

Таким образом, наиболее частой причиной тяжелого обострения астмы, требующей экстренной госпитализации, является отсутствие адекватной плановой противоастматической терапии. Это приводит к значительным медицинским расходам на неотложную помощь пациентам с астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановская Т. В. Лечение обострения бронхиальной астмы. – Минск, 2003. – С. 22.
2. Верткин А. Л. Лечение обострения бронхиальной астмы на догоспитальном этапе / А. Л. Верткин, И. С. Элькис, Е. В. Кривцова // Лечащий врач. – М., 2000. – № 7.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA-2010) / Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2010.
4. Закон Краснодарского края от 29 декабря 2009 г. № 1878-КЗ «О Территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в Краснодарском крае на 2010 год» // Информ. бюл. Законодательного собрания Краснодарского края. – 2009. – № 16. – С. 27.

5. О состоянии здоровья населения Краснодарского края в 2009 году. Государственный доклад / Под. ред. Е. Н. Редько, Н. В. Босак, М. А. Вартазарян, С. Н. Стриханова. – Краснодар: ГУЗ МИАЦ, 2010. – С. 86.

6. Павлищук С. А. Сопоставление аритмогенных эффектов различных симпатогонистов у пациентов с впервые возникшей астмой / С. А. Павлищук, О. Р. Сивохин, Г. А. Темир-булат // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – СПб, 1999. – № 1. – С. 51–53.

7. Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты комбинированной терапии бронхиальной астмы // Фармакоэкономика. – 2010. – № 1. – С. 47.

8. Цветкова О. А. Ингаляционная терапия бронхообструктивного синдрома // Трудный пациент. – 2011. – № 2–3.

9. Чучалин А. Г. Актуальные вопросы пульмонологии // РМЖ. – 2004. – Т. 12. № 2.

10. Черняк Б. А. Агонисты beta2-адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности / Б. А. Черняк, И. И. Воржева // Consilium Medicum. — 2006. – Т. 8. № 10.

Поступила 15.07.2011

Г. Г. ПЕТРИК¹, С. А. ПАВЛИЩУК¹, С. В. БУТАЕВА²

ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА И ГЕМОСТАЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го И 2-го ТИПОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

¹Кафедра терапии № 1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: spirogr@bk.ru;

²эндокринологическое отделение краевой клинической больницы № 1, Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Риск сосудистых поражений в зависимости от компенсации углеводного обмена у пациентов с продолжительностью сахарного диабета не более года анализировали по параметрам метаболизма и гемостаза у 57 пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа в возрасте 26,0 (21,0; 32,0) года и у 69 пациентов с СД 2-го типа в возрасте 53,0 (48,0; 57,0) года.

Выявлено: параметры гемостаза у пациентов с СД 1-го и 2-го типов с длительностью заболевания до года зависят от состояния углеводного обмена. Стадия компенсации характеризуется увеличением СОТ и ААКП при сохранности дезагрегации и второй фазы агрегации кровяных пластинок, нарушение компенсации дополняется снижением способности к дезагрегации, появлением реакций выброса и активацией внутреннего пути коагуляции. Характер дисметаболизма определяется патогенезом и степенью компенсации. Общим для СД 1-го и 2-го типов является повышение концентрации холестерина и, в случае декомпенсации, альфа2-глобулинов. Различия состоят в увеличении концентрации ХС-ЛПВП при СД 1-го и наличии триглицеридемии при СД 2-го типа у пациентов при отсутствии компенсации заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, состояние компенсации, белковый, липидный обмен, тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз.

G. G. PETRIK¹, S. A. PAVLISHCHUK¹, S. V. BUTAEVA²

PARAMETERS OF METABOLISM AND HEMOSTASIS IN DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND 2 DEPENDING ON THE COMPENSATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM

¹The therapy department № 1 of postgraduate faculty Kuban state university of medicine, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4. E-mail: spirogr@bk.ru;

²endocrinology department within territorial clinical hospital № 1 S. V. Ochapovsky, Russia, 350086, Krasnodar, street on 1 st May, 167

The risk of vascular lesions depending on the compensation of carbohydrate metabolism, in patients with the duration with the duration of diabetes up to a year, was analyzed by the parameters of metabolism and hemostasis in 57 patients with diabetes type 1 at the age of 26,0 (21,0, 32,0) years and in 69 patients with diabetes type 2 at the age of 53,0 (48,0, 57,0) years.

