

ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА, БЕЛКОВОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

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

Выполнен комплексный анализ параметров гемостаза, белкового и липидного спектра у 196 пациентов в зависимости от длительности у них сахарного диабета типа 2 (СД2). Установлено, что возникающие в дебюте СД2 изменения тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза не зависят от стажа болезни, а сопряжены с изменениями показателей углеводного, белкового, липидного обмена, характер которых определяется длительностью СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, стаж, тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз, белковый, липидный обмен.

Современная концепция управления сахарным диабетом (СД) базируется на принципах снижения риска сосудистых поражений путем достижения эугликемии и целевых показателей липидного спектра, АД. Между тем, по данным 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), поддержание околонормогликемии — очевидное условие профилактики микрососудистых поражений — оказалось не столь доказательным в отношении макрососудистых расстройств. Результаты недавно завершившейся гипополипидемической части исследования ACCORD [1] не подтверждают обоснованность сочетанной терапии фенофибратом и симвастатином с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у большинства больных СД типа 2 (СД2). Вероятно, для оптимизации профилактики макроангиопатий необходим контроль более широкого спектра факторов, влияющих на сосуды больных СД.

Ключевую роль в развитии сосудистых катастроф отводят изменениям гемостаза, развивающимся, согласно современным представлениям, вследствие прогрессирования метаболических нарушений [2]. Однако клинический опыт свидетельствует о неабсолютной правомерности рассмотрения расстройств гемостаза в рамках «отсроченных временных реакций». Комплексных исследований, в которых на одном репрезентативном клиническом материале в хронологическом порядке проанализирован спектр свойственных СД2 метаболических и гемостазиологических расстройств, в доступной литературе мы не обнаружили, в связи с чем целью нашего исследования явилось изучение тромбоцитарно-коагуляционные и метаболические изменения в зависимости от длительности СД2.

В исследование вошли 196 пациентов (137 женщин и 59 мужчин) с СД2, не получающих противополипидемическую, антиагрегантную и (или) антикоагулянтную терапию и распределенных на 5 групп в зависимости от длительности заболевания: 1-я — ≤ 3 мес, 2-я — 4–12 мес, 3-я — 1–3 года, 4-я — 4–10 лет; 5-я — > 10 лет.

Гемограмму и суточную протеинурию исследовали на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer), биохимические показатели — уровни общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов, гликированного гемоглобина — 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 применением Micral-test (Roche). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, США) с использованием стандартных наборов для определения активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, протромбинового времени с расчетом международного нормализованного отношения, уровня фибриногена. Для выявления растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) использовали ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) (Технология-стандарт, Россия) в конечной концентрации 1,25 и 2,5 мкг/мл (АДФ_{1,25; 2,5}).

Верификацию диагноза СД, наличие и выраженность ангиопатий осуществляли в соответствии с рекомендациями Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий [3]. Контрольную группу составили 24 практически здоровых добровольца свидетельством физического благополучия которых явилось отсутствие жалоб, пребывания на диспансерном учете, обращений по поводу хронических заболеваний, наличие полной трудоспособности. Клиническая характеристика, биохимические и гемостазиологические показатели обследованных представлены в табл. 1.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ Statistica (StatSoft, версия 6.1, США). При описании результатов использовались Me, 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 2 группами в случае количественных показателей использовали ранговый критерий Манна–Уитни; множественное сравнение групп осуществляли методом Краскела–Уоллиса. Взаимосвязи между качественными переменными исследовали с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). При выявлении связей между сопоставляемыми показателями применяли метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Параметры тромбоцитарного гемостаза в ранние сроки СД2 характеризуются десятипроцентным увеличением объема кровяных пластинок ($p=0,0001$) и ростом тромбоцитарной агрегации в 2,8 раза ($p<0,001$), нарушением дезагрегации ($\chi^2=6,1$; $p<0,05$) и усилением реакций выброса по отношению к таковым у здоровых (табл. 2). Увеличение среднего объема тромбоцитов и гиперагрегация с нарушением дезагрегации и усилением реакций выброса сохраня-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с СД2 в зависимости от длительности заболевания; медиана (Ме) 25; 75

