

*На правах рукописи*

ЕГОРОВА  
Елизавета Николаевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург–2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук профессор **Вавилова Татьяна Владимировна**

Официальные оппоненты:

**Шмелева Вероника Михайловна** – доктор медицинских наук, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», ведущий научный сотрудник лаборатории свертывания крови.

**Пшеничная Ксения Ивановна** – доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 205.001.01 при ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 4/2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, дом 54 и на сайте (<http://www.arscm.ru>).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

**Санников Максим Валерьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Болезни щитовидной железы являются одной из самых распространенных патологий человека среди эндокринных заболеваний. В последние годы отмечается значительный рост частоты тиреоидных заболеваний, что связано с ухудшением экологической обстановки, недостаточным поступлением йода в питание населения, возрастанием частоты аутоиммунных болезней (Дедов И.И. с соавт., 2007). В результате этого возникают заболевания щитовидной железы (ЩЖ) с различными нарушениями её функции: гипотиреозом и гипертиреозом. В Российской Федерации заболеваемость гипотиреозом составляет до 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 (Панченкова Л.А. с соавт., 2003; Шустов С.Б. с соавт., 2009).

Не менее значимым в структуре патологии щитовидной железы является диффузный токсический зоб (ДТЗ), заболеваемость которым составляет в Российской Федерации до 50 человек на 100 тысяч населения в год. ДТЗ является самой частой причиной развития синдрома тиреотоксикоза, который проявляется избыточной секрецией тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз вследствие гиперфункции ЩЖ наблюдается при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, токсической аденоме, пузырьном заносе, хориокарциноме, тиреотропиноме. Проблемы диагностики и лечения этих заболеваний остаются в центре внимания специалистов.

Известно, что тиреоидные гормоны влияют на состояние функций отдельных органов и систем организма (Дедов И.И. с соавт., 2007; Шустов С.Б. с соавт., 2012). Также известно, что гормоны щитовидной железы участвуют в регуляции синтеза белка (Graninger W. et al., 1986; Baumgartner-Parzer S.M. et al., 1997; Burggraaf J. et al., 2001; Gullu S. et al., 2005). Факторы свертывания крови являются протеинами, и регуляция синтеза большинства гемостатических протеинов происходит при участии гормонов щитовидной железы (Ojamaa K. et al., 1992; Shih C.H. et al., 2004; Homoncik M. et al., 2007; Franchini M. et al., 2011; Шустов С.Б. с соавт., 2012). Между тем до сих пор недостаточно сведений о влиянии тиреоидной патологии, сопровождающейся гипофункцией и гиперфункцией щитовидной железы, на систему гемостаза.

### Степень разработанности темы

Имеющиеся в литературе данные относительно гемостатических нарушений у больных с заболеваниями щитовидной железы с различными нарушениями её функции скудны и подчас противоречивы. Однозначное представление о характере изменений отсутствует. Если по данным одних исследователей (Ковалев А.П., 1990) выявлено, что у больных диффузным токсическим зобом состояние плазменного звена

системы гемостаза проявляется первичной гипокоагуляцией, то другие авторы (Бышевский А.Ш. с соавт., 2006; Сулкарнаева Г.А., 2006) продемонстрировали противоположные изменения свертывающей системы. Данные о связи изменений системы гемостаза и гормонов щитовидной железы у больных с гипотиреозом также противоречивы. В ряде работ показано, что у пациентов с гипотиреозом снижение общей прокоагулянтной активности характеризуется формированием приобретенного синдрома Виллебранда (Michiels J.J. et al., 2001). Исследователи указывают на потенциальный риск кровоточивости при хирургических вмешательствах у пациентов с гипотиреозом. Напротив, в работе Guldiken S. et al. у больных с субклиническим гипотиреозом выявлено снижение общей фибринолитической способности, что по мнению авторов расценивается, как состояние гиперкоагуляции (Guldiken S. et al., 2005). Изменения функции тромбоцитов под действием различных индукторов у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом не определено. В связи с этим, совместное исследование системы гемостаза и уровня гормонов щитовидной железы может внести определенный вклад в понимание гемостазиологических нарушений при различных уровнях её функционального состояния и определить потенциальный риск формирования геморрагических и тромбозных осложнений. Этим продиктованы цель и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Оценить состояние системы гемостаза у больных с заболеваниями щитовидной железы с различным уровнем тиреоидной функции для улучшения диагностики и коррекции развивающихся нарушений свертывающей системы.

### **Задачи исследования**

1. Изучить состояние плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом.
2. Изучить состояние плазменного звена системы гемостаза у больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом.
3. Оценить состояние системы гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом на фоне кратковременной и длительной заместительной гормональной терапии.
4. Оценить состояние плазменного звена системы гемостаза у больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом на фоне кратковременной тиреостатической терапии.
5. Разработать алгоритм диагностики приобретенного синдрома Виллебранда у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом для использования в клинико-диагностических лабораториях.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка состояния плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом, в том числе на фоне длительной заместительной терапии.

Оптимизирован диагностический подход к выявлению изменений системы гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом и диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом путем введения новых современных лабораторных методов исследования системы гемостаза (концентрация антигена фактора Виллебранда, активность фактора VIII, протеина С, протеина S, концентрация D-димера, индуцированная агрегация тромбоцитов индукторами аденозиндифосфат, коллаген, ристоцетин).

Показана диагностическая значимость изменений концентрации антигена фактора Виллебранда, активности фактора VIII, длительности АПТВ, ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом для диагностики приобретенного синдрома Виллебранда и определения потенциального риска развития геморрагических осложнений при хирургических вмешательствах.

Установлены корреляционные связи между показателями системы гемостаза и уровнем тиреоидных гормонов у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом и диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом для улучшения понимания патогенеза заболеваний, взаимосвязи изменений содержания гормонов щитовидной железы и факторов свертывающей системы.

Разработан алгоритм диагностики приобретенного синдрома Виллебранда у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом.

Прослежена динамика показателей плазменного звена системы гемостаза и индуцированной агрегации тромбоцитов в ходе длительной заместительной гормональной терапии у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом, и показана возможность коррекции нарушений системы гемостаза с купированием приобретенного синдрома Виллебранда на основе стабилизации тиреоидной функции.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлены наиболее значимые лабораторные показатели для оценки состояния системы гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом и диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом с целью определения потенциального риска геморрагических и тромбоэмболических осложнений. Обосновано, что в развитии приобретенного синдрома Виллебранда ключевое значение имеет уровень фактора Виллебранда. Показано, что у больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом в оценке формирования гиперкоагуляционного синдрома важную роль имеют уровень фактора VIII и концентрация D-димера.

Сформулированы практические рекомендации с целью оптимизации диагностики нарушений системы гемостаза у больных с различными нарушениями тиреоидной функции. Результаты научного исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей клинической лабораторной диагностики, врачей эндокринологов.