Identified: the parameters of hemostasis in patients with diabetes type 1 and 2 with the duration of diabetes up to a year, depend on the status of carbohydrate metabolism. The state of compensation is characterized by the increase of MPV and platelets aggregation activity with the preservation of disaggregation and the second phase of platelet aggregation, disorders compensation is supplemented by reduced ability to disaggregate, by the appearance of release reactions and by the reduction on of APTT. The nature of dismetabolizm is determined by the pathogenesis and by the degree of compensation. The increased concentration of cholesterol and in the case of decompensation the increased alpha2-globulins are common for the diabetes type 1 and 2. The differences is in the increase concentration of HDL with type 1 and type 2 in trigliseridemia in patients with no compensation to the disease.

Key words: diabetes mellitus, state of compensation, protein, lipid metabolism, platelets aggregation, coagulation and hemostasis.

Высокий риск сосудистых катастроф является побудительным мотивом для изучения патогенетических механизмов тромбообразования при сахарном диабете (СД) [5]. Изолированное изучение гемостаза без учета параметров метаболизма выявляет многофункциональные расстройства в виде эндотелиальной дисфункции, усиления адгезии и агрегации тромбоцитов, повышения концентрации ряда факторов свертывания крови, фибриногена, снижения активности антикоагулянтной системы, угнетения фибринолиза [7, 8]. Сопряженность изменения гемостаза с метаболическими нарушениями и выявление характера этих взаимоотношений имеют несомненное прикладное значение, особенно в плане определения различий и, соответственно, проведения своевременного адекватного контроля в зависимости от патогенеза диабета и состояния компенсации углеводного обмена на ранних стадиях диагностики сахарного диабета (при продолжительности заболевания не больше года).

Материалы и методы

Обследовано 57 пациентов с СД 1-го типа в возрасте 26,0 (21,0; 32,0) года с длительностью заболевания 2,0 (1,0; 6,0) месяца и 69 пациентов с СД 2-го типа в возрасте 53,0 (48,0; 57,0) года с анамнезом заболевания 2,0 (1,0; 4,0) месяца, при отсутствии либо, у отдельных пациентов, с начальными проявлениями диабетической ретинопатии (стадии непролиферативной ретинопатии или стадии микроальбуминурии) (табл. 1). Пациенты с СД 1 получали инсулинотерапию, с СД 2 – производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид), метформин. Шесть пациентов с СД 2 пользовались комбинированной с инсулином терапией. Характер сахароснижающей терапии при СД 2 в сформированных по степени компенсации группах был вполне сопоставим. Пациенты не применяли противотромботической, антиагрегантной или антикоагулянтной терапии как минимум в течение 30 дней до исследования.

Гемограмму и суточную протеинурию исследовали на анализаторе «ADVIA 1200» («Bayer»); биохимические показатели (в том числе общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды, гликированный гемоглобин [HbA_{1c}]) – на «ADVIA 1650» («Bayer»), разгон белковых фракций осуществляли электрофоретическим методом на приборе «HYDRASIS» («Sebia», Франция); микроальбуминурию исследовали на мочеовом анализаторе «Clintek status» («Bayer») и при помощи «Micral-test» («Roche»). Показатели биохимической коагулограммы изучали оптическим клоттинговым методом с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 («Instrumentation Laboratory Company», США) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбоновое время (ТВ),

протромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген (ФГ). Для выявления растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) использовали ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат («Технология-стандарт», Россия) в конечной концентрации 1,25 и 2,5 мкг/мл (АДФ_{1,25, 2,5}).

