

## ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА, БЕЛКОВОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СД1

**Г. Петрик**, кандидат медицинских наук,  
**С. Павлищук**, доктор медицинских наук, профессор  
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар  
**E-mail:** pgg@mail.ru

*Установлено, что возникающие в дебюте сахарного диабета типа 1 (СД1) изменения тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза являются стабильными и не зависят от стажа болезни, а сопряженные с ними изменения показателей углеводного, белкового, липидного обмена определяются длительностью СД1.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 1, стаж, тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз, белковый, липидный обмен.

Достижение эуликемии, строгий контроль параметров липидного спектра и нормотензия — основные приоритеты современной терапии сахарного диабета (СД). Между тем согласно результатам исследований DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation, 2008), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2009), достижение и поддержание околонуормоликемии, прогностические очевидное в плане микроангиопатий, является не столь доказательным в отношении макрососудистых поражений. Видимо, необходим контроль и других факторов, способствующих трансформации сосудистого русла.

Ключевую роль в развитии сосудистых катастроф при СД отводят изменениям гемостаза, развивающимся, согласно традиционным представлениям, как следствие дисметаболизма. В то же время возникающая в дебюте хронической гипергликемии эндотелиальная дисфункция является не менее важным фактором риска гемостазиологических нарушений [1]. Комплексных исследований, в которых на одном репрезентативном клиническом материале в хронологическом порядке проанализирован спектр присущих СД типа 1 (СД1) метаболических и гемостазиологических расстройств, нет. Поэтому целью настоящего исследования было изучение тромбоцитарно-коагуляционных и метаболических изменений в зависимости от длительности СД1.

В исследовании участвовали 125 пациентов (57 женщин и 68 мужчин) с СД1, не получающих противолипидемическую, антиагрегантную и (или) антикоагулянтную терапию. Верификацию диагноза СД, наличие и выраженность ангиопатий осуществляли в соответствии с рекомендациями ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий [2]. С учетом сроков заболевания было сформировано 5 групп: 1-я (n=35) — ≤3 мес, 2-я (n=16) — 4–12 мес, 3-я (n=11) — 1–3 года, 4-я (n=13) — 4 года — 10 лет, 5-я (n=40) — ≥11 лет. Группы были сопоставимы по возрастным характеристикам пациентов, индексу массы тела, величине артериального давления; макрососудистые осложнения отсутствовали. Имеющиеся межгрупповые различия

по наличию и выраженности микроангиопатий проанализированы нами ранее [3]. Контрольную (6-ю) группу составили 34 практически здоровых обследованных (добровольцы), у которых отсутствовали жалобы, они не состояли на диспансерном учете и не обращались по поводу хронических заболеваний, были полностью трудоспособными.

Гемограмму и суточную протеинурию исследовали на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer); биохимические показатели (в том числе общий холестерин — ОХС, а также холестерин липопротеидов низкой — ХС ЛПНП, очень низкой — ХС ЛПОНП и высокой — ХС ЛПВП плотности, триглицериды — ТГ, гликированный гемоглобин) — энзиматическим колориметрическим способом на ADVIA 1650 (Bayer), разгон белковых фракций осуществляли электрофоретическим методом на приборе HYDRASIS (Sebia, Франция), микроальбуминурию исследовали на мочевом анализаторе Clintek status (Bayer) и с помощью Micral-test (Roche). Показатели коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время — с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген. 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 мкг/мл (АДФ<sub>1,25</sub>) и 2,5 мкг/мл (АДФ<sub>2,5</sub>).

Тромбоцитарные и биохимические параметры обследуемых представлены в табл. 1, 2.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Statistica (StatSoft, версия 6.1, USA). Полученные результаты представлены в виде медианы, верхнего (1-й) и нижнего (3-й) квартилей: Me (25; 75) со сравнением средних рангов для всех групп. Для оценки достоверности различий между 2 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 (критерий Пирсона —  $\chi^2$ ). При выявлении связей между сопоставляемыми показателями применяли метод рангового корреляционного анализа Спирмена. При проверке статистических гипотез критическим считали уровень значимости при  $p < 0,05$ .