### **Методология и методы исследования**

Для реализации поставленной цели научной работы были использованы теоретический анализ литературы, современные лабораторные методы исследования и методы статистической обработки данных. В основу положено проспективное когортное наблюдение, и наблюдение случай - контроль.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом отмечается снижение активности плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы гемостаза с формированием приобретенного синдрома Виллебранда, что проявляется кровоточивостью, достоверным увеличением АПТВ, снижением активности фактора VIII, уменьшением концентрации антигена фактора Виллебранда, снижением ристоцетин-индуцированной агрегации.

2. У больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом формируется гиперкоагуляционный синдром, который проявляется достоверно повышенным уровнем фактора VIII и повышенной концентрацией D-димера с компенсаторным повышением активности антитромбина.

3. Коррекция тиреоидной функции в ходе длительной заместительной гормональной терапии у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом сопровождается нормализацией изменений системы гемостаза.

### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Достоверность и обоснованность полученных результатов научной работы обеспечена теоретическим анализом проблемы, репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов, достаточным количеством проведенных исследований системы гемостаза и адекватным статистическим анализом полученных данных. Сформированные и обследованные группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, частоте встречаемости, характеру сопутствующей патологии, репрезентативны по количеству и могли использоваться для достижения поставленных задач.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на междисциплинарной научно-практической конференции «Клинические и лабораторные проблемы патологии гемостаза» (Санкт-Петербург, 2013г.), Всероссийской научной конференции «Лабораторная диагностика в фундаментальной и клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2013г.), на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию Михайловской клинической больницы баронета Я.В. Виллие

(Санкт-Петербург, 2013г.), на XXIV Конгрессе Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) Амстердаме, 29.06.- 04.07. 2013 г. (XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Amsterdam, the Netherlands from June 29 to July 4, 2013) постерное сообщение «Haemostatic function in hypothyroid state» (Гемостатическая функция при гипотиреозе).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты диссертационной работы используются в учебных процессах первой кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени профессора Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ, кафедры клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

**Личный вклад автора.** Диссертант лично участвовала в планировании и организации научной работы, разработала положения, задачи, дизайн исследования. Автором лично выполнены исследования плазменного звена системы гемостаза и индуцированной агрегации тромбоцитов из образцов крови испытуемых. Все материалы, представленные в диссертационном исследовании, получены, обобщены, статистически обработаны и проанализированы автором лично. Личный вклад автора в исследование составляет более 95%.

**Публикации результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах и изданиях для публикации результатов диссертационных исследований.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 3 рисунками. Библиография включает 119 источников, из них 42 – отечественных и 77 – зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 93 человека, из них 68 больных с заболеваниями щитовидной железы с различным уровнем тиреоидной функции, находившихся на лечении с сентября 2011 года по май 2013 года в первой клинике (терапии усовершенствования врачей) имени профессора Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и 25 практически здоровых лиц.

Критерии включения в исследование:

1. Больные аутоиммунным тиреоидитом с манифестной и субклинической формой гипотиреоза.
2. Больные диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом.

3. Больные узловым эутиреоидным зобом.

4. Практически здоровые лица без сопутствующей патологии, влияющей на состояние системы гемостаза, не принимающие антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.

Критерии исключения пациентов из исследования: эпизоды острых тромботических состояний за последние 6 месяцев; сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, почек, легких, сопровождающиеся развитием функциональной недостаточности органов и систем; злокачественные новообразования; беременность и состояние лактации у женщин; заболевания системы крови; эндокринные заболевания (сахарный диабет тяжелой степени тяжести); возраст младше 20 лет, старше 70 лет; прием антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов; отказ от участия в исследовании.

На основании обследования больных с заболеваниями щитовидной железы с различным уровнем тиреоидной функции до начала терапии (жалобы, клинические проявления, анамнез, лабораторное и функциональное обследование) были сформированы три группы: основная – больные аутоиммунным тиреоидитом с манифестной и субклинической формой гипотиреоза, и две группы сравнения – больные диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом и больные узловым эутиреоидным зобом. В качестве контрольной группы – группа практически здоровых лиц.

Основная группа – больные аутоиммунным тиреоидитом с манифестной и субклинической формой гипотиреоза. Эту группу наблюдения составил 31 пациент, возраст от 28 до 69 года, средний возраст  $51,4 \pm 10,6$  лет, 23 женщины и 8 мужчин. Больным была назначена заместительная гормональная терапия L-тироксином в средней дозе 75-100 мкг/сут.

Вторая группа, группа сравнения – 17 больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом. Пациенты этой группы находились в возрасте от 28 до 70 лет, средний возраст составлял  $53,4 \pm 10,9$  лет. Группа состояла из 11 женщин и 6 мужчин. Больным была назначена медикаментозная терапия, включавшая тиреостатики (мерказолил в средней дозе 30-40 мг/сут), бета-блокаторы, седативные препараты.

Группа больных узловым эутиреоидным зобом (группа сравнения) состояла из 20 человек, 14 женщин и 6 мужчин, возраст которых находился в пределах от 29 до 69 лет, средний возраст составлял  $53,3 \pm 9,7$  лет. По функции щитовидной железы эти пациенты находились в состоянии эутиреоза и не получали гормональной терапии. По результатам УЗИ имелись незначительные структурные изменения щитовидной железы (узел, размер которого меньше 1 см, не требующий хирургического вмешательства).

В качестве контрольной группы в исследование было включено 25 практически здоровых лиц (14 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 23 до 58 лет, средний возраст которых составил  $40,2 \pm 8,4$  лет, не имеющих сопутствующей патологии, влияющей на состояние системы гемостаза, не принимающих антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.



В соответствии с поставленными задачами, нами были выбраны лабораторные методы, которые позволяли наиболее информативно оценить состояние системы гемостаза у больных с различными нарушениями тиреоидной функции. Особое внимание уделялось правилам проведения преаналитического этапа (Клиническая лабораторная диагностика, 2012).

Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных АИТ с гипотиреозом оценивали по определению количества тромбоцитов и показателям функции тромбоцитов, с помощью индуцированной оптической агрегатометрии индукторами: АДФ (аденозиндифосфат), коллаген, ристоцетин до включения в исследование и на фоне длительной заместительной гормональной терапии L-тироксина. Подсчет тромбоцитов проводился с помощью автоматического гематологического анализатора AcT Diff (Beckman Coulter Inc, США). Исследование индуцированной агрегации тромбоцитов осуществлялось на оптическом агрегометре AggRam (Helena BioSciences Europe, Великобритания) с использованием реагентов и контрольных материалов фирмы производителя оборудования AggRam (Helena BioSciences Europe, Великобритания). В качестве индукторов агрегации использовались: АДФ (конечная концентрация 10 мкМ/мл), коллаген (конечная концентрация 10 мкг/мл), ристоцетин (конечная концентрация 15 мг/мл) по показателям агрегатограммы: степень максимальной агрегации (Max, %), время её достижения (Tmax, с), угол наклона кривой, характеризующей агрегацию тромбоцитов (Slope, град), время задержки реакции (Lag, с). Для оценки полученных результатов использовались референтные значения индуцированной агрегации тромбоцитов, разработанные лабораторным отделением (энзимологии и гемокоагуляции) Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Пациентам, включенным в исследование, была выполнена развёрнутая коагулограмма. Для оценки состояния плазменного звена системы гемостаза использовали автоматизированные методы на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact (Roche, Швейцария) реагентами фирмы «Diagnostica Stago/Roche Diagnostics» (Франция). Коагуляционное звено оценивали по активности протромбина по Квику (реактив «STA Neoplastin Plus», клоттинговый метод), длительности АПТВ (реактив «STA АРТТ», клоттинговый метод), уровню тромбинового времени (реактив «STA Trombin», клоттинговый метод).

