

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ У ЛИЦ С СОЧЕТАННОЙ КАРДИОТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В. С. Кулинич*, проф. М. А. Власенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины»

Изучено состояние системы гемостаза у 90 пациентов, подвергающихся действию ионизирующей радиации в профессиональных условиях, больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью 1–2 функциональных классов по NYHA. В группе больных с гипотиреозом отмечено достоверное повышение антикоагуляционной активности крови по значению Международного нормализованного отношения, протромбиновому индексу, уровню фибриногена и протромбиновому времени. Не выявлено влияния на состояние системы гемостаза ионизирующего излучения в диапазоне доз, не превышающих лимит доз профессионального облучения для персонала категории А, согласно Нормам радиационной безопасности Украины (1997). Однако имеется их однонаправленное действие на систему гемостаза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, система гемостаза, ионизирующее излучение.

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ В РАЗІ ВПЛИВУ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В ПРОФЕСІЙНИХ УМОВАХ У ОСІБ ІЗ ПОЄДНАНОЮ КАРДІОТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

В. С. Кулініч*, проф. М. А. Власенко

Вивчено стан системи гемостазу у 90 пацієнтів, що піддаються дії іонізуючої радіації у професійних умовах, хворих на ішемічну хворобу серця із серцевою недостатністю 1–2 функціональних класів за NYHA. У групі хворих на гіпотиреоз визначено достовірне підвищення антикоагуляційної активності крові за значенням Міжнародного нормалізованого відношення, протромбінового індексу, рівня фібриногену та протромбінового часу. Не виявлено впливу на стан системи гемостазу іонізуючого випромінювання в діапазоні доз, які не перевищують ліміт доз професійного опромінення персоналу категорії А відповідно до Норм радіаційної безпеки України (1997). Проте наявна їхня односпрямована дія на систему гемостазу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, система гемостазу, іонізуюче випромінювання.

FEATURES OF HEMOSTASIS AT CARDIOTHYROID PATHOLOGY IN PERSONNEL CONTACTING WITH IONIZING RADIATION

V. S. Kulinich*, M. A. Vlasenko

The state of hemostasis has been studied in 90 patients which undergoing ionizing radiation under professional conditions and suffering from coronary heart disease complicated with initial heart failure of 1–2 functional classes according to NYHA have been examined. The patients were divided into groups based on the presence of thyroid gland diseases and its functional state. In the group of patients with hypothyroidism showed a significant increase in anticoagulant activity of blood by the value of INR, prothrombin index, fibrinogen level and prothrombin time. The results obtained testify that ionizing radiation in the range of doses allowed for working with the sources of radiation does not influence the state of hemostasis as well as the accompanying pathology of the thyroid in form of AIT in the state of euthyrosis taken separately. But there is their unidirectional action on the system of hemostasis.

Keywords: coronary heart disease, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, hemostasis system, ionizing radiation.

В последнее десятилетие значительно увеличилась частота назначений препаратов, улучшающих реологические свойства крови, антикоагулянтов, дезагрегантов. Это связано с выяснением роли

системы гемостаза в патогенезе развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений — инфарктов, инсультов, сердечной недостаточности. Система гемостаза является одной из наиболее

стабильных в организме, что достигается динамическим равновесием свертывающего и противосвертывающего потенциала крови. На изменение коагуляционных свойств крови влияют факторы внешней среды (температура, вибрация, ионизирующее излучение), состояние гомеостаза и иммунной системы [5]. Сочетание кардиальной и тиреоидной патологии, особенно гипотиреоза, в значительной степени влияет на метаболические процессы в организме.

Цель работы — изучить влияние аутоиммунного тиреоидита (АИТ) гипотиреоза и действия малых доз внешнего облучения на показатели гемостаза при коморбидной кардиотиреоидной патологии с начальной сердечной недостаточностью у пациентов, которые работают в сфере действия ионизирующей радиации (ИР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено согласно плану научно-исследовательских работ кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования «Кардиальные и нейрогуморальные механизмы развития хронической сердечной недостаточности у больных с сочетанной патологией» (гос. регистрация № 0111U003579) и является фрагментом научно-исследовательской работы ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины» «Профилактика и лечение кардиопульмональных осложнений у онкологических больных при лучевой терапии на линейном ускорителе» (гос. регистрация № 0111U010156).