Верификацию диагноза СД, оценку компенсации углеводного обмена, наличие и выраженность ангиопатий осуществляли в соответствии с рекомендациями ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий [1]. Контрольную группу составили сопоставимые по возрастно-половым характеристикам для СД 1 – 18, а для СД 2 – 25 практически здоровых добровольцев. Клиническая характеристика, биохимические и гемостазиологические показатели обследуемого контингента представлены в таблице 1.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ «STATISTICA» (StatSoft, версия 6.1, США). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили (Me (25; 75), где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили) со сравнением средних рангов для всех групп. Для оценки достоверности различий между двумя группами в случае количественных показателей использовали ранговый критерий Манна-Уитни, множественное сравнение групп осуществлялось методом Краскела-Уоллиса. Взаимосвязи между качественными переменными исследовали с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). При выявлении связей между сопоставляемыми показателями применялся метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Сахарный диабет вне зависимости от типа и степени компенсации нарушений углеводного обмена сопровождается значимым увеличением среднего объема тромбоцитов (СОТ) и двух-трехкратным усилением ААКП, дополняющимися в случае суб- и декомпенсации заболевания увеличением реакций выброса, снижением способности к дезагрегации и активацией внутреннего пути коагуляции (табл. 2). Достоверных различий протромбинового и тромбоинового времени, МНО с контрольной группой по указанным показателям не обнаружено.

Характер дисметаболизма определяется патогенетическим вариантом СД (табл. 3). Общим для обоих типов являются повышение концентрации холестерина, увеличение концентрации альфа2- и снижение альфа1-глобулинов в группах с декомпенсированным диабетом. Указанные изменения сочетаются при СД 1

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с СД 1-го и СД 2-го типов, медиана (25, 75)

Показатель	Сахарный диабет 1-го типа				Сахарный диабет 2-го типа			
	Компенсированный, n=10	Субкомпенсированный, n=11	Некомпенсированный, n=36	Контроль для СД 1, n=17	Компенсированный, n=13	Субкомпенсированный, n=15	Некомпенсированный, n=41	Контроль для СД 2, n=25
Возраст, годы	26,0 (21,0; 32,0)	24,7 (20,0; 31,0)	26,0 (21,5; 36,0)	27,0 (21,0; 31,0)	51,0 (42,0; 54,0)	53,0 (51,0; 56,0)	54,0 (21,5; 36,0)	54,0 (49,0; 56,0)
Пол:								
женский	7	8	18	9	9	9	21	14
мужской	3	3	18	8	4	6	20	11
Стаж, годы	0,12 (0,08; 0,5)	0,5 (0,08; 0,8)	0,16 (0,08; 0,42)	-	0,1 (0,1; 0,5)	0,2 (0,1; 0,5)	0,2 (0,1; 0,2)	-
Ретинопатия / нефропатия								
нет	10/9	8/10	30/32	-	9/9	10/10	34/34	-
I ст.	-/1	2/1	5/4	-	4/4	5/5	7/7	-
ИМТ, кг/м ²	24,5 (22,0; 27,1)	19,7 (19,4; 22,2)	21,6 (20,6; 21,2)	24,6 (21,2; 25,5)	29,1 (26,1; 33,4)	31,3 (28,8; 34,0)	29,1 (25,0; 31,4)	28,6 (25,0; 30,7)

Гемостазиологические показатели пациентов с СД 1-го и СД 2-го типов в зависимости от состояния компенсации углеводного обмена, медиана (25, 75)