Антикоагулянтную систему оценивали по активности антитромбина (реактив «STA Antitrombin III», метод хромогенных субстратов), активности протеина С (реактив «STA Protein C Clotting», клоттинговый метод), активности протеина S (реактив «STA Protein S Clotting», клоттинговый метод), фибринолитическую систему – по активности плазминогена (реактив «STA Plasminogen», метод хромогенных субстратов).

Активацию свертывания и состояние дисфункции эндотелия оценивали по количественному определению концентрации D-димера (реактив «STA Liatest D-Di», метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением), активности фактора VIII (реак-

тив «STA Factor VIII», клоттинговый метод), концентрации фибриногена по Clauss (реактив «STA Fibrinogen», клоттинговый метод), концентрации антигена фактора Виллебранда (реактив «STA Liatest vWF», метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением).

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «SPSS for Windows», v. 13.0 (SPSS, Inc., США). Суждение о соответствии распределения нормальному производилось на основании визуальной оценки графиков–гистограмм в модуле описательной статистики, а также с использованием специального критерия (тест Шапиро–Уилкса). В случае отсутствия нормального характера распределения для сравнения средних значений количественных переменных использовали непараметрические критерии: критерий Краскела-Уоллиса, U–критерий Манна–Уитни, критерий Уилкоксона для парных значений (при сравнении связанных выборок). Для описания полученных количественных данных использовались числовые характеристики переменных: медиана (Me), 25% и 75% процентиля (25%Q1;75%Q3). Статистически достоверным считали критический уровень значимости при  $p < 0,0085$  (поправка Бонферрони для четырех групп сравнения) (Гржибовский А.М., 2008б). При оценке функции тромбоцитов, с помощью индуцированной агрегатометрии в двух группах сравнения (больные АИТ с гипотиреозом и практически здоровые лица) статистически достоверным считали критический уровень значимости при  $p < 0,05$ . Значимыми различия при внутригрупповом последовательном сравнении считали при величине  $p < 0,05$ . Для исследования статистических связей между изучаемыми параметрами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции  $r$  от 0,3 до 0,7 при  $p < 0,05$  означал положительную умеренную, но достоверную корреляцию между признаками;  $r > 0,7$  при  $p < 0,05$  – сильную и достоверную связь;  $r < 0,3$  при  $p < 0,05$  – положительную, но слабую достоверную связь; отрицательное значение  $r$  соответствовало обратной корреляции (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2005; Банержи А., 2007; Гржибовский А.М., 2008а; 2008б).

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Состояние плазменного звена системы гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом до включения в исследование.**

У больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование было выявлено удлинение АПТВ 30 (29; 33) по сравнению с уровнем АПТВ больных узловым эутиреоидным зобом 28 (26; 30), ( $U=183,5$ ,  $Z=-2,455$ ,  $p=0,008$ ). Активность фактора VIII, находясь в пределах от 40 до 142%, выходила за границы референтного интервала (60-150%), и в среднем показала достоверное снижение значения 69 (58; 80)% против активности фактора VIII пациентов в состоянии эутиреоза 97 (78; 119)%, ( $U=185,0$ ,  $Z=-2,414$ ,  $p=0,003$ ). Также у больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование было выявлено снижение концентрации антигена фактора Виллебранда 65 (56;

79)% по сравнению с аналогичным показателем больных узловым эутиреоидным зобом 102 (80; 120)% ( $U=169,0$ ,  $Z=-2,722$ ,  $p=0,006$ ) (табл. 1).

Таблица 1. Показатели плазменного звена системы гемостаза у больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование (исходная точка), Ме (25% Q1; 75% Q3)

Показатель	Пациенты с гипотиреозом, n=31	Пациенты с эутиреозом, n=20	Достоверность различий p
Протромбин по Квику, %	95 (85; 112)	103 (88; 123)	-
Фибриноген, г/л	3,9 (3,3; 4,5)	3,3 (3,1; 3,6)	-
АПТВ, с	30 (29; 33)	28 (26; 30)	0,008
ТВ, с	16 (14; 18)	16 (15; 17)	-
Антитромбин, %	98 (85; 107)	97 (90; 100)	-
Плазминоген, %	89 (80; 105)	92 (81; 98)	-
D-димер, мкг/мл	0,40 (0,32; 0,44)	0,39 (0,30; 0,42)	-
Фактор Виллебранда, %	65 (56; 79)	102 (80; 120)	0,006
Фактор VIII, %	69 (58; 80)	97 (78; 119)	0,003
Протеин S, %	95 (86; 105)	94 (93; 106)	-
Протеин C, %	100 (92; 112)	105 (100; 120)	

Проведенный нами корреляционный анализ выявил достоверные умеренные положительные связи концентрации антигена фактора Виллебранда с активностью фактора VIII ( $r=0,597$ ,  $p<0,001$ ), с концентрацией  $T_4$  своб. ( $r=0,370$ ,  $p=0,041$ ) и с концентрацией  $T_3$  своб. ( $r=0,365$ ,  $p=0,044$ ).

Таким образом, у больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование имело место снижение активности плазменного звена системы гемостаза с формированием приобретенного синдрома Виллебранда, что проявлялось кровоточивостью, достоверным удлинением АПТВ, снижением активности фактора VIII и уменьшением концентрации антигена фактора Виллебранда.

### **Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных аутоиммунным тиреодитом с гипотиреозом до включения в исследование.**

Сравнивая количество тромбоцитов больных АИТ с гипотиреозом до начала заместительной гормональной терапии с количеством тромбоцитов практически здоровых лиц с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, нами не выявлено достоверных различий ( $U=260,5$ ,  $Z=-0,955$ ,  $p=0,340$ ).

При оценке функциональной активности тромбоцитов индуктором ристоцетином у больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование, было выявлено достоверное снижение степени максимальной агрегации (Max, %) 70,0 (64,0; 73,0)% по сравнению с аналогичным показателем практически здоровых лиц 91,0 (84,7; 94,9)% ( $p<0,001$ ), уменьшение времени её достижения 310,0 (210,5; 475,0) по сравнению с 500,0 (419,0; 581,5) практически здоровых ( $p<0,001$ ), достоверное снижение уг-

ла наклона кривой, характеризующей агрегацию тромбоцитов 93,0 (56,3; 107,5) в сравнении с 105,8 (94,6; 116,9) практически здоровых лиц ( $p=0,032$ ) (табл. 2).

При индукции коллагеном нами было выявлено достоверное увеличение времени задержки реакции у больных АИТ с гипотиреозом 53,4 (41,5,8; 83,03) по сравнению с 5,3 (2,2; 47,3) практически здоровых лиц ( $p<0,001$ ).

