непролиферативной ретинопатии или стадии микроальбуминурии), получающие производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид), в ряде случаев – комбинированную с инсулином терапию. Число лиц с СД2, получающих соответствующие производные сульфонилмочевины и комбинированную с инсулином терапию, было практически идентичным в группах с субкомпенсированным и декомпенсированным гипотиреозом. Контрольную группу составили 45 практически здоровых добровольцев, свидетельством физического благополучия которых явилось отсутствие жалоб, пребывания на диспансерном учете, обращений по поводу хронических заболеваний, наличие полной трудоспособности. Также проанализированы параметры метаболизма и гемостаза в зависимости от длительности гипотиреоза. Клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1 и 2.

Гемограмму, биохимические и гормональные показатели исследовали на анализаторах ADVIA 1200, ADVIA 1650, ADVIA "Centauer" (Bayer). Показатели коагулограммы определяли с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ) – APTT-SP(liquid), тромбиновое время (ТВ) – Thrombin time, фибриноген – Fib C, протромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения (МНО) (Instrumentation Laboratory Company, USA). Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре АР 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат ("Технология-стандарт", Россия) в конечной концентрации 1,25 мкг/мл ($АДФ_{1,25}$).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica (Stat soft, 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 значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна–Уитни. Множественное сравнение групп осуществлялось методом Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ биохимических и гемостазиологических показателей выявил у пациентов с первичным декомпенсированным гипотиреозом независимо от давности и наличия осложнений гиперхолестеринемию и повышение концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). В группе с субкомпенсированным гипоти-

Таблица 1. Клиническая характеристика и биохимические показатели обследуемых больных, Me (25; 75) (в числителе показатели пациентов с гипотиреозом, в знаменателе – при сочетании гипотиреоза и СД)

Показатель	Гипотиреоз			Здоровые (n=45)
	субкомпенсированный 1-я группа (n=11/19)	декомпенсированный		
		неосложненный 2-я группа (n=32/17)	осложненный 3-я группа (n=26/-)	
	1	2	3	4
Возраст, годы	50 (42; 52) 51 (50; 55)	48,0 (42; 50) 50,0 (32; 55)	46 (37; 54) –	48 (72; 40)
Женский пол	11 15	30 12	19 –	31
ТТГ,мМЕ/л, пг/мл	7,0 (4,4; 8,6)[4] 7,1 (5,5; 8,4)[4]	36,9 (19; 52)[4]* 32,0 (20; 50,0)[4]*	50,0 (47;52)[4]* –	3,5 (2,7;4,0)
cT_4, пг/мл	12,2 (12; 13)[3] 11,5 (11; 14)	8,5 (5,7; 11,1)[4]* 9,8 (8,2; 12,1)[4]*	3,2 (1,2; 6,7)[1,4]* –	14,7 (13; 16)
Объем ЩЖ, $см^3$	0,6 (0; 6,9)[4]* 6,5 (2,4; 13,3)[4]*	2,7 (0; 6,5)[4]* 4,3 (1,7; 6,4)[4]*	3,0 (0,48; 8,4)[4]* –	12,3 (8,6; 16,5)
Левотироксин, мкг/сут	75(25;100) 75(50;100)	100 (50;150) 100 (50;150)	87,5 (50;125) –	–
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,1;5,3) 8,0 (5,8;11,5)[4]*	4,5 (3,9;4,7) 7,2 (5,7; 9,0)[4]*	4,8 (3,9;5,2) –	4,6 (4,2; 4,9)
Гликированный гемоглобин, %	4,8 (4,3; 4,9) 8,8 (7,0; 10,8)[4]*	4,3 (4,1; 4,7) 10,0 (9,2; 12)[4]*	4,3(4,1; 4,6) –	4,6 (4,4; 4,8)
ОХС, ммоль/л	5,1 (4,2; 6,2)[3] 6,1 (5,8; 7,1)[4]	6,1 (5,3; 8,1)[4]* 6,7 (5,8; 8,3)[4]	7,6 (6,2; 9,2)[1,4]* –	4,6 (4,0; 5,3)
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4 (2,8; 5,0)[3,4] 4,6 (3,4; 5,8)[4]	4,9 (4,4; 5,8)[4] 5,2 (3,7; 6,5)[4]	6,5 (5,5; 8,3)[1,4]	3,5 (2,4; 3,9)
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (1,2; 2,0) 2,0 (1,6; 2,8)[4]	1,4 (1,0; 2,0) 1,9 (1,0; 2,0)[4]	1,9 (1,2; 2,0) –	1,3 (0,9; 1,7)

Примечание. Здесь и в табл.2,3: верхний индекс – достоверность различий между группами – $p < 0,05$, индекс со звездочкой – достоверность различий – $p < 0,001$.