Показатель	Сахарный диабет 1-го типа				Сахарный диабет 2-го типа			
	Компенсированный, n=10	Субкомпенсированный, n=11	Декомпенсированный, n=36	Контроль для СД 1, n=18	Компенсированный, n=13	Субкомпенсированный, n=15	Декомпенсированный, n=41	Контроль для СД 2, n=25
Тромбоцитограмма								
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	267 (236; 253)	267 (188; 307)	292 (237; 320) ⁴	349 (301; 362)	260 (201; 283)	272 (237; 331)	259 (230; 312) ⁸	242 (202; 316)
СОТ, мкм ³	9,4 (9,1; 9,0) ^{4*}	8,8 (8,5; 10,9) ^{3,4*}	10,0 (9,4; 10,9) ⁴	7,3 (6,6; 7,7)	9,5 (8,6; 10,2) ⁸	9,8 (8,9; 10,7) ^{7,8*}	10,0 (9,2; 10,9) ⁸	8,9 (8,2; 9,7)
Тромбокрит, %	26,0 (20,4; 36,0)	23,5 (19,4; 35,2)	29,2 (25,3; 34,2) ⁴	24,7 (17,6; 27,8)	25,0 (20,9; 27,4)	27,4 (22,9; 32,9) ⁸	27,1 (21,9; 33,1) ⁸	21,6 (17,4; 25,7)
АДФ 1,25 мкг/мл								
Площадь, см ²	31,0 (24,0; 37,0) ^{4*}	36,0 (30,0; 52,0) ⁴	40,5 (28,0; 54,0) ^{4*}	12,0 (8,8; 15,7)	29,0 (15,0; 49,0) ^{8*}	40,0 (18,5; 52,0) ⁸	38,0 (22,0; 49,0) ^{8*}	14,0 (9,2; 24,6)
Ст. агрегации, %	48,6 (33,0; 51,0) ^{4*}	55,5 (42,6; 65,6) ⁴	52,1 (40,6; 62,7) ^{4*}	18,0 (15,1; 21,8)	39,3 (33,0; 51,0) ⁸	48,6 (33,1; 54,6) ⁸	44,8 (35,0; 56,0) ^{8*}	21,1 (16,9; 35,6)
Ск. за 30 сек. %/мин	46,6 (43,2; 57,6) ^{4*}	55,0 (43,6; 60,0) ^{4*}	57,8 (42,0; 66,0) ^{4*}	21,8 (18,6; 25,8)	47,7 (35,6; 54,6) ^{8*}	50,8 (37,0; 57,2) ^{8*}	52,0 (36,2; 56,6) ^{8*}	25,4 (13,0; 38,8)
Число случаев дезагрегации	n=9	n=64	n=204	n=16	n=10	n=94	n=194	n=20
АДФ 2,5 мкг/мл								
Площадь, см ²	46,0 (38,0; 54,0)	52,0 (46,0; 52,4) ⁴	52,0 (43,0; 57,0) ⁴	37,0 (32,5; 44,5)	44,0 (29,5; 54,0)	50,0 (47,0; 54,5) ⁸	48,0 (38,0; 55,0) ⁸	35,0 (20,0; 45,0)
Коагулограмма								
АЧТВ, с	33,6 (29,3; 34,1) ³	29,1 (26,9; 33,7) ⁴	27,1 (31,6; 29,4) ^{1,4}	32,5 (30,7; 35,5)	30,1 (27,4; 32,8) ^{6,7}	26,3 (25,4; 28,3) ^{1,8}	27,0 (24,7; 30,3) ^{1,8}	32,1 (29,1; 36,7)
О. фибриноген, г/л	4,1 (3,0; 4,7)	3,6 (3,0; 4,9)	3,4 (2,7; 4,4)	3,6 (3,1; 4,2)	4,0 (3,8; 4,3) ⁸	4,3 (4,1; 4,8) ⁸	4,1 (4,0; 4,8) ⁸	3,7 (3,6; 3,9)
РФМК, мг/дл	4,0 (4,0; 4,5)	4,0 (4,0; 4,0)	4,0 (4,0; 4,0)	3,9 (3,9; 4,0)	4,5 (4,0; 5,5) ⁸	4,5 (4,0; 5,0) ⁸	4,5 (4,0; 4,8) ⁸	4,0 (4,0; 4,2)

Примечание: представлены только значимо различающиеся гемостазиологические показатели. Достоверность различий – $p < 0,05$; * $p < 0,001$.
Используемые сокращения: СОТ – средний объем тромбоцитов, ст. агрегации – степень агрегации, ск. агрегации – скорость агрегации.