Оценка функциональной активности тромбоцитов индуктором АДФ у больных АИТ с гипотиреозом до начала заместительной терапии L-тироксина не выявила достоверных различий с аналогичными показателями практически здоровых лиц.

Проведенный корреляционный анализ ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов больных АИТ с гипотиреозом выявил достоверные положительные умеренные связи степени максимальной агрегации тромбоцитов (Max, %) с временем её достижения (Tmax, с) ( $r=0,584$ ;  $p<0,001$ ), с углом наклона кривой (Slope, град) ( $r=0,630$ ;  $p<0,001$ ), отрицательную умеренную связь степени максимальной агрегации (Max, %) с временем задержки реакции (Lag, с) ( $r=-0,474$ ;  $p<0,001$ ). Была выявлена достоверная умеренная отрицательная корреляционная связь между временем достижения максимальной агрегации тромбоцитов (Tmax, с) и уровнем ТТГ ( $r=-0,520$ ;  $p=0,018$ ). Между временем задержки реакции (Lag, с) и активностью фактора VIII имела место отрицательная умеренная корреляционная связь ( $r=-0,635$ ;  $p=0,007$ ).

Таблица 2. Ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование по сравнению с практически здоровыми, Me (25%Q1;75%Q3)

Показатели	Пациенты с гипотиреозом, n=22	Практически здоровые, n=25	Достоверность различий p
Max, %	70,0 (64,0; 73,0)	91,0 (84,7; 94,9)	<0,001
T max, с	310,0 (210,5; 475,0)	500,0 (419,0; 581,5)	<0,001
Slope, град	93,0 (56,3; 107,5)	105,8 (94,6; 116,9)	0,032
Lag, с	2,2 (2,1; 2,5)	2,1 (0,0; 2,2)	-

Анализ полученных результатов показал, что у больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование имело место снижение функциональной активности тромбоцитов, которое выявлялось при индукции ристоцетином и коллагеном. Выявленное снижение ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с гипотиреозом до начала заместительной терапии L-тироксина сопоставимо с полученными результатами исследования концентрации антигена фактора Виллебранда.

Агрегация тромбоцитов в ответ на активацию ристоцетином связана с реализацией функции гликопротеинового рецептора Ib и его аффинностью к полноценному фактору Виллебранда. Таким образом, у больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование имело место снижение активности плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы гемостаза с формированием приобретенного синдрома Виллебранда, что проявлялось кровоточивостью, достоверным удлинением АПТВ, снижением активности фактора VIII, уменьшением концентрации антигена фактора Виллебранда, снижением ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

### **Состояние плазменного звена системы гемостаза у больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом до включения в исследование.**

В результате проведенного исследования было установлено, что активность антитромбина у больных ДТЗ с тиреотоксикозом до начала тиреостатической терапии 111 (96; 120)% достоверно выше активности антитромбина пациентов в состоянии эутиреоза 97 (90; 100)%, ( $p=0,003$ ). Концентрация D-димера у пациентов с гипертиреозом 0,46 (0,40; 0,54) мкг/мл достоверно выше уровня D-димера больных узловым эутиреоидным зобом 0,39 (0,30; 0,42) мкг/мл, ( $p=0,008$ ). Уровень активности фактора VIII больных ДТЗ с тиреотоксикозом 143 (121; 158) % значимо выше активности фактора VIII пациентов в состоянии эутиреоза 97 (78; 119)% ( $U=55,0$ ,  $Z=-3,345$ ,  $p=0,001$ ) (табл. 3). Других достоверных различий не выявлено. Повышение активности фактора VIII более 150% должно рассматриваться, как независимый фактор риска сердечных заболеваний и венозных тромбозов, увеличивающий возникновение тромботических эпизодов в 4-6 раз (Maes J. et al., 2002; Homoncik M. et al., 2007; Lutze G. et al., 2009).

Таблица 3. Показатели плазменного звена системы гемостаза у больных ДТЗ с тиреотоксикозом до включения в исследование (исходная точка), Ме (25% Q1; 75% Q3)

Показатель	Пациенты с гипертиреозом, n=17	Пациенты с эутиреозом, n=20	Достоверность различий p
Протромбин по Квику, %	118 (96; 129)	103 (88; 123)	-
Фибриноген, г/л	4,3 (3,3; 4,2)	3,3 (3,1; 3,6)	-
АПТВ, с	26 (24; 28)	28 (26; 30)	-
ТВ, с	15 (14; 16)	16 (15; 17)	-
Антитромбин, %	111 (96; 120)	97 (90; 100)	0,003
Плазминоген, %	95 (81; 109)	92 (81; 98)	-
D-димер, мкг/мл	0,46 (0,40; 0,54)	0,39 (0,30; 0,42)	0,008
Фактор Виллебранда, %	124 (81; 140)	102 (80; 120)	-
Фактор VIII, %	143 (121; 158)	97 (78; 119)	0,001
Протеин S, %	112 (88; 119)	94 (93; 106)	-
Протеин C, %	113 (98; 125)	105 (100; 120)	-

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверные умеренные положительные связи активности фактора VIII с концентрацией антигена фактора Виллебранда ( $r=0,649$ ;  $p=0,005$ ) и с концентрацией  $T_3$  своб. ( $r=0,549$ ;  $p=0,023$ ).

Таким образом, мы сочли возможным заключить, что у больных ДТЗ с тиреотоксикозом до начала тиреостатической терапии был сформирован гиперкоагуляционный синдром, который проявлялся достоверным повышением активности фактора VIII и концентрации D-димера с компенсаторным повышением активности антитромбина.

#### **Изменение состояния плазменного звена системы гемостаза больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом в ходе динамического наблюдения.**

На фоне кратковременной терапии L-тироксином у больных АИТ с гипотиреозом сохранялось достоверное удлинение АПТВ 30 (28; 32) по сравнению с уровнем АПТВ пациентов группы сравнения 28 (27; 30), ( $U=186,0$ ,  $Z=-2,414$ ,  $p=0,008$ ). Концентрация антигена фактора Виллебранда больных АИТ с гипотиреозом по-прежнему достоверно была снижена 65 (59; 76)% по сравнению с концентрацией антигена фактора Виллебранда 100 (84; 123)% пациентов в состоянии эутиреоза ( $U=151,5$ ,  $Z=-3,061$ ,  $p=0,002$ ). Сохранялось достоверное снижение активности фактора VIII 70 (62; 80)% больных АИТ с гипотиреозом по сравнению с активностью фактора VIII больных узловым эутиреоидным зобом 98 (80; 118)% ( $U=168,00$ ,  $Z=-2,741$ ,  $p=0,006$ ) (табл. 4).

