

ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО И КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

[И. П. Краснопевцева, И. А. Бондарь, И. В. Пикалов](#)

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск)

В статье представлены результаты исследования состояния системы гемостаза у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа в зависимости от быстроты развития диабетической нефропатии (ДН). Обследованы пациенты СД 1 типа с длительностью заболевания до 5 лет и признаками ДН и больные с длительностью течения СД более 10 лет, но без ДН. У больных СД 1 типа независимо от быстроты развития ДН выявлены значительные нарушения сосудисто-тромбоцитарного и факторов коагуляционного гемостаза. Обнаружена взаимосвязь 4-го пластинчатого фактора, β -тромбоглобулина и Д-димера с уровнем HbA_{1c} у больных СД 1 типа с быстрым прогрессированием ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, коагуляционный гемостаз.

Бондарь Ирина Аркадьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 315-99-21, e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Краснопевцева Ирина Петровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 315-98-82, e-mail: k.i.p@ngs.ru

Пикалов Илья Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 346-03-34

Введение. Особенности клинического течения сахарного диабета (СД) и прогноз для жизни больного определяются развитием микро- и макроангиопатий — поздними сосудистыми осложнениями СД. Частота ангиопатий при СД достигает 80–100 % случаев. Причинами развития и прогрессирования сосудистых осложнений являются

гипергликемия, гиперлипидемия, а также иммунологические, гормональные и генетические нарушения [5, 7]. В последние годы особое значение в патогенезе сосудистых поражений при СД придается изменениям в системе гемостаза [1–6]. При СД выявлены изменения всех трех составляющих компонентов системы гемостаза: функции и структуры тромбоцитов, факторов коагуляции и целостности сосудистой стенки [8, 9]. При СД развивается протромботическое состояние системы гемостаза, причинами которого является как хроническая гипергликемия, оксидативный стресс, так и другие факторы (генетические нарушения, дефицит витаминов, изменения клеточных мембран и др.). Вероятно, что хроническая гипергликемия, наблюдающаяся при СД, приводит к эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь нарушает выработку фактора Виллебранда (ФВ), простациклина, активатора плазминогена, тромбоглобулина. В некоторых работах показано, что функция тромбоцитов при СД 1 типа характеризуется повышением спонтанной агрегации, а также повышением агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, коллагеном, арахидоновой кислотой, адреналином или АДФ [2, 4, 9]. Изменения свойств тромбоцитов ухудшает гемодинамику и может приводить к развитию микроангиопатий, в частности к нефропатии и нефросклерозу. Несмотря на многочисленные исследования, остается малоизученным степень влияния изменений гемостаза на развитие сосудистых осложнений СД, в том числе диабетической нефропатии (ДН). Неизвестными остаются вопросы эффективности лекарственной коррекции системы гемостаза для профилактики и лечения ДН на разных стадиях [10].

Цель исследования: оценить состояние системы гемостаза у больных СД 1 типа и ее особенности при быстром прогрессировании ДН и у больных с длительным течением СД без развития ДН.

Материалы и методы исследования. Обследовано 64 больных СД 1 типа в возрасте от 16 до 54 лет, которые были разделены на две группы. Первую группу составляли больные СД 1 типа (40 пациентов) с длительностью заболевания до 5 лет и быстрым прогрессированием ДН в первые годы заболевания (протеинурия или альбуминурия более 30 мг/сут). Вторая группа обследуемых (24 человека) была представлена пациентами с длительностью течения СД более 10 лет, но без ДН: альбуминурия до 30 мг/сут. Все пациенты проходили лечение в эндокринологическом отделении ОГУЗ ГНОКБ (главный врач Комаровский Е. А.). Исследуемые группы не различались по полу, возрасту, массе тела. Пациентам обеих групп проводилось исследование основных биохимических показателей, таких как уровень холестерина, триглицеридов, креатинина, мочевины, общего белка, фибриногена и других, также оценивался среднесуточный уровень гликемии крови, HbA_{1c}. При оценке результатов данных исследований достоверных отличий в обеих группах не найдено. Все пациенты находились в состоянии декомпенсации углеводного, липидного обменов. Контрольную группу составили 322 человека, они были представлены практически здоровыми людьми — донорами отделения переливания крови ОГУЗ НГОКБ.

Всем пациентам проводилось исследование следующих показателей гемостаза: количественное определение ФВ ELISA-методом; определение β -тромбоглобулина (β ТГ) ELISA-методом; 4-го пластинчатого фактора (4-ПФ) ELISA-методом; Д-димера ELISA-методом; индуцированной АДФ-агрегации тромбоцитов проводилось на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов LA-220, количественное определение в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов на основе ортофенантролинового теста (ОФТ).

