

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА

Соколова А.Ю., Киселева Т.П.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
МЗ РФ, г. Екатеринбург

Дефицит тиреоидных гормонов оказывает различные эффекты на гемопоэз и периферические клетки крови [1]. При компенсации гипотиреоза гематологические параметры должны прийти в норму, если нет воздействия других этиологических факторов, способствующих развитию анемии. Однако, влияние супрессивной терапии левотироксином (СТЛ) на гематологические показатели исследовано недостаточно, а патогенез развития анемических состояний при субклиническом тиреотоксикозе остается не выясненным [2].

Цель исследования: Изучить изменения некоторых гематологических параметров при проведении СТЛ (ТТГ менее 0,4 мМЕ/л) и компенсированном гипотиреозе в течение двух лет наблюдения.

Материалы и методы: Проведено когортное проспективное (в течение двух лет) исследование на базе поликлиники МАУ «ГКБ №40», включающее 30 женщин, радикально излеченных по поводу дифференцированного рака щитовидной железы (ТТГ менее 0,4 мМЕ/л), 30 женщин с компенсированным гипотиреозом (ТТГ 0,4-4,0 мМЕ/л), в сравнении с группой контроля (30 женщин с нормальной функцией щитовидной железы).

Общий анализ крови определяли с помощью системы клеточного анализа UNICEL DXH 800 COULTER (производитель Beckman Coulter, США). Диагноз анемии устанавливался на основании сниженного уровня гемоглобина (менее 120 г/л), эритроцитов, гематокрита, MCH менее 23,8 пг (гипохромная анемия) и MCV менее 73 фл (микроцитарная анемия), повышения RDW. По степени тяжести анемия классифицировалась как легкая, при уровне гемоглобина от 90 до 119 г/л, показателей гемоглобина менее 90 г/л у обследованных лиц не зафиксировано, диагноз латентного дефицита железа подтверждался, если значения гемоглобина и MCV были в пределах нормы при низком уровне железа сыворотки, уровень ферритина исследовался по показаниям для дифференциальной диагностики микро- и макроцитарной анемий (только у некоторых пациентов), поэтому его значения не взяты в статистический расчет.

Статистическая обработка данных и графическое изображение результатов исследования проводились с использованием пакетов STATA (V. 13.0), SPSS for Windows v.12.0.

Результаты: При исследовании ОАК в динамике лейкопения наблюдалась у 6 женщин (20%) в первой группе (СТЛ), у одной женщины при компенсированном гипотиреозе (3,3%), у 3 женщин группы контроля (10%) ($p_{1,2}=0,108$; $p_{1,3}=0,470$; $p_{2,3}=0,605$). В группе СТЛ у всех женщин через 6-12 мес. наблюдалось повышение уровня лейкоцитов крови, с нормализацией у трех (3/6) пациенток, у женщины с компенсированным гипотиреозом нормализовались значения лейкоцитов, в группе контроля через 6 мес. нормализация показателей наблюдалась у двух из трёх женщин. Тенденции к лейкопении в течение двух лет в группах, получающих левотироксин, не наблюдалось.

Микроцитарные анемии, обусловленные дефицитом железа, при включении в исследование наблюдались в группе I (СТЛ) у 40% женщин (12/30), во II группе (компенсированный гипотиреоз) у 16,7% (5/30), в группе контроля в 23,3% случаев (7/30) ($p_{1,2}=0,086$; $p_{1,3}=0,270$; $p_{2,3}=0,747$). Во всех группах из железодефицитных состояний преобладал латентный дефицит железа (ЛДЖ), доля которого составила 0,58 (7/12) в группе СТЛ, 0,6 (3/5) при компенсированном гипотиреозе, 0,57 (4/7) в группе контроля. Анемия легкой степени тяжести выявилась у 5 женщин (5/7) на СТЛ (I группа), у 2 женщины с компенсированным гипотиреозом (2/5) и 3 женщины (3/7) группы контроля (рис.1).

Уровень ферритина определялся только при выявлении низких показателей гемоглобина для подтверждения ЖДА (и был менее 30 мкг/л у женщин с железодефицитными состояниями) и не брался в статистический анализ.

B12-дефицитная анемия выявлена у одной женщины с компенсированным гипотиреозом (3,3%). При включении в исследование и в дальнейшем в других группах мегалобластных анемий не наблюдалось (данные характеристики представлены в таблице 1).