Таблица 4. Показатели плазменного звена системы гемостаза больных АИТ с гипотиреозом на фоне кратковременной терапии, Ме (25%Q1;75%Q3)

Показатель	Пациенты с гипотиреозом, n=31	Пациенты с эутиреозом, n=20	Достоверность различий p
Протромбин по Квику, %	92 (80; 106,5)	100 (90; 118)	-
Фибриноген, г/л	3,8 (3,1; 4,2)	3,3 (2,9; 3,7)	-
АПТВ, с	30 (28; 32)	28 (27; 30)	0,008
ТВ, с	16 (15; 17)	16 (15; 17)	-
Антитромбин, %	93 (82; 106)	98 (89; 103)	-
Плазминоген, %	85 (78; 100)	95 (85; 99)	-
D-димер, мкг/мл	0,32 (0,30; 0,38)	0,30 (0,29; 0,40)	-
Фактор Виллебранда, %	65 (59; 76)	100 (84; 123)	0,002
Фактор VIII, %	70 (62; 80)	98 (80; 118)	0,006
Протеин S, %	90 (80; 103)	95 (89; 98)	-
Протеин C, %	95 (90; 108)	101 (96; 113)	-

На фоне длительной заместительной терапии L-тироксина (в среднем в течение 1 года) у больных АИТ с гипотиреозом произошла нормализация тиреоидной функции (табл. 5).

Таблица 5. Оценка уровня гормонов ЩЖ у пациентов с гипотиреозом на фоне длительной терапии, Ме (25%Q1;75%Q3)

Исследуемые показатели	Пациенты с гипотиреозом, n=22	Пациенты с эутиреозом, n=20	Достоверность различий, p
T <sub>3</sub> своб., пмоль/л	4,9 (4,5; 5,9)	5,0 (4,7; 6,5)	-
T <sub>4</sub> своб., пмоль/л	16,7 (14,5; 17,7)	15,0 (12,9; 16,5)	-
ТТГ, мкМЕ/мл	3,2 (2,9; 3,6)	2,0 (1,5; 2,7)	-
Ант к ТПО, МЕ/мл	280,0 (79,7; 553,2)	19,4 (11,0; 28,6)	<0,001

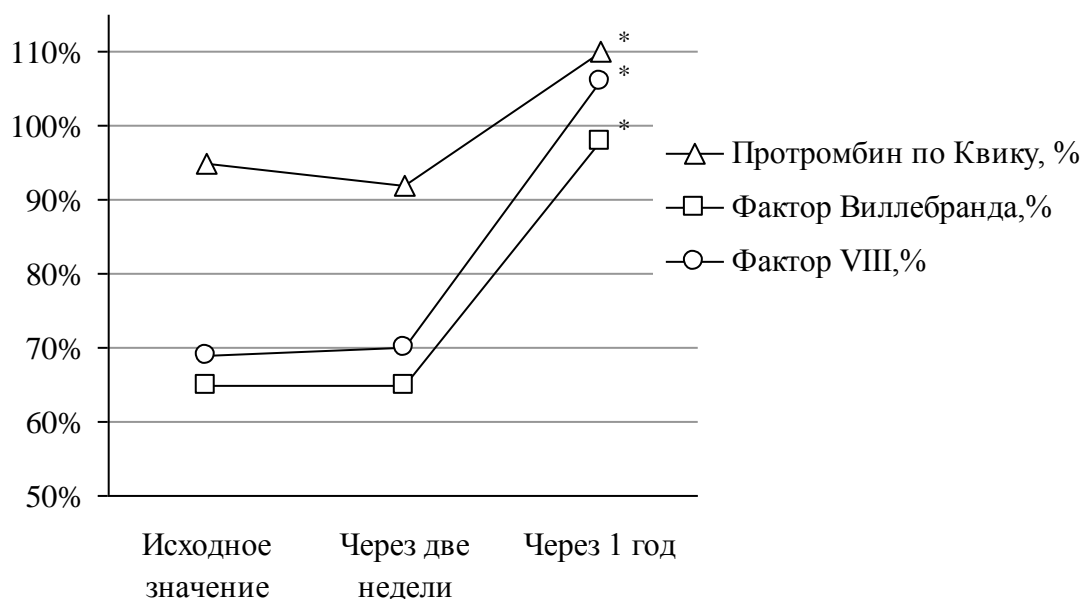
Уровни ТТГ, T<sub>4</sub> своб., T<sub>3</sub> своб. в среднем достоверно не отличались от уровней ТТГ, T<sub>4</sub> своб., T<sub>3</sub> своб. больных узловым эутиреоидным зобом. Концентрация ант к ТПО 280,0 (79,7; 553,2) МЕ/мл осталась достоверно выше уровня ант к ТПО больных узловым эутиреоидным зобом 19,35 (11,0; 28,6) МЕ/мл (p<0,001).

Коррекция тиреоидной функции у больных АИТ с гипотиреозом сопровождалась нормализацией изменений плазменного звена системы гемостаза. Достоверных различий между показателями плазменного звена системы гемостаза больных АИТ с гипотиреозом на фоне длительной заместительной гормональной терапии и показателями больных узловым эутиреоидным зобом мы не выявили.

Исследовав динамику показателей плазменного звена больных АИТ с гипотиреозом на фоне кратковременной терапии L-тироксина, нами было выявлено достоверное (p=0,004) снижение концентрации D-димера с 0,40 (0,32; 0,44) мкг/мл до 0,32 (0,30; 0,38) мкг/мл, в среднем на 20%. Других достоверных различий в динамике показателей плазменного звена системы гемостаза больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование и на фоне кратковременной терапии мы не выявили.

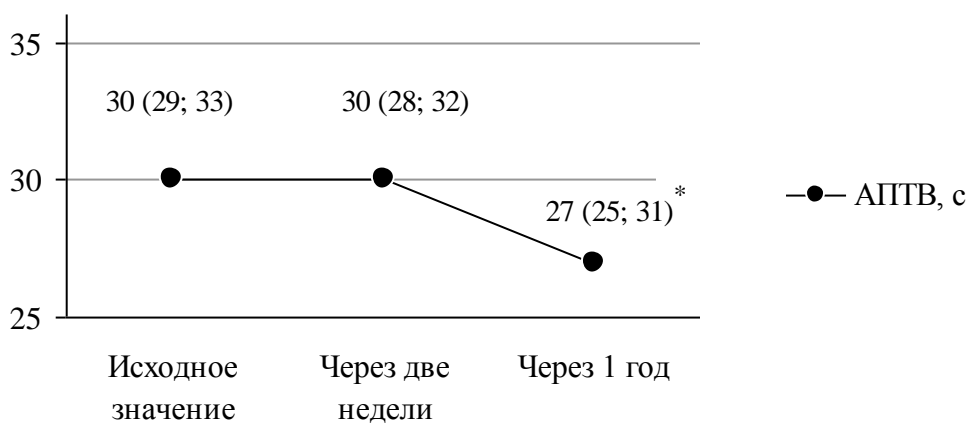
Внутригрупповое сравнение показателей плазменного звена системы гемостаза у больных АИТ до включения в исследование и на фоне длительной терапии L-тироксина с использованием непараметрического критерия Уилкоксона, выявило следующее : достоверное (p=0,007) уменьшение длительности АПТВ с 30 (29; 33) до 27 (25; 32) в среднем на 10%, достоверное снижение (p=0,004) концентрации D-димера с 0,40 (0,32; 0,44) мкг/мл до 0,30 (0,25; 0,37) мкг/мл в среднем на 25%, достоверное (p<0,001) повышение концентрации антигена фактора Виллебранда с 65 (56; 79)% до 98 (87; 119)% в среднем на 50%; достоверное (p<0,001) повышение активности фактора VIII с 69 (58; 80)% до 106 (93; 118)% в среднем на 54%; достоверное

( $p=0,022$ ) повышение уровня протромбина с 95 (85; 112)% до 110 (96; 124)% в среднем на 16% (рис. 1, 2, 3).