Таблица 3

Биохимические показатели пациентов с СД 1-го и СД 2-го типов в зависимости от состояния компенсации углеводного обмена, медиана (25, 75)

Показатель	Сахарный диабет 1-го типа				Сахарный диабет 2-го типа			
	Компенсированный, n=10	Субкомпенсированный, n=11	Декомпенсированный, n=36	Контроль для СД 1, n=18	Компенсированный, n=13	Субкомпенсированный, n=15	Декомпенсированный, n=41	Контроль для СД 2, n=25
Глюкоза, ммоль/л	4,6 ^{2,3} (4,0; 5,6)	7,3 ^{1,3,4} (6,4; 7,5)	8,9 ^{1,2,4*} (6,8; 11,0)	5,0 (4,6; 5,2)	6,1 ⁷ (5,4; 6,2)	6,7 (6,2; 7,0) ⁸	8,9 ^{5,8*} (7,4; 12,0)	4,5 (4,2; 4,9)
HbA _{1c} , %	6,3 ^{3,4} (6,0; 6,6)	7,4 ^{3,4*} (6,1; 7,6)	11,6 ^{4*} (9,4; 13,0)	4,6 (3,4; 4,8)	6,4 ^{7*} (5,8; 6,9)	7,4 ^{7,8*} (7,2; 7,5)	10,0 ^{5,6,8*} (9,3; 12,0)	4,6 (4,4; 4,8)
ОХС, ммоль/л	4,8 ⁴ (4,2; 5,2)	4,4 ⁴ (4,1; 5,7)	5,1 ^{4*} (4,7; 4,6)	4,0 (3,4; 4,7)	5,2 (4,4; 5,6)	5,68 (5,1; 7,0)	5,8 ⁸ (4,9; 9,7)	4,9 (4,4; 5,3)
ЛПНП, ммоль/л	3,0 ⁴ (2,6; 3,6)	3,1 ⁴ (2,2; 3,5)	3,2 ⁴ (2,7; 4,0)	2,3 (1,8; 2,8)	2,7 (2,3; 3,5)	3,3 (2,6; 4,0)	3,9 (3,1; 5,0)	3,7 (3,1; 4,2)
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,2; 2,0)	1,5 (1,3; 1,8)	1,7 ⁴ (1,5; 2,0)	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,0; 1,5)	1,2 (1,1; 2,0)	1,3 (1,1; 2,0)	1,2 (1,1; 1,4)
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,5)	0,9 (0,8; 1,10)	1,2 (1,0; 2,0)	1,2 (1,0; 1,7)	1,4 (1,2; 1,6) ⁷	1,78 (1,3; 2,0)	2,0 ^{5,8} (1,5; 2,0)	1,2 (0,87; 1,3)
α ₁ -глобулины, г/л	3,5 (1,9; 4,8)	3,3 (2,4; 4,7)	2,0 ⁴ (1,8; 2,0)	3,1 (2,9; 4,5)	4,4 (1,8; 4,9)	3,6 (1,9; 6,0)	2,1 (1,9; 4,0)	3,9 (1,5; 4,8)
α ₂ -глобулины, г/л	7,6 ⁴ (6,2; 9,5)	6,9 ¹ (5,2; 8,5)	8,0 ⁴ (8,0; 9,0)	5,8 (5,3; 6,0)	6,9 (5,2; 7,9)	5,37 (3,7; 6,0)	7,9 ⁸ (7,0; 8,0)	6,3 (5,4; 7,2)
β-глобулины, г/л	6,3 (5,7; 8,5)	8,0 (6,6; 9,4)	8,8 (7,7; 9,0)	8,4 (7,5; 9,6)	8,1 (7,9; 10,0)	8,2 (7,1; 10,0)	10,5 ⁸ (9,3; 11,0)	7,9 (7,5; 9,0)
γ – глобулины, г/л	11,1 ^{4*} (10,0; 11,7)	11,6 ⁴ (9,9; 15,0)	11,6 ⁴ (7,0; 12,0)	13,6 (13,1; 14,6)	13,7 (11,0; 14,7)	14,7 (8,5; 17,0)	12,2 (9,3; 14,0)	13,3 (12,6; 14,6)

Примечание: (здесь и далее) представлены только значимо различающиеся биохимические показатели. Используемые сокращения: HbA_{1c}, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АЧТВ – активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время; СОТ – средний объем тромбоцитов.