Через 6 мес. в группе I (СТЛ) железодефицитные состояния выявлены ещё у двух пациенток в виде ЛДЖ. В других группах новых случаев в течение 6 мес. не наблюдалось. В целом железодефицитные состояния составили (с учетом предыдущих случаев) в группе экзогенного СКТ 46,7% (14/30), $p_{1-2}=0,026$, $p_{1-3}=0,104$, $p_{2-3}=0,747$ (табл. 1).

Распространенность анемий у женщин с гипотиреозом

Анемии	Динамическое наблюдение	I группа (СТЛ)	II группа (компенсированный гипотиреоз)	Группа контроля	p
Железодefицитные состояния (в целом)	исходно	40% (12/30)	16,7% (5/30)	23,3% (7/30)	$p_{1-2}=0,086$ $p_{1-3}=0,270$ $p_{2-3}=0,747$
	через 6 мес.	46,7%* (14/30)	16,7%* (5/30)	23,3% (7/30)	$p_{1-2}=0,026$ $p_{1-3}=0,104$ $p_{2-3}=0,747$
В12-дефицитные анемии	исходно	-	3,3% (1/30)	-	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=1,0$
	через 6 мес.	-	3,3% (1/30)	-	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=1,0$

Примечание: для статистического анализа использовался точный критерий Фишера; * - статистически значимые отличия между группами

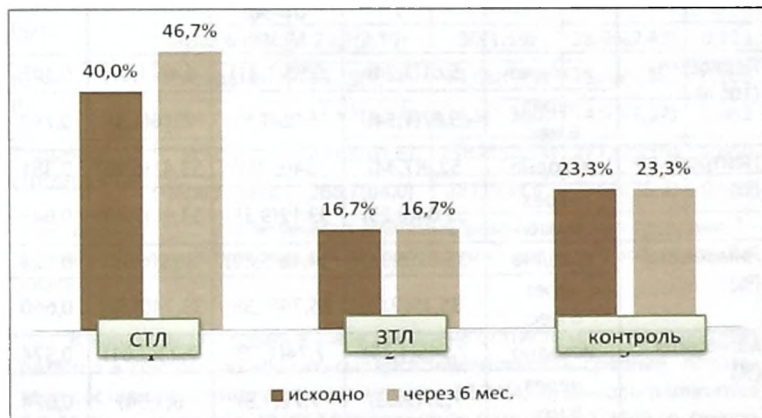


Рис. 1.

Распространенность ЖДС у женщин на СТЛ, ЗТЛ и в группе контроля исходно и через 6 мес.

Статистически достоверных различий средних показателей ОАК в трех группах не выявлено (табл. 2). Однако в группе СТЛ наблюдалась большая тенденция к преобладанию микроцитарных форм эритроцитов и анизоцитозу, эти показатели в сочетании с определением уровня сывороточного железа (таблица 2) и ферритина говорит о большей распространенности железодефицитных состояний при проведении СТЛ. ЖДА наблюдались как у женщин в менопаузе, так и в пременопаузе в группе СТЛ. При компенсированном гипотиреозе ЖДА наблюдалась у одной женщины в менопаузе (в анамнезе было маточное кровотечение более года до взятия в исследование) и одной женщины в пременопаузе. В группе контроля все 3 женщины с ЖДА были фертильного возраста.

Таблица 2

Показатели общего анализа крови в группах экзогенного СКТ, компенсированного гипотиреоза и контрольной группы изначально и через 6 месяцев

Показатели	Динамическое наблюдение	I группа СКТ (n=30) M(SD)	II группа, компенсированный гипотиреоз (n=30) M(SD)	Группа контроля (n=30) M(SD)	p'
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	исходно	5,61(1,74)	5,85(1,31)	6,46(1,67)	0,108
	через 6 мес.	5,87(1,54)	6,05(1,5)	6,16(1,3)	0,742
Нейтрофилы (%)	исходно	52,9(7,44)	54(6,36)	55,41(6,99)	0,381
	через 6 мес.	52,64(8,23)	53,12(9,35)	53,91(7,43)	0,843
Лимфоциты (%)	исходно	35,62(6,53)	34,46(5,89)	33,2(6,05)	0,324
	через 6 мес.	35,19(9,6)	35,79(8,58)	33,74(8,56)	0,660
Моноциты (%)	исходно	7,545(1,79)	7,74(1,78)	7,23(2,01)	0,574
	через 6 мес.	7,57(2,03)	7,72(1,8)	8(1,94)	0,674
Эозинофилы (%)	исходно	2,98(1,96)	2,76(1,68)	3,28(1,95)	0,556
	через 6 мес.	2,84(2,23)	2,45(1,25)	3,49(2,45)	0,140