Тромбоцитарные параметры при СД1 уже на ранних стадиях заболевания характеризуются увеличением среднего объема кровяных пластинок, показателя тромбокрита, ААКП. При длительности болезни до 3 мес средний объем тромбоцитов (СОТ) превышал норму в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), показатель тромбокрита — на 13% ( $p = 0,04$ ), агрегационная активность возрастала в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) и характеризовалась усилением реакцией выброса, а при сроке заболевания >3 мес дополнялась уменьшением числа случаев дезагрегации ( $\chi^2 = 5,6 - 16,7$ ;  $p < 0,05$ ). Увеличение СОТ и гиперагрегация с нарушением дезагрегации в последующем сохранялись вне зависимости от длительности заболевания. При этом увеличение тромбоцитарной активности осуществлялось за счет прироста интенсивности и скорости агрегации. Площадь под агрегационной кривой при СД1 была в 1,5–3,5 раза (во всех группах  $p < 0,03$ ) выше, чем у здоровых. Продолжительность заболевания >1 года у больных СД1 сопровождалась 30% снижением числа кровяных пластинок.

При изучении показателей гемокоагуляции выявлено независимое от стажа болезни укорочение АЧТВ на 15–44% (во всех случаях  $p < 0,003$ ; см. рисунок). Изменения концентрации фибриногена появляются на 2-м десятилетии заболевания, когда отмечаются 30% превышение фоновых показателей ( $p = 0,005$ ) и увеличение концентрации РФМК до 4,3 (4,0; 5,5) мг/дл против 4,0 (4,0; 5,5) мг/дл в контроле ( $p = 0,04$ ).

Изменения белкового и липидного состава крови при длительности СД1 до 3 мес (см. табл. 2) характеризуются повышением концентрации ОХС на 23% ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП – в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) и ХС ЛПВП – в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) при отсутствии различий в содержании ТГ по сравнению с контролем. Длительность заболевания  $> 3$  лет сопровождается прогрессирующим увеличением содержания ХС ЛПНП, повышением концентрации ТГ. Наиболее

Таблица 1

**Тромбоцитарные показатели при СД1 в зависимости от длительности заболевания**

Показатель	Группа					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
<i>Тромбоцитограмма</i>						
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	282 (246; 324) <sup>3,4</sup>	265 (211; 316)	231 (187; 296) <sup>1,6</sup>	235 (207; 283) <sup>1,6</sup>	241 (211; 315) <sup>6</sup>	300 (242; 360)
Средний объем тромбоцитов, мкм <sup>3</sup>	9,8 (9,1; 10,3) <sup>6*</sup>	9,5 (9,3; 10,8) <sup>6*</sup>	9,5 (8,9; 10,9) <sup>6*</sup>	10,0 (8,8; 11,2) <sup>6*</sup>	10,9 (9,2; 11,8) <sup>6*</sup>	7,8 (7,3; 9,0)
Тромбокрит, %	28,1 (23,5; 34,0) <sup>3,4,6</sup>	28,5 (21,2; 33,7)	23,6 (18,6; 26,7) <sup>1</sup>	24,9 (18,6; 26,2) <sup>1</sup>	27,3 (21,6; 31,7)	24,8 (19,4; 28,5)
<i>Агрегатограмма</i>						
АДФ 1,25 мкг/мл						
Площадь, см <sup>2</sup>	33,4 (24,0; 51,0) <sup>4,6*</sup>	42,0 (30,0; 57,0) <sup>4,6</sup>	28,0 (19,5; 48,0) <sup>6</sup>	19,5 (8,7; 38,5) <sup>1,2,6</sup>	36,4 (20,4; 49,9) <sup>6*</sup>	12,7 (8,7; 19,0)
Степень агрегации, %	48,6 (34,8; 61,6) <sup>4,6*</sup>	56,3 (0,6; 62,7) <sup>4,6*</sup>	41,8 (26,3; 49,2) <sup>6*</sup>	31,4 (18,8; 49,1) <sup>1,2,6*</sup>	45,2 (30,1; 58,9) <sup>6*</sup>	19,4 (15,1; 27,1)
Скорость за 30 с, %/мин	57,6 (43,6; 66,0) <sup>4,5,6*</sup>	55,0 (39,6; 59,2) <sup>4,6*</sup>	48,8 (30,6; 58,) <sup>4,6*</sup>	33,6 (27,2; 43,6) <sup>1,2,3</sup>	42,8 (29,4; 57,4) <sup>1,6*</sup>	23,6 (15,2; 33,4)
Число случаев дезагрегации	25	86	8	156	15*	29
АДФ 2,5 мкг/мл						
Площадь, см <sup>2</sup>	48,0 (38,0; 55,0) <sup>4,6*</sup>	53,0 (48,8; 57,) <sup>3,4,6*</sup>	43,0 (36,0; 52,3) <sup>6</sup>	32,8 (20,0; 46,3) <sup>1,2,5</sup>	42,2 (29,4; 44,4) <sup>1,2,6</sup>	37,2 (32,0; 41,5)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 (1–6) – достоверность различий между группами  $p < 0,05$ , индекс со звездочкой –  $p < 0,001$ .