реозом повышение концентрации общего холестерина (ОХС) значимо не различалось с контролем. При длительности заболевания менее 1 года повышение концентрация ХС-ЛПНП носило незначимый характер (см. табл. 2).

В показателях гемостаза усиление функциональной активности кровяных пластинок (КП) независимо от длительности заболевания выявлено во всех группах. Максимальные значения ААКП отмечены при сроке заболевания до 1 года. При продолжительности гипотиреоза более 5 лет отмечено изменение концентрации фибриногена. Анализ тромбоцитарной активности в зависимости от выраженности компенсации гипотиреоза значимых изменений числа, морфологических изменений и ААКП при субкомпенсированном гипотиреозе не обнаружил, за исключением снижения способности КП к дезагрегации (табл. 3). Декомпенсированный гипотиреоз характеризуется тромбоцитарной гиперреактивностью, значимо не различающейся при осложненных и неосложненных формах, а также снижением дезагрегационых свойств. ААКП при АИТ в 2,3 раза ($p = 0,002$) превышает нормативные показатели, параметры тромбоцитарной активности при послеоперационном гипотиреозе значимо не различаются с контролем (см. рисунок).

Таким образом, декомпенсированный гипотиреоз наряду с изменениями липидного обмена сопровождается увеличением ААКП, интенсивность которой более выражена при аутоиммунном генезе заболевания. Полученные данные совпадают с опубликованными сведениями о наличии обратной корреляции между степенью тромбоцитарной агрегации и плазменной концентрацией гормонов ЩЖ [3] и подтверждают возможность развития сосудистых поражений на фоне изменений липидного спектра, органоспецифического аутоиммунного повреждения и тромбоцитарной дисфункции у пациентов с первичным гипотиреозом при отсутствии медикаментозной компенсации. К дополнительным факторам риска следует отнести гиперфибриногенемию – независимый прогностический фактор поражения

Таблица 2. Клиническая характеристика, биохимические и гемостазиологические показатели пациентов с различной длительностью гипотиреоза, Me (25; 75)

Показатель	Длительность гипотериоза					Здоровые (n=45)
	менее 1 года (n=13)	2–5 лет (n=22)	6–10 лет (n=13)	11–15 лет (n=10)	более 15 лет (n=10)	
	1	2	3	4	5	6
Клиническая характеристика						
Возраст, годы	48 (41; 54)	45,5 (29; 52)	46 (37; 50)	48 (47; 50)	52 (42; 59)	46 (40; 51)
Женский пол	9	14	15	9	9	31 (69%)
Давность болезни, годы	0,8 (0,41; 1,0)	3,0 (2,0; 5,0)	9,0 (8,0; 10,0)	14,0 (12,0; 14,0)	20,0 (19,0; 27,0)	–
ТТГ, мМЕ/л cT_4, пг/мл	50,0 (32,2; 50)[6*] 6,5 (1,9; 11)[6*]	36,8 (14;50)[6*] 8,6 (3,1; 11)[6*]	33,5 (7,6; 50,0)[6*] 5,7 (3,2; 10,2)[6*]	38,2 (20,4; 50,0)[6] 10,1 (6,7; 15,2)[6]	16,5 (5,7; 50)[6] 10,2 (5,6; 14,7)[6]	3,5 (2,7; 4,0) 16,7 (14,8; 18,7)
Объем ЩЖ, $см^3$	9,2 (6,9; 22,9)[6]	2,8 (0; 4,2)[6*]	3,3 (0; 5,8)6	0,48 (0; 4,4)6*	0,1 (0; 7,2)6*	12 (9,0; 14,0)
Систолическое АД, мм. рт.ст.	120 (120; 130)	120 (110 140)	120 (110; 130)	120 (110; 130)	120 (110; 130)	120 (110; 120)
Диастолическое АД, мм. рт.ст.	80 (70; 80)	80 (70; 90)	80 (70;80)	80 (70; 90)	80 (70;90)	80 (70; 80)
Левотироксин, мкг/сут	50(25; 50)	100(62,5;137)	100(50;150)	100 (50; 150)	125 (100; 150)	–
Биохимические показатели						
ОХС,ммоль/л	5,9 (5,5; 7,0)[6]	6,0 (4,8; 7,2)[6]	7,8 (6,2; 9,0)[6*]	6,0 (5,6; 8,0)[6]	7,9 (5,8; 8,8)[6*]	4,6 (4,0; 5,3)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 (2,9; 4,9)	4,6 (4,3; 6,2)[6]	5,7 (5,0; 7,8)[6*]	5,8 (4,9; 8,3)[6*]	5,7 (5,3; 7,2)[6*]	3,5 (2,4; 3,9)
Параметры гемостаза						
Площадь под кривой агрегации, $см^2$	43,7(20; 48)[6*]	29,0(9,0; 41)[6]	35,0(19,2;46,0)[6*]	22,8(8,5; 31,0)[6]	26,0(11,9; 55,5)[6]	13,4(8,7; 20,5)
Общий фибриноген, г/л	3,6 (3,1; 4,0)	3,8 (3,2; 4,7)	4,0 (3,7; 4,7)[6]	4,23(3,8; 4,7)[6]	4,4 (3,7; 5,1)[6]	3,7 (3,3;4,0)