Показатели	Динамическое наблюдение	I группа СКТ (n=30) M(SD)	II группа, компенсированный гипотиреоз (n=30) M(SD)	Группа контроля (n=30) M(SD)	p'
Базофилы (%)	исходно	0,89(0,31)	1(0,37)	0,93(0,36)	0,588
	через 6 мес.	0,91(0,33)	0,92(0,46)	0,85(0,47)	0,799
Эритроциты (10 ¹² /л)	исходно	4,58(0,37)	4,44(0,32)	4,53(0,41)	0,555
	через 6 мес.	4,57(0,33)	4,45(0,39)	4,5(0,37)	0,445
Гемоглобин (г/л)	исходно	132,6(11,01)	133,7(10,5)	132,3(13,6)	0,921
	через 6 мес.	132,7(10,17)	132,5(10,34)	129,7(13,7)	0,528
Гематокрит (%)	исходно	38,43(2,79)	38,98(2,46)	37,56(4,42)	0,258
	через 6 мес.	39,16(2,66)	39,35(2,87)	38,62(3,83)	0,652
MCV (мкм ³)	исходно	84,93(5,78)*	88,4(3,52)*	85,96(2,68)	p ₁₋₂ =0,007
	через 6 мес.	85,72(4,82) ⁰	88,85(3,82) ⁰	85,99(5,56)	p ₁₋₂ =0,024
MCH (пг)	исходно	29,05(2,28)	29,98(1,36)	29,27(1,69)	0,123
	через 6 мес.	29,1(2,19)	30(1,59)	28,96(2,43)	0,123
RDW (%)	исходно	15,39(1,41)	14,68(0,89)	15,08(1,46)	0,108
	через 6 мес.	15,67(1,37)	14,9(1,380)	14,92(1,37)	0,062
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	исходно	261,5(61,8)	258,8(50,54)	271,8(60,6)	0,660
	через 6 мес.	268,7(64,0)	261,7(54,4)	276,8(75,2)	0,669

Примечание: *; ⁰ - статистически значимые различия между группами, ' - вероятность при использовании дисперсионного анализа с поправкой Даниелета

В начале исследования была выявлена статистически достоверная разница в группах по уровню сывороточного железа, средние показатели составили соответственно в I группе 12,24(4,46) мкмоль/л (min-max 2,8-21,0), во II группе 13,79(3,87) мкмоль/л (min-max 7,7-23,9), в группе контроля 15,35(15,24) мкмоль/л (min-max 3,6-31,2), p=0,019 (дисперсионный анализ) (таблица 3).

**Уровни сывороточного железа в трех группах
при динамическом наблюдении**

Показатели	I группа (СТЛ) n=30		II группа (компенсированный гипотиреоз) n=30		Группа контроля n=30		p'
	M(SD)	95% ДИ	M(SD)	95% ДИ	M(SD)	95% ДИ	
Сывороточное железо (мкмоль/л) исходно	12.24* (4,46)	10.6-13.9	13.79 (3,87)	12,3-15,2	15.33* (6.41)	12,93-17,72	0.019* p _{1,2} =0,156 p _{1,3} =0,034* p _{2,3} =0,265
Сывороточное железо (мкмоль/л) через 1 год	11.5 (4,78)	9,8-13,4	13.03 (2,87)	12,0-14,1	13.16 (4.23)	4,2-23,4	0.133 p ₁₋₂ =0,138 p ₁₋₃ =0,160 p ₂₋₃ =0,890
Сывороточное железо (мкмоль/л) через 2 года	12.52 (3,59)	11,2-13,9	12.67 (3.57)	11,3-14,0	13.41 (3.46)	12,12-14,7	0.332 p _{1,2} =0,872 p _{1,3} =0,332 p _{2,3} =0,418

Примечание: * - статистически достоверные отличия, M(SD) – среднее значение (стандартное отклонение); ' - вероятность при использовании дисперсионного анализа с поправкой Даниета

Всем пациенткам с выявленными железодефицитными состояниями назначались препараты трехвалентного железа на 3 мес. Отмечалась положительная динамика на фоне лечения, однако через год в группе СТЛ наблюдалось незначительное снижение средних показателей

лей сывороточного железа соответственно с 12,24(4,46) до 11,5(4,78) мкмоль/л, но без статистической достоверности (парный критерий Стьюдента $t=0,736$, $p=0,468$).