Примечание: \* –  $p<0,05$  (по сравнению с исходным значением)

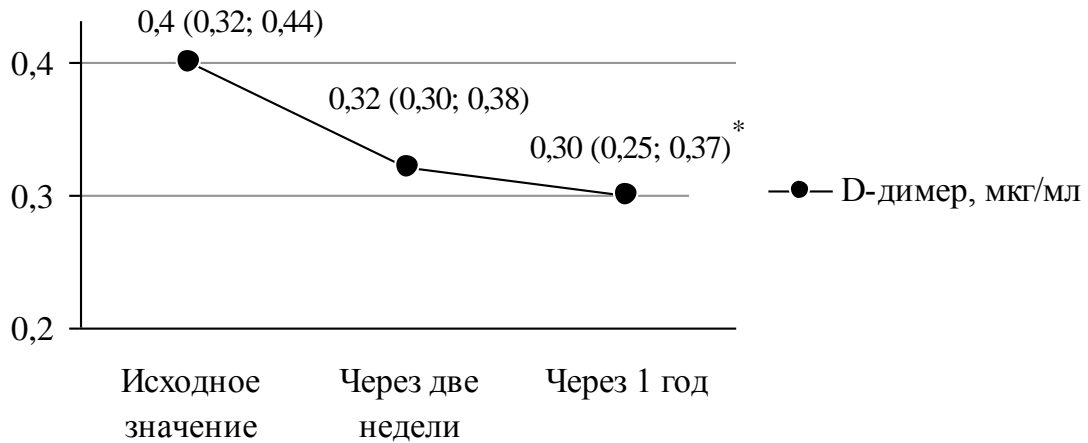
Рис. 1. Динамика изменений фактора Виллебранда, активности фактора VIII и протромбина у больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование и на фоне длительной терапии, Ме (25%Q1;75%Q3)



Примечание: \* –  $p<0,05$  (по сравнению с исходным значением)

Рис. 2. Динамика изменений АПТВ у больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование и на фоне длительной терапии, Ме (25%Q1;75%Q3)





Примечание: \* –  $p < 0,05$  (по сравнению с исходным значением)

Рис.3. Динамика изменений концентрации D-димера у больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование и на фоне длительной терапии, Ме (25% Q1; 75% Q3)

Проведенный нами корреляционный анализ на фоне длительной заместительной гормональной терапии выявил достоверную сильную положительную связь концентрации антигена фактора Виллебранда с активностью фактора VIII ( $r=0,731$ ;  $p < 0,001$ ), достоверную умеренную положительную связь концентрации антигена фактора Виллебранда с концентрацией  $T_4$  своб. ( $r=0,370$ ,  $p=0,041$ ) и умеренную отрицательную связь с уровнем АПТВ ( $r=-0,475$ ;  $p=0,026$ ).

Таким образом, коррекция тиреоидной функции у больных АИТ с гипотиреозом на фоне длительной заместительной гормональной терапии привела к нормализации лабораторных показателей плазменного звена системы гемостаза с купированием приобретенного синдрома Виллебранда.

### **Изменение состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза больных АИТ с гипотиреозом в ходе динамического наблюдения.**

Сравнивая количество тромбоцитов больных АИТ с гипотиреозом на фоне длительной заместительной терапии L-тироксином с количеством тромбоцитов практически здоровых, нами не выявлено достоверных различий ( $p=0,338$ ).

Исследуя функциональную активность тромбоцитов индуктором ристоцетином у больных АИТ с гипотиреозом на фоне длительной заместительной терапии L-тироксином (в среднем в течение 1 года), было выявлено сохранившееся достоверное снижение степени максимальной агрегации тромбоцитов 83,3 (77,0; 88,3)% по сравнению с 91,0 (84,7; 94,9)% практически здоровых лиц ( $p=0,005$ ), однако в среднем уровень максимальной агрегации стал находиться в пределах референтного интервала. По другим показателям: время достижения максимальной агрегации, угол наклона

кривой, время задержки реакции больных АИТ с гипотиреозом, достоверных различий с аналогичными показателями практически здоровых не выявлено (табл. 6).

Таблица 6. Ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов больных АИТ с гипотиреозом на фоне длительной терапии по сравнению с практически здоровыми, Ме (25% Q1; 75% Q3)

Показатели	Пациенты с гипотиреозом, n=22	Практически здоровые, n=25	Достоверность различий, p
Max, %	83,3 (77,0; 88,3)	91,0 (84,7; 94,9)	0,005
T max, с	456,0 (311,8; 550,8)	500,0 (419,0; 581,5)	-
Slope, град	100,4 (65,6; 118,5)	105,8 (94,6; 116,9)	-
Lag, с	1,9 (1,7; 2,2)	2,1 (0,0; 2,2)	-

Исследуя функциональную активность тромбоцитов индуктором коллагеном у больных АИТ с гипотиреозом на фоне длительной терапии L-тироксинам выявлено достоверное ( $p=0,028$ ) удлинение времени задержки реакции 40,2 (24,8; 65,1) по сравнению с 5,3 (2,2; 47,3) практически здоровых лиц. В показателях АДФ-индуцированной агрегации больных с гипотиреозом достоверных различий в сравнении с показателями практически здоровых не выявлено.

В динамике показателей ристоцетин-индуцированной агрегации на фоне длительной заместительной терапии L-тироксинам достоверно ( $p<0,001$ ) повысилась степень максимальной агрегации тромбоцитов с 70,0 (64,0; 73,0)% до 83,3 (77,0; 88,3)% в среднем на 19%, удлинилось время её достижения с 310,0 (210,5; 475,0) до 456,0 (311,8; 550,8) в среднем на 47%, увеличился угол наклона кривой, отражающей агрегацию тромбоцитов с 93,0 (56,3; 107,5) град до 100,4 (65,6; 118,5) град ( $p=0,038$ ) в среднем на 8%, уменьшилось время задержки реакции с 2,2 (2,1; 2,5) до 1,9 (1,7; 2,2) в среднем на 14% (табл. 7).

Проведенный корреляционный анализ показателей ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов выявил достоверные положительные умеренные связи степени максимальной агрегации тромбоцитов (Max, %) с временем её достижения (Tmax, с) ( $r=0,696$ ;  $p<0,001$ ), с углом наклона кривой, характеризующей агрегацию тромбоцитов (Slope, град) ( $r=0,690$ ;  $p<0,001$ ), отрицательную умеренную связь степени максимальной агрегации (Max, %) с временем задержки реакции (Lag, с) ( $r=-0,469$ ;  $p<0,001$ ). Была выявлена достоверная умеренная отрицательная корреляционная связь между временем достижения максимальной агрегации тромбоцитов (Tmax, с) и уровнем ТТГ ( $r=-0,490$ ;  $p=0,022$ ). Между временем задержки реакции (Lag, с) и активностью фактора VIII имела место отрицательная умеренная корреляционная связь ( $r=-0,597$ ;  $p=0,009$ ).