Таблица 2

**Биохимические показатели при СД1 в зависимости от длительности заболевания**

Показатель	Группа					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (5,6; 10,6) <sup>4,5,6</sup>	8,5 (6,7; 9,8) <sup>4,5,6*</sup>	8,8 (7,6; 13,0) <sup>4,6</sup>	12,6 (11,2; 16,4) <sup>6</sup>	11,1 (8,1; 13,1) <sup>6*</sup>	4,2 (4,3; 5,3)
Гликированный гемоглобин, %	11,7 (9,3; 12,9) <sup>6*</sup>	10,9 (10,2; 11,4) <sup>6*</sup>	9,6 (7,1; 9,9) <sup>6</sup>	8,6 (6,9; 9,2) <sup>6*</sup>	10,5 (7,6; 13,2) <sup>6*</sup>	4,9 (4,7; 5,0)
ОХС, ммоль/л	5,2 (4,6; 5,7) <sup>6*</sup>	4,8 (4,4; 5,4) <sup>5,6</sup>	4,6 (4,1; 5,8) <sup>6</sup>	5,2 (4,8; 6,0) <sup>6*</sup>	5,4 (4,5; 6,6) <sup>6</sup>	4,0 (3,4; 4,9)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,6; 3,5) <sup>4,6</sup>	3,2 (2,6; 4,9) <sup>4,6</sup>	3,5 (3,3; 3,6) <sup>4,6</sup>	4,9 (4,0; 5,4) <sup>1-3,6*</sup>	4,9 (3,4; 5,9) <sup>1-3,6*</sup>	2,5 (1,9; 3,5)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,8 (1,5; 1,9) <sup>4-6*</sup>	1,6 (1,4; 1,8) <sup>6</sup>	1,6 (1,3; 1,8) <sup>4-6*</sup>	1,4 (1,3; 1,6) <sup>1,3,6</sup>	1,4 (1,2; 1,6) <sup>1,3,6</sup>	1,2 (1,1; 1,4)
ТГ, ммоль/л	1,2 (1,1; 1,5) <sup>4-6</sup>	1,1 (0,8; 1,3) <sup>4-6</sup>	1,5 (1,0; 1,9)	1,6 (1,3; 2,1) <sup>1,2</sup>	1,7 (1,2; 2,3) <sup>1,2,6</sup>	1,4 (1,1; 1,7)
Альбумины, г/л	41,7 (39,0; 45,0)	43,0 (41,0; 47,4)	43,4 (38,0; 46,2)	41,5 (40,6; 45,9)	39,9 (34,0; 38,2)	42,6 (40,6; 43,8)
$\alpha_1$ -Глобулины, г/л	1,8 (1,6; 2,9) <sup>3-6</sup>	3,4 (3,1; 3,8)	4,9 (4,6; 5,7) <sup>1</sup>	4,5 (4,1; 5,1) <sup>1</sup>	4,4 (3,8; 5,5) <sup>1,2</sup>	4,1 (2,9; 4,6)
$\alpha_2$ -Глобулины, г/л	8,9 (7,9; 9,4) <sup>2,3,6</sup>	5,2 (4,5; 6,1) <sup>4,5</sup>	6,5 (5,4; 6,6)	7,1 (6,5; 9,5) <sup>6</sup>	7,7 (6,4; 8,9) <sup>6*</sup>	5,8 (5,3; 6,0)
$\beta$ -Глобулины, г/л	9,1 (6,9; 10,1)	6,5 (5,5; 7,6)	7,8 (6,8; 7,9)	8,5 (7,4; 8,9)	8,3 (7,2; 9,6)	7,9 (7,5; 9,0)
$\gamma$ -Глобулины, г/л	10,7 (9,5; 11,6) <sup>4-6</sup>	11,7 (10,9; 12,3)	11,6 (11,3; 17,1)	13,4 (11,6; 14,5) <sup>1</sup>	13,4 (11,9; 15,0) <sup>1</sup>	13,3 (12,6; 14,6)
Креатинин, ммоль/л	79,0 (70,5; 91,5) <sup>5</sup>	80,4 (70; 87,2) <sup>5</sup>	81,0 (70; 93,5) <sup>5</sup>	81,0 (70,0; 93,0) <sup>5</sup>	90,0 (80; 126) <sup>1-3,6</sup>	71,8 (60,0; 80,0)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	97,7 (72,1; 124) <sup>5</sup>	77,3 (68,2; 109) <sup>5</sup>	96,1 (71,7; 115) <sup>5</sup>	93,0 (69,7; 130) <sup>5</sup>	65,4 (47,5; 90,9) <sup>1-4,6</sup>	83,9 (59,6; 114)