Таблица 3. Показатели тромбоцитарного гемостаза в зависимости от компенсации гипотиреоза (в числителе) и при сочетании гипотиреоза с сахарным диабетом (в знаменателе), Me (25; 75)

Показатель	Субкомпенсированный 1-я группа (n=11/19)	Некомпенсированный		Контроль (n=45)
		неосложненный 2-я группа (n=32/17)	осложненный 3-я группа (n=26/-)	
	1	2	3	4
Гемограмма				
Тромбоциты, 10^9/л	236 (197; 268) 272 (242; 361)	241 (192; 290) 240 (218; 331)	208 (186; 267) –	265 (208; 328)
Средний объем тромбоцита, $мкм^3$	9,0 (8,8; 9,6) 9,4 (9,1; 10,3)[4]	8,9 (8,7; 9,8) 9,7 (9,1; 10,3)[4]	9,2 (8,9; 10,4) –	8,7 (7,8; 10,7)
Тромбокрит, %	19,5 (17,8; 24,0) 25,6 (22,9; 32,7)[4]	22,9 (19,0; 25,9) 25,8 (20,1; 33,1)[4]	20,8 (18,0; 26,4) –	23,6 (17,6;27,3)
Агрегация				
Площадь, $см^2$	14,4 (6,9; 30,0) 23,0 (14,2; 51,0)[4]	33,4 (14,0; 47,7)[4*] 28,0 (18,0; 37)[4*]	30,2 (18,1; 43,2)[4*] –	13,4 (8,7; 20,5)
Степень агрегации, %	19,0 (9,3; 31,2) 42,7 (20,0; 59,6)[4]	43,4 (18,1; 59,7)[4*] 34,7 (23,7; 50,2)[4]	36,6 (18,0; 65,8)[4] –	21,1 (16; 28,4)
Скорость за 30 с, % /мин	22,8 (12,4; 34,0) 48,6 (23,8; 58,6)	35,4 (17,0; 54,0)[4] 40,0 (29,0; 53,4)[4]	32,3 (20,6; 49,2)[4] –	24,0 (13,6; 33,4)
Число случаев дезагрегации	4* 11*	11* 6 *	5* –	36

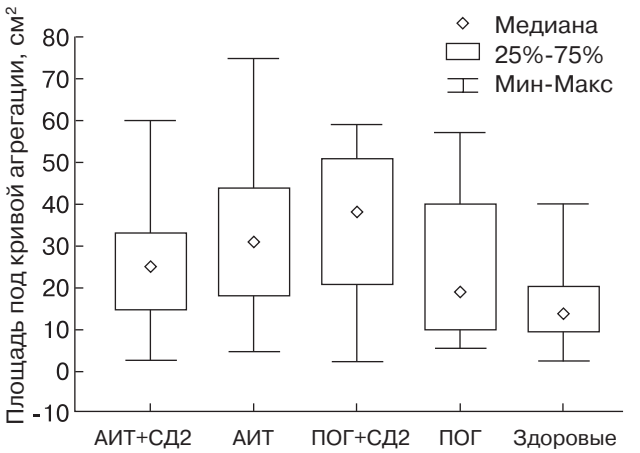

Рис. Площадь под кривой агрегации тромбоцитов в разных группах пациентов.