В таблице 4 показана динамика уровней гемоглобина и количественных показателей эритроцитов в течение двух лет. По уровню гемоглобина группы достоверно не отличались. В тоже время через два года наблюдения по уровню эритроцитов выявлены наибольшие значения в группе СТЛ: $4,66(0,48) \times 10^{12}/л$, в сравнении с группами компенсированного гипотиреоза – $4,41(0,27) \times 10^{12}/л$ и контроля $4,45(0,26) \times 10^{12}$ ($p=0,027$, $p_{1-2}=016$, $p_{1-3}=039$), рис. 2.

Таблица 4

Сравнительная характеристика средних значений уровня эритроцитов крови и гемоглобина в трёх группах в процессе наблюдения в течение двух лет

Показатели	Динамика	I группа (СТЛ) (n=30)			II группа (компенсированный гипотиреоз) (n=30)			Группа контроля (n=30)			p
		M (SD)	95% ДИ	Min-max	M (SD)	95% ДИ	min-max	M (SD)	95% ДИ	min-max	
Эритроциты ($10^{12}/л$)	Исходно	4,58 (0,37)	4,4-4,72	3,95-5,5	4,44 (0,32)	4,32-4,57	3,73-5,44	4,53 (0,41)	4,37-4,68	3,69-5,3	0,555
	Через 1 год	4,59 (0,33)	4,46-4,71	3,88-5,33	4,45 (0,28)	4,35-4,56	3,97-5,05	4,55 (0,34)	4,42-4,68	3,85-5,3	0,660
	Через 2 года	4,66* (0,48)	4,48-4,84	3,91-5,8	4,41* (0,27)	4,31-4,51	3,97-5,07	4,45' (0,26)	4,36-4,55	4,03-5,28	0,027 $p_{1-2}=016$ $p_{1-3}=039$
Гемоглобин (г/л)	Исходно	132,6 (11,0)	128,4-136,7	107-156	133,7 (10,5)	129,8-137,6	111-165	132,3 (13,6)	127,2-137,3	106-158	0,921
	Через 1 год	130,4 (11,9)	125,9-134,9	102-154	130,9 (9,2)	127,5-134,4	113-150	130,7 (11,3)	126,5-134,9	102-155	0,911
	Через 2 года	133,5 (10,3)	129,6-137,3	110-148	132,2 (9,8)	128,6-135,8	109-150	131,6 (10,1)	127,8-135,3	111-152	0,464

Примечание: для статистической обработки использовался метод дисперсионного анализа, * - достоверные отличия между I и II группами, ' - статистически достоверные отличия между I и III группами

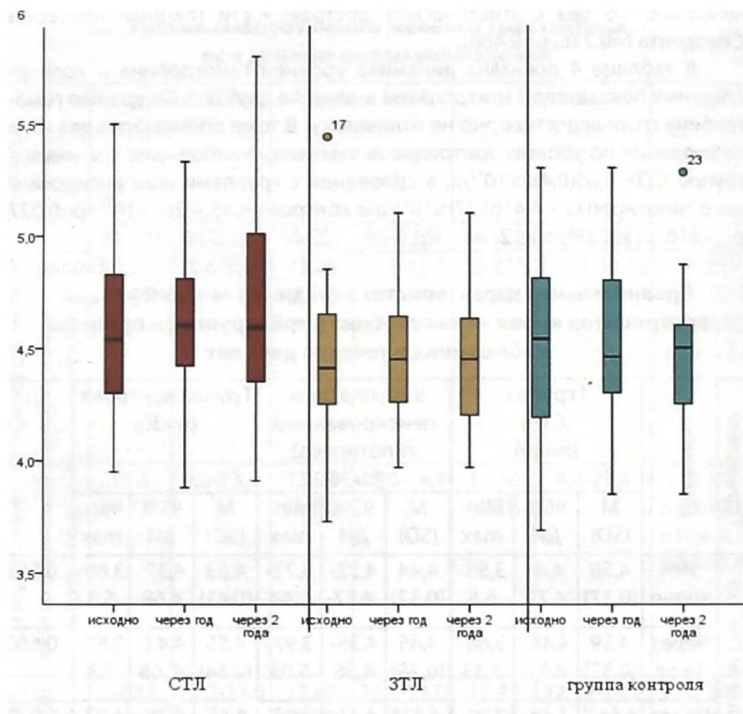


Рис. 2.

Уровни эритроцитов крови в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля в течение двух лет.
Примечание: поперечной чертой в «ящиках» обозначены средние значения, «усы»- min-max, границы «ящика» 95% ДИ.

При этом коэффициент вариации (КВ) количества эритроцитов в конце исследования в группе женщин на СТЛ был выше: 10,3% (min-max $3,91-5,8 \times 10^{12}/л$), в сравнении с группой компенсированного гипотиреоза – 6,1% (min-max $3,97-5,07 \times 10^{12}/л$) и группой контроля – 5,8% (min-max $4,03-5,28 \times 10^{12}/л$).