Таблица 7. Динамика показателей ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов больных АИТ с гипотиреозом до включения в исследование и на фоне длительной терапии, Ме (25%Q1;75%Q3)

Исследуемые показатели	Пациенты с гипотиреозом до лечения, n=22	Пациенты с гипотиреозом на фоне лечения, n=22	Достоверность различий, p
Max, %	70,0 (64,0; 73,0)	83,3 (77,0; 88,3)	<0,001
T max, с	310,0 (210,5; 475,0)	456,0 (311,8; 550,8)	<0,001
Slope, град	93,0 (56,3; 107,5)	100,4 (65,6; 118,5)	0,038
Lag, с	2,2 (2,1; 2,5)	1,9 (1,7; 2,2)	<0,001

На фоне длительной терапии L-тироксина у больных АИТ с гипотиреозом в динамике показателей коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов достоверно ( $p < 0,001$ ) уменьшилось время задержки реакции с 53,4 (41,5; 83,03) до 40,2 (24,8; 65,1) в среднем на 25%. В динамике показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне длительного лечения L-тироксина достоверных различий не выявлено.

**Изменение состояния плазменного звена системы гемостаза у больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом в ходе динамического наблюдения.**

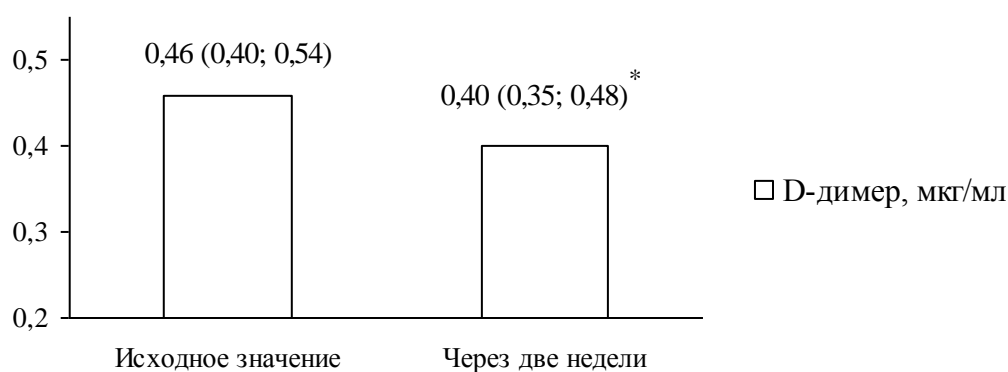
На фоне кратковременной тиреостатической терапии, у больных ДТЗ с тиреотоксикозом активность фактора VIII 140 (125; 154)%, как маркера претромботических состояний, достоверно ( $p = 0,001$ ) выше уровня фактора VIII пациентов в состоянии эутиреоза 98 (80; 118)%. Активность антитромбина у больных ДТЗ 112 (99; 119)% была достоверно выше ( $p = 0,005$ ) активности антитромбина больных узловым эутиреоидным зобом 98 (89; 103)% (табл. 8).

Таким образом, оценка состояния плазменного звена системы гемостаза у больных ДТЗ с тиреотоксикозом на фоне кратковременной тиреостатической терапии показала сохранившийся гиперкоагуляционный синдром, который проявлялся по-прежнему повышенной активностью фактора VIII с компенсаторным повышением активности антитромбина. При этом повышение активности фактора VIII имело большое значение, как маркера активации свёртывания (табл. 8).

Таблица 8. Показатели плазменного звена системы гемостаза у больных ДТЗ с тиреотоксикозом на фоне кратковременной терапии, Ме (25%Q1;75% Q3)

Показатель	Пациенты с гипертиреозом, n=17	Пациенты с эутиреозом, n=20	Достоверность различий, p
Протромбин по Квику, %	111(93; 128)	100 (90; 118)	-
Фибриноген, г/л	3,9 (3,2; 4,7)	3,3 (2,9; 3,7)	-
АПТВ, с	27 (26; 29)	28 (27; 30)	-
ТВ, с	16 (13; 17)	16 (15; 17)	-
Антитромбин,%	112 (99; 119)	98 (89; 103)	0,005
Плазминоген,%	97 (81; 112)	95 (85; 99)	-
D-димер, мкг/мл	0,40 (0,35; 0,48)	0,30 (0,29; 0,40)	-
Фактор Виллебранда,%	120 (86; 138)	100 (84; 123)	-
Фактор VIII,%	140 (125; 154)	98 (80; 118)	0,001
Протеин S,%	111 (80; 121)	95 (89; 98)	-
Протеин С,%	108 (94; 125)	101(96; 113)	-

Внутригрупповое сравнение показателей плазменного звена системы гемостаза больных ДТЗ с тиреотоксикозом до включения в исследование и на фоне кратковременной тиреостатической терапии с использованием непараметрического критерия Уилкоксона выявило достоверное ( $p=0,002$ ) снижение концентрации D-димера с 0,46 (0,40; 0,54) до 0,40 (0,35; 0,48) мкг/мл в среднем на 13% и снижение концентрации фибриногена с 4,2 (3,3; 5,1) до 3,9 (3,2; 4,7) г/л в среднем на 7%. Такая динамика может быть объяснена положительным влиянием терапии на купирование аутоиммунного процесса (рис.4, 5).



Примечание: \* –  $p<0,05$  (по сравнению с исходным значением)

Рис. 4. Динамика изменений уровня D- димера у больных ДТЗ с тиреотоксикозом до включения в исследование и на фоне кратковременной терапии, Ме (25%Q1;75%Q3)



Примечание: \* –  $p < 0,05$  (по сравнению с исходным значением)

Рис. 5. Динамика изменений уровня фибриногена у больных ДТЗ с тиреотоксикозом до включения в исследование и на фоне кратковременной терапии, Ме (25% Q1; 75% Q3)

## ВЫВОДЫ

1. У больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом имеет место снижение активности плазменного звена системы гемостаза с формированием приобретенного синдрома Виллебранда, что проявляется кровоточивостью, достоверным увеличением АПТВ, снижением активности фактора VIII, уменьшением концентрации антигена фактора Виллебранда.

2. Изменения сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом характеризуются снижением функциональной активности тромбоцитов. При индукции ристоцетином достоверно снижены степень максимальной агрегации, время её достижения, угол наклона кривой, отражающей агрегацию тромбоцитов. При индукции коллагеном достоверно увеличено время задержки реакции.

3. У больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом выявлено формирование гиперкоагуляционного синдрома, что проявляется достоверным повышением активности фактора VIII и концентрации D-димера с компенсаторным повышением активности антитромбина.