выраженные изменения липидного обмена обнаружены у пациентов с длительностью СД1 >10 лет, у которых концентрация ОХС превышала контрольные показатели в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП – в 2 раза ( $p = 0,001$ ), ТГ – в 1,2 раза ( $p = 0,05$ ) и сопровождалась снижением уровня ХС ЛПВП на 29% по отношению к таковому в 1-й группе ( $p = 0,003$ ).

Нарушения углеводного и липидного обмена сопровождаются диспротеинемией. Изменения показателей белковых фракций при длительности заболевания до 3 мес характеризуются снижением в 2 раза концентрации  $\alpha_1$ -глобулинов, на 24% –  $\gamma$ -глобулинов ( $p = 0,01$ ), а также повышением активности  $\alpha_2$ -субтипа в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями в контрольной группе. В группах с СД1 >3 мес большинство показателей белкового обмена идентичны контрольным, за исключением  $\alpha_2$ -глобулинов, концентрация которых вновь начинает повышаться при продолжительности болезни >1 года.

При сопоставлении параметров метаболизма и гемостаза у пациентов с длительностью заболевания до 3 мес обнаружены прямые корреляционные связи в парах СОТ – концентрация ОХС, ХС ЛПНП, ТГ (соответственно  $r = 0,38$ ,  $p = 0,03$ ;  $r = 0,38$ ,  $p = 0,04$ ;  $r = 0,42$ ,  $p = 0,02$ ) показатель тромбокрита – ОХС ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,03$ ) и обратные: между АЧТВ и концентрацией глюкозы ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,02$ ), АЧТВ и ХС ЛПВП ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,02$ ).

В случае длительности заболевания 4–12 мес выявлены обратные математические, прямые функциональные связи в парах: АЧТВ и число кровяных пластинок ( $r = -0,57$ ,  $p = 0,02$ ), АЧТВ и показатель тромбокрита ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,03$ ), АЧТВ и концентрация ТГ ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,03$ ). При стаже заболевания 1–3 года на фоне сохраняющихся связей в паре АЧТВ–глюкоза ( $r = -0,60$ ,  $p = 0,05$ ) отмечено наличие обратных коопераций средней силы между показателем тромбокрита и концентрацией ХС ЛПНП, а также содержанием ТГ ( $r = -0,62$ ,  $p = 0,05$  и  $r = -0,68$ ,  $p = 0,04$ ), и, кроме того, между параметрами тромбоцитарной агрегации: степень агрегации – ТГ ( $r = -0,73$ ,  $p = 0,02$ ), скорость агрегации – ТГ ( $r = -0,87$ ,  $p = 0,007$ ), скорость агрегации –  $\gamma$ -глобулины ( $r = 0,90$ ,  $p = 0,04$ ).