При анализе динамики MCV эритроцитов, следует отметить различие между группами в начале исследования, с преобладанием микроцитемии эритроцитов в группе СТЛ – $84,93(5,78)$ мкм³, и большего корпускулярного объема эритроцитов у женщин с компенсированным ги-

потиреозом – 88,4(3,52) мкм³, по сравнению этого показателя у женщин группы контроля 85,96(2,68) мкм³, $p_{1,2}=0,007$, $p_{1,3}=0,207$, $p_{2,3}=0,004$. При чем через год наблюдения показатели достоверно отличались только между группой СКТ и компенсированного гипотиреоза: соответственно 85,1(6,6) мкм³ и 88,6(4,6) мкм³, $p=0,020$. Возможно за счет преобладания эритроцитарной макроцитемии при компенсированном гипотиреозе при проведении ЗТЛ, как проявления латентной формы мегалобластной анемии при тканевом дефиците тиреоидных гормонов. Через два года на фоне лечения анемий различий между группами не обнаружено: показатели в первой группе 85,7(5,7) мкм³, во второй 88,3(5,1) мкм³ и 87,2(4,97) мкм³ в группе контроля, соответственно $p_{1,2}=0,068$, $p_{1,3}=0,282$, $p_{2,3}=0,401$, данные представлены в таблице 5 и рис. 4.

Таблица 5

Динамика средних значений корпускулярного объема эритроцитов (MCV) при СТЛ, компенсированном гипотиреозе и в группе контроля

Динамика MCV (мкм ³)	I группа (СТЛ) (n=30)	II группа (компенсированный гипотиреоз) (n=30)	Группа контроля (n=30)	p
	M(SD)	M(SD)	M(SD)	
Исходно	84,93(5,78)*'	88,4(3,52)*	85,96(2,68)'	$p_{1,2}=0,007$ $p_{1,3}=0,207$ $p_{2,3}=0,004$
Через 1 год	85,1(6,6)*	88,6(4,6)*	86,7(4,9)	$p_{1,2}=0,020$ $p_{1,3}=0,291$ $p_{2,3}=0,127$
Через 2 года	85,7(5,7)	88,3(5,1)	87,2(4,97)	$p_{1,2}=0,068$ $p_{1,3}=0,282$ $p_{2,3}=0,401$

Примечание: M(SD) – среднее значение (стандартное отклонение); * - статистически достоверные различия между I и II группами, ' - статистически достоверные различия между II и III группами.

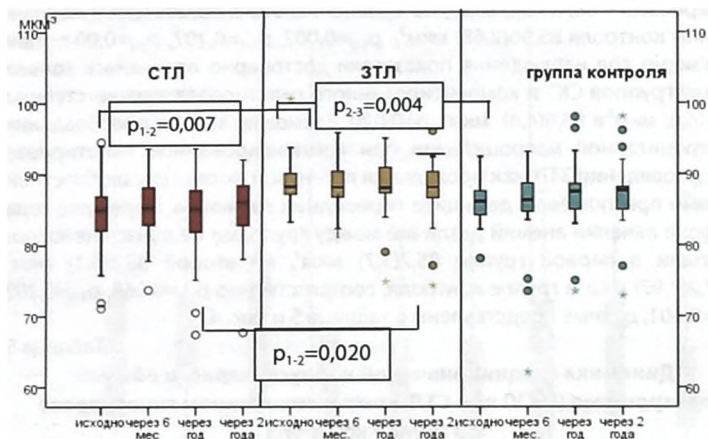


Рис. 4.

Показатели среднего корпускулярного объема эритроцитов в течение двух лет в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля. Примечание: поперечной чертой в «ящиках» обозначены средние значения, «усы»- min-max, границы «ящика» 95% ДИ.

Выводы: Субклинический тиреотоксикоз при проведении СТЛ может быть усугубляющим этиологическим фактором развития железодефицитных состояний, поэтому у женщин при проведении СТЛ необходим контроль ОАК каждые 6 мес., а при выявлении признаков гипохромной анемии необходимо определять уровни ферритина и железа сыворотки крови. Для пациентов с компенсированным гипотиреозом достаточно исследовать ОАК 1 раз в год, при отсутствии характерной для анемии симптоматики.

Литературные источники:

1. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. Т.7. №4, с.27-31.
2. Portella R.B., Silva J.L., Wagman M.B. et al. Exercise performance in young and middle-aged female patients with subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*, 2006; 16: 731–735.