4. На фоне длительной заместительной гормональной терапии у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом восстанавливается коагуляционный потенциал, что проявляется достоверным уменьшением АПТВ, повышением активности фактора VIII и концентрации антигена фактора Виллебранда. В динамике показателей ристоцетин-индуцированной агрегации отмечается достоверное увеличение степени максимальной агрегации, времени её достижения и угла наклона кривой, отражающей агрегацию тромбоцитов, а в динамике показателей коллаген-индуцированной агрегации уменьшается время задержки реакции.

5. На фоне кратковременной тиреостатической терапии у больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом сохраняется повышение активностей фактора VIII и антитромбина, с достоверным снижением концентраций D-димера и фибриногена.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом с целью выявления приобретенного синдрома Виллебранда рекомендуется врачам эндокринологам и врачам клинической лабораторной диагностики использовать алгоритм с пошаговым включением определения активированного парциального тромбопластинового времени, активности фактора VIII, концентрации антигена фактора Виллебранда, индуцированной агрегации тромбоцитов индуктором ристоцетином.

2. Больным аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом, получающим заместительную гормональную терапию, рекомендуется исследовать состояние плазменного звена системы гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время, активность фактора VIII, концентрацию антигена фактора Виллебранда) с целью контроля восстановления коагуляционного потенциала.

3. Больным диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом с целью выявления активации свёртывания и выраженности повреждения эндотелия целесообразно определять концентрацию D-димера, уровень активности фактора VIII, концентрацию антигена фактора Виллебранда и фибриногена.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшее изучение проблемы, несомненно, является перспективным научным направлением в диагностике и лечении пациентов с заболеваниями щитовидной железы с различными нарушениями тиреоидной функции. В качестве перспектив дальнейшей разработки темы можно рассматривать:

- комплексное изучение сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза у больных диффузным токсическим зобом с тиреотоксикозом;
- прослеживание клинико-лабораторных параллелей в формировании сердечно-сосудистых и геморрагических событий у больных с заболеваниями щитовидной железы с различным уровнем тиреоидной функции на большом клиническом материале;
- изучение роли ADAMTS 13 в механизмах нарушений системы гемостаза у больных с заболеваниями щитовидной железы с различным уровнем тиреоидной функции.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации**

1. Егорова, Е.Н. Система свёртывания крови у больных с недостаточной функцией щитовидной железы / Е.Н. Егорова, Т.В. Вавилова, А.М. Иванов, М.А. Харитонов, Н.Л. Калинина, А.А. Татаркин // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2013. — №4(56). — С. 30-35.

2. Егорова, Е.Н. Система свёртывания крови у больных с гипертиреозом / Е.Н. Егорова, Т.В. Вавилова, А.М. Иванов, М.А. Харитонов, Н.Л. Калинина // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2014. — №1(57). — С. 41-46.

3. Егорова, Е.Н. Функция тромбоцитов у больных с гипотиреозом / Е.Н. Егорова, А.М. Иванов, М.А. Харитонов, Т.В. Вавилова // Клин. и профилактич. медицина. — 2013. — №4(49). — С. 64-69.

**Статьи, тезисы докладов в материалах конференций и симпозиумов**

4. Егорова, Е.Н. Гемостатическая функция у больных с заболеваниями щитовидной железы / Е.Н. Егорова // Трансляционная медицина. — 2014.— №3 — С. 57-61.

5. Егорова, Е.Н. Изучение показателей системы гемостаза у больных с гипотиреозом / Е.Н. Егорова, Т.В. Вавилова, А.М. Иванов, М.А. Харитонов, Н.Л. Калинина, А.А. Татаркин // Материалы Итог. конф. Воен.-науч. о-ва слушателей фак. руководящего мед. состава, Санкт-Петербург, 5 апреля 2013г.— СПб., 2013.— С.57-58.

6. Егорова, Е.Н. Коррекция нарушений системы гемостаза у больных с заболеваниями щитовидной железы на фоне патогенетической терапии / Е.Н. Егорова, А.М. Иванов, М.А. Харитонов, Н.Л. Калинина, Т.В. Вавилова // Лабораторная диагностика в фундаментальной и клинической медицине : материалы Всерос. науч. конф., посвящ. 175-летию со дня рождения А.Я. Данилевского, Санкт-Петербург, 27-28 ноября 2013г.— СПб., 2013.— С.23–24.

7. Егорова, Е.Н. Фактор Виллебранда у больных нарушениями функции щитовидной железы / Е.Н. Егорова, А.М. Иванов, М.А. Харитонов, Н.Л. Калинина, Т.В. Вавилова // Лабораторная диагностика в фундаментальной и клинической медицине : материалы Всерос. науч. конф., посвящ. 175-летию со дня рождения А.Я. Данилевского, Санкт-Петербург, 27-28 ноября 2013г.— СПб., 2013.— С.24–26.

8. Егорова, Е.Н. Определение референтных интервалов показателей функции тромбоцитов / Е.Н. Егорова, Т.В. Вавилова, А.М. Иванов // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : материалы шестой Всерос. конф. с междун. участием, Москва, 31 января-2 февраля 2013г. — М., 2013.— С.104-105.

9. Vavilova, T. Haemostatic function in hypothyroid state / T. Vavilova, A. Ivanov, E. Egorova // J. Thromb. Haemost. — 2013. — Vol. 11, suppl. s 2. — P. 1030, PO 028.

10. Егорова, Е.Н. Лабораторные показатели системы гемостаза при нарушениях функции щитовидной железы / Е.Н. Егорова, Т.В. Вавилова, А.М. Иванов // Лаборатория. — 2014. — №2.— С. 24-25.

11. Егорова, Е.Н. Плазменное звено системы гемостаза у больных с гиперфункцией щитовидной железы / Е.Н. Егорова, М.А. Харитонов, В.В. Тишко, Т.В. Вавилова, А.М. Иванов // Вестн. Рос. Воен.- мед. акад., Прил. – 2014. – №2(46). – С. 256-257.

12. Егорова, Е.Н. Взаимосвязь между функцией щитовидной железы и системой гемостаза / Е.Н. Егорова, М.А. Харитонов, В.В. Тишко, Т.В. Вавилова, А.М. Иванов // Вестн. Рос. Воен.- мед. акад., Прил. – 2014. – № 2(46). – С. 257.

13. Vavilova, T. Hemostatic function in thyroid disorders / T. Vavilova, E. Egorova, A. Ivanov // Int. J. Lab. Hem. – 2014. – Vol. 36, suppl. s1. – P.45, poster 222.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АДФ	аденозиндифосфат
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
Ант к ТПО	антитела к тиреопероксидазе
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
ДТЗ	диффузный токсический зоб
с	секунда, единица времени в системе СИ
ТВ	тромбиновое время
T <sub>4</sub> своб.	свободный тироксин
T <sub>3</sub> своб.	свободный трийодтиронин
ТТГ	тиреотропный гормон гипофиза
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЩЖ	щитовидная железа
Lag	время задержки реакции
Max	степень максимальной агрегации тромбоцитов
Slope	угол наклона кривой
T max	время достижения максимальной агрегации тромбоцитов