Обследовано 90 пациентов, которые работают в сфере действия ионизирующей радиации (категория А), больных ИБС, осложненной начальной сердечной недостаточностью (СН) 1–2 функциональных классов по NYHA (The New York Heart Association). В зависимости от наличия сопутствующей патологии щитовидной железы пациенты разделены на три группы: первая — 30 пациентов с изолированной ИБС; вторая — 30 пациентов с сочетанием ИБС и АИТ в состоянии эутиреоза; третья — 30 пациентов с сочетанием ИБС и АИТ в состоянии гипотиреоза. Стаж работы в сфере действия ИР не менее 15 лет и составил $20,7 \pm 3,6$ лет. Доза внешнего облучения за весь период работы не превышала 50 мЗв. Группа контроля — 40 больных с аналогичной патологией, которые не имели контакта с ИР: 20 пациентов с изолированной ИБС и 20 — с сочетанием ИБС и АИТ в состоянии эутиреоза. Пациенты были рандомизированы по возрасту и длительности заболевания. Состояние гемостаза оценивали по уровню тромбоцитов при исследовании клинического анализа периферической крови

и анализу параметров коагулограммы: концентрации фибриногена, протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового индекса (ПИ), времени сгустка (ВС), растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) и D-димера. Исследования проводились натощак по унифицированным методикам на автоматическом гематологическом анализаторе SF-3000 Sysmex (Япония) и коагулометрическом автоматическом анализаторе-фотометре ACL 7000 (США).

Статистический анализ полученных данных проводили с применением программы Statistica для Windows версии 6.0. На первом этапе расчета были получены дискриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественной шкале. Такими характеристиками являются: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеяния; минимальное и максимальное значение как показатели размаха выборки. Распределения большинства проанализированных количественных показателей достоверно отличались от нормального (критерий Колмогорова—Смирнова), поэтому для их характеристики преимущественно использовались медиана, верхний и нижний квартили. Для показателей, распределенных по нормальному закону, использовали форму представления $M(m)$, где M — среднее выборочное, m — стандартное отклонение.

Для определения различий между группами применялись методы непараметрической статистики, в том числе — непараметрический аналог дисперсионного анализа: критерий Крускала—Уоллиса. Для графической иллюстрации исследуемых вариаций использовали коробчатые графики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о достоверном различии показателей гемостаза между группами больных, страдающих ИБС с начальной СН и сопутствующим АИТ в состоянии гипотиреоза, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения (ИИ) в профессиональных условиях и всеми остальными группами пациентов независимо от воздействия ИИ и наличия сопутствующего АИТ. Эти различия наблюдались по значению МНО ($p=0,004$), протромбиновому индексу ($p=0,003$), уровню фибриногена ($p=0,004$) и протромбиновому времени ($p=0,0009$). Так, в группе с гипотиреозом медиана МНО составила 1,11, а в группе сравнения 0,97 (рис. 1); протромбиновый индекс 94,05 и 102,9, соответственно (рис. 2); медиана фибриногена 2,44 против 3,33 (рис. 3); протромбиновое время 16,05 и 13,6, соответственно (рис. 4).

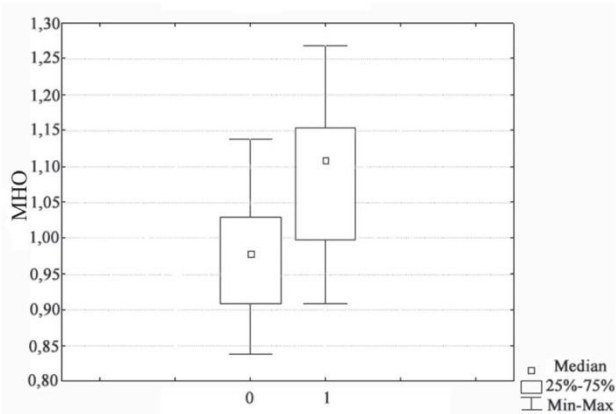


Рис. 1. Коробчатые графики значений МНО в зависимости от наличия гипотиреоза из общего числа наблюдений (0 – группа без гипотиреоза; 1 – группа гипотиреоза)