с повышением концентрации ХС-ЛПВП (+42% $p=0,04$ в группе декомпенсированного диабета) и концентрации ХС-ЛПНП (+39% $p=0,002$) со снижением гамма-глобулинов (-18% $p=0,004$) вне зависимости от степени компенсации. При СД 2 в отсутствие компенсации выявлено увеличение концентрации триглицеридов (+40% $p<0,001$) и бета-глобулинов (+33% $p=0,01$) по отношению к контролю. К различиям в биохимических показателях следует отнести повышение концентрации фибриногена и РФМК, имеющих у пациентов с СД 2, вне зависимости от выраженности компенсации углеводного обмена, тогда как при СД 1 значимых изменений указанных показателей ни в одной из сравниваемых групп по отношению к контролю обнаружено не было (табл. 2).

Сопоставление параметров метаболизма и гемостаза у пациентов при компенсации СД 1 обнаруживает высокие прямые корреляционные связи в парах ОХС – степень агрегации тромбоцитов ($r=0,71$, $p=0,05$) и обратные триглицериды – площадь под кривой агрегации ($r=-0,72$, $p=0,04$). Субкомпенсация СД 1 характеризуется наличием прямых тесных коопераций между концентрацией триглицеридов, с одной стороны, и числом тромбоцитов ($r=0,69$, $p=0,03$), показателем тромбокриты ($r=0,79$, $p=0,006$) и площадью под кривой агрегации АДФ 2,5 ($r=0,72$, $p=0,02$), с другой, и обратной кооперацией между концентрацией ХС-ЛПНП и числом тромбоцитов ($r=-0,72$, $p=0,05$), площадью АДФ_{2,5} ($r=-0,85$, $p=0,007$). Кроме того, определяются обратные математические, но прямые функциональные связи между АЧТВ и концентрацией HbA1c ($r=-0,72$, $p=0,01$) и прямые в паре АЧТВ – ХС-ЛПНП ($r=0,79$, $p=0,02$). Декомпенсированный СД 1 характеризуется наличием коопераций между концентрацией альфа-2-глобулинов и показателем тромбокриты ($r=0,9$, $p=0,04$), гамма-глобулинов и площадью АДФ_{2,5} ($r=0,9$, $p=0,04$).

При сахарном диабете 2-го типа корреляционные связи отмечены между уровнем HbA1c и параметрами агрегации ($r=0,70$, $p=0,008$; $r=0,75$, $p=0,003$; $r=0,54$, $p=0,05$; $r=0,61$, $p=0,04$ – площадь АДФ_{1,25}, степень, скорость агрегации, площадь АДФ_{2,5} соответственно). При субкомпенсации указанные связи сохранены, однако их вектор приобретает противоположную направленность ($r=-0,66$, $p=0,02$ – площадь АДФ_{1,25}; $r=-0,57$, $p=0,04$ – степень агрегации). Декомпенсированному СД 2 свойственно появление обратных коопераций между концентрацией альбуминов, с одной стороны, и числом тромбоцитов ($r=-0,56$, $p=0,04$), альфа-1-глобулинов и СОТ ($r=0,73$, $p=0,003$), большинством параметров агрегации ($r=-0,56$, $p=0,04$; $r=-0,53$, $p=0,05$; $r=-0,72$, $p=0,004$ – соответственно площадь АДФ_{1,25}, скорость, площадь АДФ_{2,5}), с другой, а также прямых между концентрацией альфа-2-глобулинов и показателем тромбокриты ($r=0,59$, $p=0,03$), скоростью агрегации ($r=0,64$, $p=0,01$), концентрацией бета-глобулинов и параметрами тромбоцитарной активности ($r=0,54$, $p=0,05$ – степень агрегации; $r=0,58$, $p=0,03$ – скорость, $r=0,66$, $p=0,01$ – площадь АДФ_{2,5}).