сосудов [2], развивающийся у пациентов с гипотиреозом при длительности заболевания более 5 лет. Отсутствие тромбоцитарной гиперреактивности при субкомпенсированном гипотиреозе на фоне неизменных параметров гемостаза и концентрации периферических гормонов может свидетельствовать о невысокой вероятности риска сердечно-сосудистых поражений у данного контингента больных.

Сочетание СД2 с субкомпенсированным и декомпенсированным гипотиреозом наряду с повышением концентрации глюкозы, ОХС и ХС-ЛПНП характеризуется увеличением концентрации триглицеридов. В гемостазиологических показателях, помимо тромбоцитарной гиперреактивности и снижения способности к дезагрегации, обнаружено увеличение среднего объема тромбоцитов, показателя тромбокрита, укорочение АЧТВ. Площадь под кривой агрегации у пациентов с СД2 и ПОГ двукратно превышает нормативные показатели и достоверно не различается с показателями ААКП при АИТ и сочетании АИТ и СД2.

Выявленные изменения свидетельствуют о появлении в кровотоке при СД2 молодых, функционально гиперактивных тромбоцитарных форм. В условиях гипергликемии происходят многообразные структурно-функциональные изменения КП вследствие нарушения физико-химических свойств мембраны, электролитного дисбаланса, снижения образования оксида азота [5]. Указанные процессы индуцируют экспрессию и активацию молекул адгезии, с помощью которых тромбоциты осуществляют контакт с лейкоцитами, участвуя в воспалительных реакциях, взаимодействуют с гликозилированными липопротеинами, иммунными комплексами, фактором Виллебранда, что также увеличивает их функциональную активность. Изменения тромбоцитарного гемостаза происходят и на стадии тромбоцитопоэза. Установлено модулирующее влияние гипергликемии и гиперинсулинемии на процессы дифференцировки клеток мегакариоцитарного ряда [6]. Увеличение показателя тромбокрита и гиперреактивность КП являются триггерами прокоагулянтной активности.

Таким образом, в группе пациентов с СД в сочетании с гипотиреозом, в том числе с субкомпенсированным, помимо нарастания атерогенности липидного спектра и гиперреактивности КП, в качестве дополнительных факторов риска сосудистых поражений следует рассматривать морфофункциональные изменения тромбоцитов, способствующие повышению прокоагулянтной активности и усугубляющие риск тромбообразования.

Выводы

1. Декомпенсированный гипотиреоз независимо от длительности наряду с изменениями липидного спектра проявляется гипереактивностью тромбоцитов, интенсивность которой более выражена при аутоиммунном происхождении заболевания. При субкомпенсированном гипотиреозе агрегационная активность КП не изменена.

2. Сочетание СД2 у пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным гипотиреозом сопровождается гиперреактивностью КП и дополняется по метаболизму – гипертриглицеридемией, по состоянию тромбоцитов – увеличением среднего объема тромбоцита, показателя тромбокрита, а по гемокоагуляции – укорочением АЧТВ.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Издание четвертое) / Под. ред. И.И.Дедова, М.В. Шестаковой, М., 2009.
2. *Folsom A., Wu K., Rasumussen M.* Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 year.//Arteriosclerosis, Trombosis and Vasculare Biology. 2000. N20. P. 601–606.
3. *Lee H.Y., See T.T., Lee S.P.* et al. ADP-Induced Platelet Aggregation in Hypothyroid and Normal Subjects // J. Med. Sci. 1998. V. 18. N5. P. 321–325.
4. *Perros P., McCrimmon R.J., Shaw G., Frier B.M.* Frequency of Thyroid Dysfunction in Diabetic Patients: Value of Annual Screening. //Diabetic Medicine. 2009. V. 12. N7. P. 622.
5. *Schneider D.J.* Factors Contributing to Increased Platelet Reactivity in People With Diabetes // Diabetes Care. 2009. V. 32. P. 525–527.
6. *Tschoepe D.* The activation megacariocyte-platelet-system in vascular disease: focus on diabetes.// Semin. Thromb. Hemost. 1995. V. 21. P. 152–160.