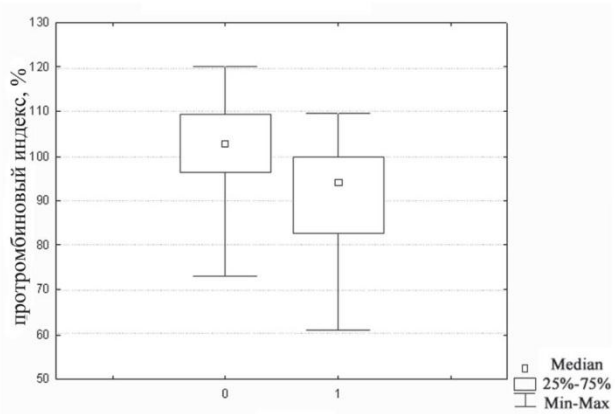


Рис. 2. Коробчатые графики значений протромбинового индекса в зависимости от наличия гипотиреоза из общего числа наблюдений (0 – группа без гипотиреоза; 1 – группа гипотиреоза)

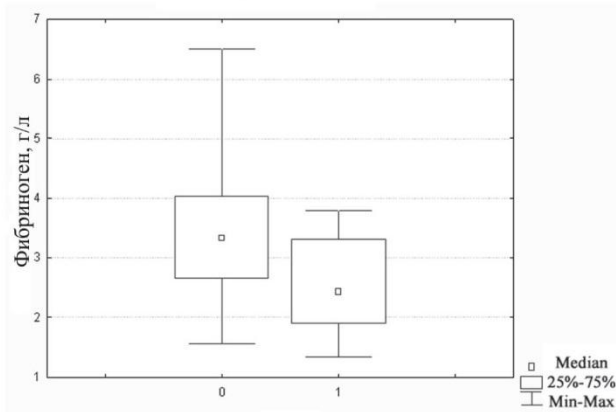


Рис. 3. Коробчатые графики значений фибриногена в зависимости от наличия гипотиреоза из (0 – группа без гипотиреоза; 1 – группа гипотиреоза общего числа наблюдений)

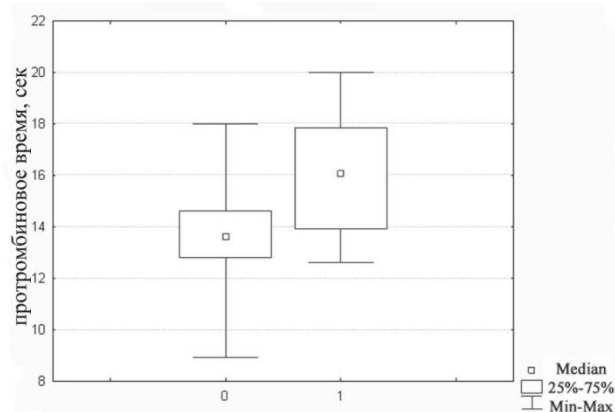


Рис. 4. Коробчатые графики значений протромбинового времени в зависимости от наличия гипотиреоза из общего числа наблюдений (0 – группа без гипотиреоза; 1 – группа гипотиреоза)

Достоверных различий по уровню тромбоцитов, времени сгустка, АЧТВ, РФМК, D-димеру между группами выявлено не было.

Это свидетельствует о том, что у больных с ИБС и начальной СН при совокупности действия радиационного фактора аутоиммунного процесса и снижения функциональной активности щитовидной железы не наблюдается склонности к гиперкоагуляции, а имеется тенденция к снижению свертываемости крови — страдает 3-я стадия плазменного гемостаза. У этой группы пациентов отмечается снижение уровня фибриногена.