Обсуждение

Абсолютное большинство исследователей рассматривает тромбоцитарную гиперфункцию при СД как один из основных механизмов развития ангиопатий и тромбогенеза. Функциональная близость эндотелия и тромбоцитов хорошо известна. Достаточно доказано опережающее гипергликемию развитие эндотелиаль-

ной дисфункции при метаболическом синдроме, нарушении толерантности к глюкозе и впервые выявленном сахарном диабете [4, 14]. Поэтому активацию первой фазы агрегации кровяных пластинок при сохранности дезагрегационных свойств и сопоставимой активности второй фазы агрегации с контрольной группой в условиях компенсации углеводного обмена логично рассматривать как проявление саногенеза в плане осуществления кровяными пластинками эндотелиально-поддерживающей функции. Отсутствие компенсации согласно результатам данного исследования сопровождается нарушением дезагрегации и усилением интенсивности реакций выброса, что подтверждает роль хронической гипергликемии в трансформации саногенетической тромбоцитарной реакции в патологическую гиперактивность, играющую наряду с активацией АЧТВ, по мнению многих исследователей, определенную роль в развитии атеросклероза и тромбообразования [5, 6]. Доказательством влияния расстройств углеводного обмена на тромбоцитарные функции является наличие высоких корреляционных связей между содержанием гликированного гемоглобина и параметрами тромбоцитарной активности при компенсированном и субкомпенсированном СД 2-го типа.

Между тем хроническая гипергликемия не является единственным фактором, модифицирующим параметры тромбоцитарного гемостаза. При проведении корреляционного анализа у пациентов с субкомпенсированным СД 1 были обнаружены тесные кооперации между параметрами липидного обмена и показателями, характеризующими тромбоцитопоз и реакции выброса. При декомпенсированном СД независимо от типа появляются разнонаправленные связи между измененными показателями белкового состава крови и параметрами тромбоцитарного гемостаза.

Дислипидемия, по нашим данным, обнаруживается при обоих типах диабета и характеризуется при СД 1 достоверным повышением концентрации холестерина и ХС-ЛПНП по отношению к контролю, сочетающимся у пациентов с декомпенсированным диабетом с увеличением концентрации ХС-ЛПВП. Согласно данным П. К. Боднар и соавт. (1984), Н. М. Kronenberg et al. (2008), в условиях хронической гипергликемии происходят структурно-функциональные изменения ХС-ЛПВП, что сопровождается снижением их «антиантерогенных» свойств. Изменения липидного обмена при СД 2 носят иной характер. Согласно полученным данным, увеличение концентрации холестерина и триглицеридов обнаруживается у пациентов с суб- и декомпенсированным диабетом. Указанные изменения обусловлены снижением активности липопротеиновой липазы и увеличенным поступлением СЖК из адипоцитов [11]. Наряду с избыточным образованием печеночного апо-В [12] поступление СЖК способствует синтезу триглицеридов и ЛПОНП в печени [11].

Таким образом, нарушения липидного обмена в дебюте СД 1-го и 2-го типов определяются патогенезом. Сопряженность измененных показателей липидного обмена с тромбоцитарными параметрами в состоянии компенсации более выражена при СД 1. Она характеризуется прямой связью общего холестерина со степенью агрегации и обратной – между концентрацией триглицеридов и площадью под кривой агрегации. Расстройство компенсации расширяет влияние липидных компонентов на функции тромбоцитов и меняет направленность корреляций. В состоянии декомпен-

сации липидно-тромбоцитарные корреляции не обнаруживаются. При СД 2 в нашей выборке зафиксированы изменения параметров липидного обмена только с расстройством компенсации, когда отмечаются триглицеридемия и умеренная холестеринемия, при этом достоверных тромбоцитарно-метаболических связей не выявлено.

Наряду с дислипидемией при СД имеются изменения и в показателях белкового состава крови. Диспротеинемия выявлена в случае отсутствия компенсации у пациентов при обоих типах СД и проявляется повышением альфа-2-глобулинов в сочетании с достоверным снижением концентрации альфа-1- и повышением бета-глобулинов при СД 2. Формирующиеся в условиях дефицита инсулина изменения соотношения свободных аминокислот, сульфгидрильных групп способны модифицировать свойства белков при гипергликемиях, приводя к изменению их количественного соотношения и/или перераспределения внутри фракций [10]. Кроме того, в составе альфа-фракций доминируют гликопротеины, являющиеся потенциальным объектом гликирования [3], что обуславливает возможности изменения подвижности при электрофорезе и появления альфа-1-субтипов в альфа-2-глобулиновой области. Снижение концентрации гамма-глобулинов в дебюте СД 1 отражает наличие дисфункции иммунной системы.