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке на компьютере с применением пакетов прикладных программ «Биостат» и «Statistica 6.0». Все данные

приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения ($M \pm \delta$). Статистический анализ проводился с помощью t-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением. Для сравнения относительных показателей использовали точный критерий Фишера, Спирмена и χ^2 . Достоверность коэффициентов различий принимали при значении $p < 0,05$. Проводили многофакторный, пошаговый регрессионный анализ.

Результаты и их обсуждение. При исследовании показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных СД 1 типа отмечалось достоверное повышение ФВ до $124,4 \pm 22,1 \%$, в контрольной группе — $102,1 \pm 9,4 \%$, $p < 0,001$. При этом повышение ФВ выявлено как у пациентов 1-й группы (с быстрым развитием ДН) — $123,5 \pm 21,9 \%$, так и у пациентов 2-й группы (длительный СД без ДН) — $125,7 \pm 22,2 \%$, однако достоверного отличия в данных группах не выявлено (табл. 1). Отмечена взаимосвязь уровня ФВ и степени компенсации СД: происходило увеличение данного показателя при нарастании гликемии. Так, при гликемии до 10 ммоль/л уровень ФВ составил $123,3 \pm 22,7 \%$, при повышении показателей глюкозы крови от 10 до 15 ммоль/л ФВ увеличился до $127,2 \%$, а при уровне сахара крови более 15 ммоль/л возрос до $155,0 \%$. Выявлена достоверная корреляция ФВ с гликемией натощак у больных с быстрым прогрессированием ДН ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных СД типа 1

Показатель	Контроль $M \pm \delta$ (1)	1 группа (СД с ДН) $M \pm \delta$ (2)	2 группа (СД без ДН) $M \pm \delta$ (3)	P 1–2	P 1–3	P 2–3
ФВ, %	$102,1 \pm 9,4$	$123,5 \pm 21,9$	$125,7 \pm 22,2$	$< 0,001$	$< 0,001$	Нд
В-ТГ, нг/мл	$38,1 \pm 2,1$	$57,3 \pm 19,2$	$58,5 \pm 21,7$	$< 0,001$	$< 0,001$	Нд
4й ПФ, Ед/мл	$5,2 \pm 0,6$	$7,9 \pm 1,9$	$8,4 \pm 2,8$	$< 0,001$	$< 0,001$	Нд
АДФ — агрегации, сек	$8,1 \pm 1,0$	$8,6 \pm 1,8$	$8,1 \pm 1,8$	Нд	Нд	Нд

Важная роль в образовании тромбоцитарной пробки в процессе свертывания крови принадлежит так называемым тромбоцитарным факторам. Из тромбоцитов, подвергшихся адгезии и агрегации, усиленно секретируются гранулы и содержащиеся в них биологически активные продукты [2, 5, 9]. В данном исследовании определялись следующие маркеры активации тромбоцитарного гемостаза: концентрация в плазме крови компонентов α -гранул тромбоцитов — антигепаринового фактора (фактора 4) (4-ПФ) и β -тромбоглобулина (β -ТГ). При исследовании 4-ПФ отмечено увеличение его уровня до $7,9 \pm 1,9$ Ед/мл в 1-й группе пациентов СД и $8,4 \pm 2,8$ Ед/мл во 2-й группе, при контроле $5,2$ Ед/мл. Отмечалась достоверная корреляция данного показателя с уровнем гликемии натощак у больных с быстрым развитием ДН ($p < 0,05$). Выявлено значительное повышение β -ТГ до $57,3 \pm 19,1$ нг/мл у пациентов с быстрым прогрессированием ДН, $58,5 \pm 21,7$ нг/мл у пациентов с медленным прогрессированием ДН, при контроле $38,1$ нг/мл (табл.1). У больных с быстрым прогрессированием ДН получена достоверная корреляция уровня β -ТГ и уровня гликемии натощак ($p < 0,05$), а также уровня гликемии после еды ($p < 0,05$). Таким образом, независимо от быстроты формирования ДН β -ТГ и 4-ПФ повышались у больных СД 1 типа и зависели от показателей компенсации углеводного обмена. Выявлена зависимость этих факторов от уровня HbA1c у больных 1-й группы.

Установлено, что у больных СД 1 типа АДФ-индуцированная агрегация ускорена в среднем на 15 % в сравнении с показателями у здоровых людей [2, 9]. В данном исследовании показатели АДФ-агрегации у пациентов с СД 1 типа оказались в пределах нормы: в 1-й группе $8,6 \pm 1,8$ с, во 2-й группе $8,1 \pm 1,8$ с, при контроле $8,1 \pm 1,0$ с. На АДФ-агрегацию оказывали влияние резкие колебания уровня гликемии ($7,6 \pm 1,3$ с).