Для более точного анализа влияния каждого из факторов (малых доз ИИ, аутоиммунного тиреоидита, наличия гипотиреоза) на показатели гемостаза при ИБС с начальной сердечной недостаточностью, был проведен дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела—Уоллиса и выделено 4 группы сравнения. Первую группу (группа I) составили пациенты, подвергавшиеся действию ИИ без сопутствующего АИТ; группа А — пациенты,

имеющие сопутствующий АИТ без воздействия ИИ; группа IА — пациенты с сопутствующим АИТ, подвергавшиеся действию радиационного фактора; группа IАН — пациенты, работающие в сфере действия ионизирующего излучения с сопутствующим АИТ и гипотиреозом. При сопоставлении показателей гемостаза между указанными группами установлено однонаправленное действие как радиационного фактора, так и аутоиммунного процесса в щитовидной железе на уровни МНО, протромбинового индекса, фибриногена и протромбинового времени (табл. 1). Их медианы всегда находились рядом и статистически не отличались.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ИИ в диапазоне доз, не превышающих лимит дозы профессионального облучения для персонала категории А согласно НРБУ-97 (Нормы радиационной безопасности Украины), не влияет на состояние гемостаза, так же, как и отдельно взятая сопутствующая патология щитовидной железы в виде АИТ с ее сохраненной функциональной активностью.

Таблиця 1.

Сравнительная характеристика показателей темограммы у больных с ишемической болезнью сердца и начальной сердечной недостаточностью в зависимости от радиационного фактора, аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза

Показатель	Статистические показатели							Верхний квартиль	Стандартное отклонение
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартное отклонение		
Группа I									
Протромбиновое время	14,0684	14,0000	8,9000	18,0000	13,1000	15,4000	2,08621		
MHO	0,9995	0,9700	0,8400	1,2100	0,9400	1,1000	0,10432		
Протромбиновый индекс	103,4471	103,0000	82,3000	120,0000	97,9000	112,9000	10,66326		
Время сгустка	0,0075	0,0067	0,0050	0,0139	0,0059	0,0093	0,00240		
Фибриноген	3,5037	3,4200	2,2200	6,4900	2,8800	4,0400	0,95865		
Тромбоциты	234,0000	227,0000	169,0000	352,0000	180,0000	282,0000	54,80977		
Возраст	63,3684	63,0000	49,0000	74,0000	59,0000	72,0000	7,78325		
Группа А									
Протромбиновое время	14,1467	14,3000	12,1000	17,0000	12,8000	14,7000	1,57247		
MHO	1,0053	1,0200	0,8600	1,1800	0,9100	1,1200	0,10204		
Протромбиновый индекс	101,5667	97,9000	84,3000	115,7000	95,9000	109,4000	8,77078		
Время сгустка	0,0078	0,0079	0,0045	0,0104	0,0052	0,0101	0,00242		
Фибриноген	3,6093	3,6600	2,4200	4,9500	2,9000	4,2100	0,76399		
Тромбоциты	229,8667	224,0000	185,0000	282,0000	200,0000	263,0000	30,94203		
Возраст	63,2000	61,0000	54,0000	75,0000	58,0000	66,0000	7,10332		
Группа IA									
Протромбиновое время	13,4267	12,9000	12,0000	16,0000	12,6000	14,0000	1,08065		
MHO	0,9747	0,9800	0,8400	1,1400	0,9100	1,0300	0,08831		
Протромбиновый индекс	101,3200	100,8000	73,0000	119,2000	93,3000	109,5000	12,05459		
Время сгустка	0,0081	0,0080	0,0052	0,0104	0,0059	0,0101	0,00209		
Фибриноген	3,2633	3,1100	1,5500	4,4400	2,5500	4,2100	0,97734		
Тромбоциты	236,0000	228,0000	155,0000	352,0000	203,0000	249,0000	54,26654		
Возраст	60,0000	62,0000	49,0000	68,0000	57,0000	64,0000	5,49025		
Группа IAH									
Протромбиновое время	16,0500	16,0500	12,6000	20,0000	13,9000	17,8500	2,26304		
MHO	1,0869	1,1100	0,9100	1,2700	1,0000	1,1550	0,11265		
Протромбиновый индекс	91,4625	94,0500	61,0000	109,5000	82,7000	100,0000	12,90983		
Время сгустка	0,0078	0,0072	0,0053	0,0104	0,0064	0,0104	0,00194		
Фибриноген	2,5569	2,4400	1,3300	3,8000	1,9100	3,3150	0,85019		
Тромбоциты	227,8125	221,0000	182,0000	315,0000	196,0000	247,0000	38,31313		
Возраст	60,0625	60,5000	55,0000	66,0000	57,0000	63,0000	3,47311		

Однако имеется их однонаправленное действие на систему гемостаза. Достоверные различия наблюдались только при сочетании воздействия ИИ, АИТ и гипотиреоидного функционального состояния щитовидной железы. Это указывает на вклад гипотиреоза в нарушение системы гемостаза, которое характеризуется отсутствием склонности к гиперкоагуляции у пациентов с ИБС и достоверно более высоким уровнем МНО, протромбинового времени и снижением протромбинового индекса и фибриногена.