Белково-тромбоцитарные корреляции независимо от типа диабета в состоянии компенсации отсутствуют и определяются только при декомпенсации. Характер белково-тромбоцитарных связей зависит от патогенеза диабета: при СД 1 прямая корреляция интегрального параметра тромбоцитарной активности – площади под кривой агрегации – имеется с гамма-глобулинами; декомпенсация СД 2, напротив, характеризуется обратной связью площади агрегации с альфа-1-глобулинами.

Повышение концентрации фибриногена при СД 2 обсуждается в связи с приобретением устойчивости образующегося в условиях гликации фибрина к плазмину [7]. Между тем отсутствие в нашем исследовании различий в концентрации фибриногена при СД 1 и его более высокие показатели у пациентов с СД 2 вне зависимости от компенсации углеводного обмена сложно объяснить данной гипотезой. Полагаем, что указанные различия могут быть связаны с особенностями синтеза фибриногена в условиях инсулинорезистентности, однако данное предположение нуждается в экспериментальном подтверждении.

Таким образом, параметры гемостаза вне зависимости от типа СД на ранних стадиях заболевания связаны с состоянием углеводного обмена. Стадия компенсации характеризуется увеличением СОТ и ААКП при сохранности дезагрегации и второй фазы агрегации. Отсутствие компенсации дополняется нарушени-

ем дезагрегационных свойств, появлением реакций выброса и активацией внутреннего пути коагуляции. Характер дисметаболизма определяется патогенезом и степенью компенсации. Общим для СД 1-го и 2-го типов является повышение концентрации холестерина и, в случае декомпенсации, альфа-2-глобулинов. Различия состоят в увеличении концентрации ХС-ЛПВП при СД 1 и наличии триглицеридемии при СД 2 у пациентов при отсутствии компенсации заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (издание четвертое) / Под. ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М., 2009. – 103 с.
2. Боднар П. Н., Курик М. В., Приступок А. И. Изменение оптических свойств ЛПВП у больных сахарным диабетом // Врачебное дело. – 1985. – № 10. – С. 5–6.
3. Шевченко О. П., Долгов В. В., Олиференко Г. А. Электрофорез в клинической лаборатории. – М.: Реафарм, 2006. – 160 с.
4. Balletshofer B. M., Rittig K., Enderle M. D., Volk A. et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1780–1784.
5. Bloomgarden Z. T. Cardiovascular disease in diabetes // Diabetes care. – 2010. – V. 33. – № 4. – P. 49–54.
6. Breddin H. K., Kryzwanek H. J., Althoff P. et al. Spontaneous platelet aggregation and coagulation parameters as risk factors for arterial occlusion in diabetics: Results of PARD study // Int. angiolog. – 1986. – V. 5. – P. 181–195.
7. Dunn E. J., Grant P. J. Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome // Curr. mol. med. – 2005. – № 5. – P. 323–332.
8. Grant P. G. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition // J. intern. med. – 2007. – V. 262. № 2. – P. 157–172.
9. Kronenberg H. M., Melmed S., Polonsky K. S., Larsen P. R. Williams textbook of endocrinology, 11th edition. Elsevier Ltd. – 2008. – P. 1629–1631.
10. Lukens F. The influence of insulin on protein metabolism // Diabetes. – 1953. – Vol. 2. – P. 491–495.
11. Reven G. M. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile. The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals // Endocrinol. metab. clin. north. am. – 2005. – Vol. 34. – P. 49–62.
12. Sparks J. D., Sparks C. E. Insulin modulation of hepatic synthesis and secretion of apolipoprotein B by rat hepatocytes // J. biol. chem. – 1990. – Vol. 265. – P. 8854–8862.
13. Stegenga M. E., Crabben S. N., Blümer R. M., Levi M. et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia // Blood. – 2008. – № 112. – P. 82–89.
14. Singleton J. R., Smith A. G., Russell J. W., Feldman E. L. Microvascular complications of impaired glucose tolerance diabetes // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 2867.

Поступила 08.08.2011