Продолжительность болезни 4 года – 10 лет характеризуется наличием обратных корреляционных связей между числом кровяных пластинок и концентрацией альбуминов ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,02$ ) и  $\alpha_1$ -глобулинов ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,03$ ), между показателем тромбокрита и концентрацией альбуминов ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,02$ ),  $\alpha_1$ -глобулинов ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,005$ ),  $\gamma$ -глобулинов ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,03$ ), показателя СОТ и концентрацией глюкозы ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,02$ ), площади под кривой агрегации и степени агрегации с ХС ЛПВП ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,04$ ;  $r = 0,64$ ,  $p = 0,005$ ), числа кровяных пластинок и АЧТВ ( $r = -0,65$ ,  $p = 0,0006$ ), АЧТВ и ХС ЛПВП ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,02$ ).

При продолжительности болезни >10 лет указанные связи, характеризующие тромбоцитопоз и белковый спектр,

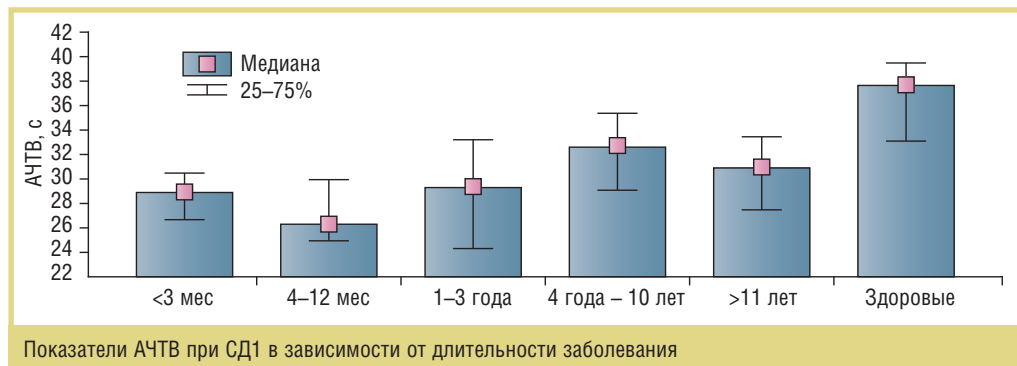
сохраняются: число тромбоцитов и общий белок, а также альбумины ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,002$ ;  $r = -0,58$ ,  $p = 0,002$ ); показатель тромбокрита и общий белок, альбумины,  $\gamma$ -глобулины (соответственно  $r = -0,52$ ,  $p = 0,0008$ ;  $r = -0,65$ ,  $p = 0,0003$ ;  $r = -0,62$ ,  $p = 0,0009$ ) и дополняются наличием коопераций между СОТ и концентрацией ОХС ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,06$ ), ХС ЛПВП ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,07$ ), параметрами тромбоцитарной активности, а также показателями углеводного (площадь агрегации – концентрация глюкозы;  $r = -0,49$ ,  $p = 0,001$ ), липидного (скорость агрегации – ХС ЛПНП;  $r = -0,33$ ,  $p = 0,06$ ) и белкового обмена (степень агрегации – общий белок;  $r = -0,32$ ,  $p = 0,04$ ; скорость агрегации – общий белок;  $r = -0,46$ ,  $p = 0,004$ ; скорость агрегации –  $\gamma$ -глобулины;  $r = -0,52$ ,  $p = 0,008$ ); АЧТВ коррелирует с концентрацией глюкозы ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,004$ ) и  $\beta$ -глобулинами ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,006$ ).

Согласно полученным данным, увеличение СОТ и тромбоцитарная гиперфункция отмечаются в дебюте СД1 и сохраняются в разные хронологические периоды болезни. Увеличение тромбоцитарной активности осуществляется за счет прироста интенсивности и скорости агрегации, усиления реакций выброса. Продолжительность заболевания >1 года у преобладающего большинства больных СД1 сопровождается уменьшением на 30% числа кровяных пластинок, что может быть обусловлено снижением стимулирующего действия инсулина на процессы тромбоцитопоза [4]. В параметрах гемокоагуляции выявляется независимое от стажа болезни, но коррелирующее с концентрацией глюкозы, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и тромбоцитарной активностью укорочение АЧТВ.