Результаты нашего исследования не противостоят данным литературы о влиянии на организм человека ИИ в диапазоне малых доз до 0,5 Гр [2, 3] и свидетельствуют о промежуточном характере реакций между биостимулирующим и биодепрессивным со стороны гормональных функций, регулирующих процессы адаптации, метаболизма, сосудистый тонус, водно-электролитный баланс.

Процесс гемокоагуляции представляет собой один из важнейших механизмов общей адаптации организма. У больных ИБС именно адаптационно-компенсаторные резервы системы гемостаза являются ведущим фактором, предотвращающим развитие тромбоза.

В некоторых исследованиях [4] показано изменение системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции при однократном внешнем облучении. Так, на когорте ликвидаторов последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции с дозами внешнего облучения до 25 бэр при ИБС отмечали гиперкоагуляционные состояния, предрасполагающие к развитию тромботических осложнений.

Другими авторами показано, что у этой же категории пациентов более молодого возраста при дисциркуляторной энцефалопатии осложнения в виде инсультов встречаются реже, чем в общей популяции, и связывают это с выявленной тенденцией к гипокоагуляции [1].

Известна тесная связь патологии сердечно-сосудистой системы и функционального состояния щитовидной железы. Так, гипотиреоз, с одной стороны, увеличивает риск развития атеросклероза, ИБС и сердечной недостаточности, с другой стороны, риск развития фатальных осложнений — инфаркта миокарда не так велик. Возможно, это объясняется не только компенсаторным снижением потребности миокарда в кислороде, но и выявляемым в ряде исследований повышением антикоагуляционной активности крови [6, 7], что совпадает с результатами нашего исследования — отсутствием склонности к гиперкоагуляции у пациентов с гипотиреозом.

ВЫВОДЫ

Результаты опубликованных исследований по состоянию системы гемостаза при воздействии малых доз ИИ зачастую противоречивы. Исследования в группах лиц, подвергавшихся хроническому облучению в профессиональных условиях, особенно при сочетанной кардиотиреоидной патологии, отсутствуют, что диктует необходимость в перспективе дальнейшего изучения нарушений в системе гемостаза для совершенствования профилактики и лечения сочетанной кардиотиреоидной патологии у этой категории работающих.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Литвиненко Н. В. До питання патогенезу геморагічного синдрому у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС — хворих на цереброваскулярну патологію / Н. В. Литвиненко // Буковин. мед. вісн. — 2000. — № 4. — С. 56–60.
2. Лютых В. П. Клинические аспекты действия малых доз ионизирующего излучения на человека (общесоматические заболевания) / В. П. Лютых, А. П. Долгих // Мед. радиология и радиационная безопасность. — 1998. — № 2 (43). — С. 28–34.
3. Лютых В. П. Нестохастические эффекты длительного хронического облучения человека ионизирующим излучением в малых дозах / В. П. Лютых, А. П. Долгих // Мед. радиология и радиационная безопасность. — 1997. — № 3 (42). — С. 51–58.
4. Макар О. Р. Стан системи гемостазу у хворих на стенокардію із супутньою дисфункцією щитоподібної залози / О. Р. Макар // Практична медицина. — 2009. — № 4 (15). — С. 14–18.
5. Практическая коагулология / М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е. И. Синауридзе [и др.]; под ред. А. И. Воробьева. — М.: Практическая медицина, 2011. — 192 с.
6. Klein I. Thyroid Disease and the Heart / I. Klein, S. Danzi // Circulation. — 2007. — № 116. — P. 1725–1735.
7. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure Events: An Individual Participant Data Analysis From 6 Prospective Cohorts / B. Gencer, T.-H. Collet, V. Virgini [et al.] // Circulation. — 2012. — № 126. — P. 1040–1049.