Известно, что при СД 1 типа часто наблюдается гиперкоагуляция. К методам распознавания тромбинемии относится выявление в повышенном количестве фибрин-мономеров (ФМ) и их олигомеров, обозначаемых как растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). Наиболее информативен и стандартизован количественный метод определения ФМ и РФМК с помощью ортофенантролинового реагента. У больных с тромбозами и ДВС-синдромом ОФТ повышается в 2,5–10 раз [6]. В данном исследовании у больных СД 1 типа при отсутствии тромбозов был значительно повышен ОФТ: $10,4 \pm 7,3 \times 10^{-2}$, при контроле $3,5 \pm 0,2 \times 10^{-2}$, $p < 0,001$, что подтверждает нарушение коагуляционного гемостаза при данной патологии. При проведении сравнительного анализа данного показателя в зависимости от скорости развития ДН достоверных отличий в исследуемых группах не выявлено (табл. 2). Отмечалось достоверное увеличение показателя ОФТ у больных СД 1 типа при значительной гипергликемии: так при гликемии до 10 ммоль/л ОФТ составил $9,9 \pm 6,1 \times 10^{-2}$, при гликемии 10–15 ммоль/л — $8,1 \pm 7,2 \times 10^{-2}$, при уровне гликемии более 15 ммоль/л отмечалось резкое увеличение данного показателя до $17,0 \pm 9,9 \times 10^{-2}$, при резких колебаниях гликемии до $16,4 \pm 7,8 \times 10^{-2}$ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели коагуляционного гемостаза у больных СД типа 1

Показатель	Контроль $M \pm \delta$ (1)	1 группа $M \pm \delta$ (2)	2 группа $M \pm \delta$ (3)	P1—2	P1—3	P2—3
Д-димер, нг/мл	$256,3 \pm 31,4$	$416,3 \pm 174,4$	$420,0 \pm 181,4$	$< 0,001$	$< 0,001$	Нд
ОФТ	$3,5 \pm 0,2 \times 10^{-2}$	$9,9 \pm 6,8 \times 10^{-2}$	$11,5 \pm 8,5 \times 10^{-2}$	$< 0,001$	$< 0,001$	Нд

К наиболее информативным и доступным методам глобальной оценки активации свертывания крови и фибринолиза относится определение ранних продуктов деградации фибрина (ПДФ) и РФМК в сыворотке крови с помощью теста склеивания стафилококков и конечного продукта свертывания крови и фибринолиза — димера фрагментов Д. Иммуноферментное определение в плазме или в сыворотке крови Д-димера в настоящее время признается одним из лучших скрининг-тестов, определяющих внутрисосудистое свертывание крови [6]. В данном исследовании уровень Д-димера у больных СД составил $417,8 \pm 175,6$, в контрольной группе $256,3 \pm 31,4$ ($p < 0,001$). Различий по данному показателю в 1-й и 2-й группах больных СД не выявлено (табл. 2). Данные результаты подтверждают повышение внутрисосудистого свертывания крови у больных СД независимо от длительности заболевания и скорости развития ДН. Как и другие показатели гемостаза, уровень Д-димера находится в корреляционной взаимосвязи со степенью компенсации СД: при гликемии до 10 ммоль/л — $415,6 \pm 167,4$ нг/мл, 10–15 ммоль/л — $443,9 \pm 201,1$ нг/мл, более 15 ммоль/л — $495,0$ нг/мл.

Выводы

1. У больных СД 1 типа независимо от быстроты развития ДН выявлены нарушения всех звеньев гемостаза: сосудистого, тромбоцитарного, коагуляционного.

2. Лекарственная коррекция нарушений гемостаза необходима всем больным СД 1 типа, независимо от быстроты прогрессирования сосудистых осложнений.
3. Обнаружена взаимосвязь показателей тромбоцитарного гемостаза (4-ПФ, β -ТГ) и коагуляционного гемостаза (Д-димер) с уровнем HbA_{1c} у больных СД 1 типа с быстрым прогрессированием ДН.