Большинство исследователей рассматривают тромбоцитарную гиперфункцию при СД как один из основных механизмов развития ангиопатий и тромбогенеза. Функциональная близость эндотелия и тромбоцитов хорошо известна. Доказано также опережающее гипергликемию развитие эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме, нарушении толерантности к глюкозе и впервые выявленном СД [5, 6]. Поэтому активацию агрегации кровяных пластинок на ранних стадиях заболевания логично рассматривать как проявление саногенеза в плане осуществления кровяными пластинками эндотелиально-поддерживающей функции. С прогрессированием заболевания, вероятно, компенсаторная тромбоцитарная реакция трансформируется в патологическую гиперреактивность, играющую, наряду с активацией внутреннего пути коагуляции, определенную роль в развитии атеросклероза и тромбообразования.

Дислипидемия обнаруживается в дебюте СД1 и характеризуется достоверным повышением концентрации ОХС по сравнению с контролем, что сочетается с увеличением таковой ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Увеличение стажа заболевания >3 лет сопровождается дополнительным приростом концен-

трации ХС ЛПНП и ТГ. Повышение уровня ХС ЛПВП на ранних стадиях СД1 связывают с экзогенным гиперинсулинизмом, повышением активности липопротеиновой липазы, стимулирующей катаболизм богатых триглицеридами ХС ЛПОНП и усиливающей продукцию ЛПВП, либо с нарастанием неэтерифицированных форм ЛПВП, обедненных фосфолипидами [7, 8]. Возникающая в данной ситуации функ-



циональная трансформация ЛПВП из «акцептора в донора» и, как следствие, — повышенная концентрация ХС ЛПВП не может расцениваться как маркер антиатерогенного эффекта. Среди других механизмов снижения антиатерогенных свойств ХС ЛПВП рассматриваются структурные особенности липопротеиновых частиц при СД, с утратой протективной функции ЛПВП на фоне прооксидантного и провоспалительного фенотипа [9,10]. Развивающийся в последующем (по нашим данным, при длительности СД >3 лет) прирост концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и снижение уровня ХС ЛПВП обусловлены ослаблением транскрипции гена липопротеиновой липазы и, соответственно, ее активности в условиях хронической инсулиновой недостаточности.

Выявленные изменения липидного спектра сопряжены с изменениями тромбоцитопоза. Традиционные представления об активирующем влиянии липидов на тромбоциты нашли, по нашим данным, подтверждение только у здоровых людей [11] и при сроке СД до 3 мес. Согласно полученным данным, при стаже болезни до 3 мес имеются прямые корреляционные связи между СОТ и концентрацией ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. Поскольку СОТ рассматривается как индикатор тромбоцитарной активности [12], развитие дислипидемии на ранних стадиях может служить дополнительным условием тромбоцитарной активации. В сроки болезни 4–12 мес липидно-тромбоцитарные корреляции не являются достоверными. При стаже от 1 года до 3 лет возникают достоверные противоположные взаимоотношения между показателями тромбоцитопоза и липидами, выявляется также негативное влияние ТГ на степень и скорость агрегации. Если болезнь длится в течение 4–10 лет, отмечаются прямые связи агрегационной активности тромбоцитов с ХС ЛПВП.

Одним из биологических эффектов инсулина является участие в белковом обмене. Диспротеинемия имеется у больных СД с длительностью заболевания до 3 мес и проявляется 2-кратным снижением концентрации  $\alpha_1$ - и повышением уровня  $\alpha_2$ -глобулинов, сочетающимися с уменьшением содержания  $\gamma$ -глобулинов на 24%. Формирующиеся в условиях дефицита инсулина изменения соотношения свободных аминокислот, сульфгидрильных групп способны модифицировать свойства белков у больных СД, приводя к изменению их количественного соотношения или перераспределению внутри фракций [13]. Кроме того, в составе  $\alpha$ -фракций доминируют гликопротеины, являющиеся потенциальным объектом гликирования [14], что обуславливает возможность изменения подвижности при электрофорезе и появления  $\alpha_1$ -субтипов в  $\alpha_2$ -глобулиновой области. Снижение концентрации  $\gamma$ -глобулинов в дебюте СД1 отражает развитие дисфункции иммунной системы. При существовании болезни до 1 года белково-тромбоцитарных корреляций не выявлено. При длительности заболевания >3 лет изменения белкового обмена сопряжены с параметрами, характеризующими тромбоцитопоз. Согласно полученным данным, имеются связи обратной направленности между числом кровяных пластинок и показателем тромбоцита, с одной стороны, и концентрацией общего белка и альбуминов — с другой, что согласуется с имеющимися литературными сведениями о способности гликированных альбуминов увеличивать чувствительность кровяных пластинок к индукторам агрегации [15]. Кроме того, отмечены отрицательные связи показателя тромбоцита и концентрации  $\alpha_1$ - и  $\gamma$ -глобулинов, дополняющиеся при продолжительности заболевания >10 лет негативными влияниями на параметры тромбоцитарной агрегации.