Список литературы

1. Влияние возраста и пола на показатели коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных сахарного диабета 2 типа / Е. И. Кондратьева, Г. А. Суханова, Л. С. Литвинова [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2011. — № 8. — С. 41–43.
2. Агрегационная активность форменных элементов крови у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / Б. И. Кузник, Ю. А. Витковский, М. Ю. Захарова [и др.] // Сахарный диабет. — 2012. — № 2. — С. 49–53.
3. Нелаева Ю. В. Гемостатические изменения у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией. Возможности коррекции альфа-липоевой кислотой / Ю. В. Нелаева. — Тюмень, 2003.
4. Петина М. М. Особенности гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца / М. М. Петина, Г. Н. Гороховская, А. И. Мартынов // Мед. наука и образование Урала. — 2010. — Т. 11, № 1. — С. 30–36.
5. Северина А. С. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом / А. С. Северина, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. — 2004. — № 1.
6. Роль коагуляции и воспаления в развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю. В. Хасанова, А. А. Нелаева, А. Б. Галкина, И. В. Медведева // Сахарный диабет. — 2012. — № 1. — С. 31–34.
7. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: возможности ранней диагностики, профилактики и лечения / М. В. Шестакова // Врач. — 2009. № 7. — С. 6.
8. Plasma Prekallikrein. A Risk Marker for Hypertension and Nephropathy in Type 1 Diabetes / Ayad A. Jaffa, Ramon Durazo-Arvizu, Deyi Zheng [et al.]. — 2003.
9. Platelets and Antiplatelet Therapy in Patients with Diabetes Mellitus / Heidar Arjomand, Bassam Roukoz, K. Satish [et al.]. — 2003.
10. Effect of α -lipoic on platelet reactivity in type 1 diabetic patients / R. Mollo, F. Zaccardi, G. Scalone [et al.] // Diabetes Care. — 2012. — Feb. — Vol. 35 (2). — P. 196–197.

FEATURES OF VASCULAR PLATELET AND COAGULATIVE HEMOSTASIS AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF 1 TYPE

I. P. Krasnopevtseva, I. A. Bondar, I. V. Pikalov

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (c. Novosibirsk)

The results of research of a state of hemostasis system at patients with diabetes mellitus (DM) of 1 type depending on the speed of development of diabetic nephropathy (DN) are presented in the article. Patients with DM of 1 type with disease duration to 5 years and signs of DN and patients with duration of a course of SD more than 10 years, but without DN are surveyed. Regardless of speed of DN development the appreciable disturbances at vascular platelet and factors of coagulative hemostasis are revealed at patients with DM of 1 type. The interrelation of the 4th lamellar factor, β -tromboglobulin and D-dimer with HbA1c level is revealed at patients with DM of 1 type with fast advance of DN.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, vascular platelet hemostasis, coagulative hemostasis.

About authors:

Bondar Irina Arkadyevna — doctor of medical sciences, professor, head of endocrinology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: (383) 346-05-76, e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Krasnopevtseva Irina Petrovna — candidate of medical sciences, assistant of endocrinology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 315-98-82, e-mail: k.i.p@ngs.ru

Pikalov Ilya Viktorovich — doctor of medical sciences, professor, head of clinical laboratory diagnostics chair of medical preventive faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 346-03-34

List of the Literature:

1. Influence of age and gender on indicators coagulative and vascular platelet hemostasis at patients with diabetes mellitus 2 type / E. I. Kondratyeva, G. A. Sukhanova, L. S. Litvinova [etc.] // Clin. lab. diagnostics. — 2011 . — № 8. — P. 41-43.
2. Aggregation activity of formulated elements of blood at patients with diabetes mellitus 1 and 2 type / B. I. Kuznik, Y. A. Vitkovsky, M. Y. Zakharova [etc.] // Diabetes mellitus. — 2012 . — № 2. — P. 49-53.
3. Nelayeva Yu. V. Haemostatic changes at patients with diabetes mellitus of 1 type with diabetic nephropathy. Possibilities of correction by alpha Acidum lipoicum / Y. V. Nelayeva. — Tyumen, 2003.

4. Petina M. M. Features of hemostasis at patients with diabetes mellitus of 2 type combined with coronary heart disease / M. M. Petin, G. N. Gorokhovskaya, A. I. Martynov // Medical science and education of Ural. — 2010 . — V. 11, № 1. — P. 30-36.
5. Severina A. S. Disturbance of system of hemostasis at patients with diabetes mellitus / A. S. Severina, M. V. Shestakov // Diabetes mellitus. — 2004 . — № 1.
6. Coagulation and inflammation role in development of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus of 2 type / Y. V. Chasanova, A. A. Nelayeva, A. B. Galkina, I. V. Medvedeva // Diabetes mellitus. — 2012. — № 1. — P. 31-34.
7. Shestakova M. V. Diabetic nephropathy: possibilities of early diagnostics, prophylaxis and treatment / M. V. Shestakova // Doctor. — 2009. — № 7. — P. 6.
8. Plasma Prekallikrein. A Risk Marker for Hypertension and Nephropathy in Type 1 Diabetes / Ayad A. Jaffa, Ramon Durazo-Arvizu, Deyi Zheng [et al.]. — 2003.
9. Platelets and Antiplatelet Therapy in Patients with Diabetes Mellitus / Heidar Arjomand, Bassam Roukoz, K. Satish [et al.]. — 2003.
10. Effect of α -lipoic on platelet reactivity in type 1 diabetic patients / R. Mollo, F. Zaccardi, G. Scalone [et al.] // Diabetes Care. — 2012. — Feb. — Vol. 35 (2). — P. 196-197.