Таким образом, соотношения меняющихся в процессе развития СД1 параметров метаболизма с тромбоцитарными характеристиками в разные сроки болезни неоднозначны. При длительности заболевания до 3 мес, как и у практически здоровых людей, имеются положительные связи «атерогенных» липидов с параметрами характеризующими тромбоцитопоз. При длительности СД1 4–12 мес липидно-тромбоцитарных связей нет, позднее (через 1–3 года) липидно-тромбоцитарные связи приобретают обратный характер, а если СД существует 4–10 лет, выявляются прямые кооперации ХС ЛПВП со степенью агрегации и обратные — с общим белком и альбуминами. Каких-либо объяснений данного феномена в литературе мы не обнаружили. Одной из возможных причин трансформации тромбоцитарно-метаболических отношений может быть модифицирующее влияние процессов гликирования белка и белково-липидных компонентов, меняющих их электрофоретическую подвижность и энзиматические свойства. Однако высказанные соображения нуждаются в экспериментальном подтверждении.

## Литература

1. Schäfer A., Bauersachs J. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis // *Cur. Vasc. Pharmacol.* — 2008; 6: 52–60.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным диабетом (6-е изд.). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой / М., 2013; 119 с.
3. Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Показатели белкового, липидного спектра и гемостаза у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от выраженности ангиопатий // *Сахарный диабет.* — 2010; 2: 77–80.
4. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г. и др. Тромбоцитопоз / М.: Медицина, 2007; 272 с.
5. Singleton J., Rittig K., Enderle M. 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; 101: 1780–4.
6. Singleton J., Smith A., Russell J. et al. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance diabetes // *Diabetes.* — 2003; 52: 2867.
7. Nikkala E., Normala P. Serum lipids and lipoproteins in insulin-treated diabetes // *Diabetes.* — 1978; 27: 1078–86.
8. Becker K. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Third Edition / Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2001; 1545.
9. Sorrentino S., Besler C., Rohrer L. et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy // *Circulation.* — 2010; 121: 110–22.
10. Kronenberg H., Melmed S., Polonsky K. et al. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. / Elsevier Ltd., 2008; 1629–31.
11. Павлищук С.А., Петрик Г.Г., Никольская Л.Ф. Взаимоотношение агрегационной активности тромбоцитов и некоторых параметров метаболизма у здоровых людей // *Физиол. человека.* — 2003; 1: 136–8.
12. Park Y., Schoeni N., Harris W. Mean platelet volumes as an indicator of platelet activation: Methodological issues // *Platelets.* — 2002; 13 (5–6): 301–6.
13. Lukens F. The influence of insulin on protein metabolism // *Diabetes.* — 1953; 2: 491–5.
14. Шевченко О.П., Долгов В.В. Олиференко Г.А. Электрофорез в клинической лаборатории / М.: Реафарм, 2006; 160 с.
15. Rubenstein D., Yin W. Glycated albumin modulates platelet susceptibility to flow induced activation and aggregation // *Platelets.* — 2009; 3: 206–15.

## THE PARAMETERS OF HEMOSTASIS AND PROTEIN AND LIPID METABOLISM AND THE DURATION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

G. Petrik, Candidate of Medical Sciences; S. Pavlishchuk  
Kuban State Medical University, Krasnodar

*It has been found that the platelet coagulation hemostatic changes occurring at the onset of type 1 diabetes mellitus (DM1) are steady-state and unrelated to disease duration and their associated alterations in carbohydrate, protein, and lipid metabolic parameters are determined by the duration of DM1.*

**Key words:** type 1 diabetes mellitus; duration; platelet coagulation hemostasis; protein, lipid metabolism.