Показатель	Длительность заболевания					Контроль (n=24)
	≤3 мес (n=53)	4-12 мес (n=16)	1-3 года (n=24)	4-10 лет (n=50)	11-20 лет (n=53)	
	1	2	3	4	5	
Возраст, годы	54,0 (47,0; 57,0)	52,0 (48,0; 56,5)	57,0 (50,0; 61,0)	53,0 (48,0; 55,0)	56,0 (54,0; 58,0)	55,0 (49,0; 57,0)
n	36	12	18	31	40	18
Ангиоретинопатия, п:						
отсутствует	42	9	3	–	–	–
I степени	11	7	19	46	20	–
II степени	–	–	2	24	42	–
III степени	–	–	–	17	8	–
Нефропатия, п:						
отсутствует	41	10	3	1	–	–
I степени	12	6	19	29	16	–
II степени	–	–	2	17	32	–
III степени	–	–	–	3	5	–
ИБС, п:						
стенокардия I ФК	–	1	2	–	1	–
стенокардия II ФК	–	–	6	11	17	–
стенокардия Ш ФК	–	–	1	3	3	–
Перенесенный инфаркт миокарда	–	–	–	5	4	–
ИМТ, кг/м ²	29,7 (29,7; 32,5)	27,8 (19,1; 34,9)	31,2 (27,1; 36,4)	31,4 (28,2; 35,3)	31,7 (27,7; 34,7)	28,6 (27,2; 30,5)

Примечание: ФК – функциональный класс; ИМТ – индекс массы тела.

ется в последующем на протяжении всего заболевания и, как было показано ранее, не зависит от наличия ангиопатий [4]. При этом тромбоцитарная активность увеличивается вследствие прироста интенсивности и скорости агрегации. Интегральный показатель – площадь под кривой

агрегации – в 1,8–3,0 раза ($p < 0,05$) превышает таковой у здоровых людей.

В показателях гемокоагуляции имеется независимое от стажа болезни и типа СД укорочение АЧТВ на 11–20% (рис. 1), демонстрирующее, по данным корреляционно-

Таблица 2

Показатели тромбоцитарного гемостаза у пациентов с СД2 в зависимости от длительности заболевания; Ме (25; 75)

Показатель	Длительность заболевания					Контроль (n=24)
	≤3 мес (n=53)	4-12 мес (n=16)	1-3 года (n=24)	4-10 лет (n=50)	11-20 лет (n=53)	
	1	2	3	4	5	
Тромбоцитограмма						
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	263 (229; 325)	262 (231; 316)	230 (192; 270)	257 (227; 310)	245 (198; 290)	247 (190; 320)
СОТ, мкм ³	10,0 (9,2; 11,0)**	9,5 (8,6; 10,6)*	9,6 (8,7; 10,3)*	9,6 (9,1; 10,3)**	9,9 (9,1; 10,8)**	9,0 (8,1; 9,8)
Тромбокрит, %	27,2 (22,4; 33,1)	24,9 (19,5; 28,4)	22,7 (17,1; 26,5)	25,1 (20,6; 31,6)	23,4 (19,5; 29,1)	22,7 (17,4; 26,0)
Агрегатограмма						
АДФ – 1,25 мкг/мл						
Площадь под кривой агрегации, см ²	39,0 (22,3; 49,0)**	27,0 (7,9; 47,0)*	43,0 (25,4; 48,0)**	37,0 (24,0; 46,2)**	39,3 (21,0; 46,0)**	14,0 (8,9; 25,8)
Степень агрегации, %	46,8 (38,6; 54,9)**	33,8 (10,2; 62,8)*	53,7 (27,0; 61,8)**	46,0 (28,3; 55,6)**	49,5 (26,1; 58,8)**	21,1 (16,7; 32,3)
Скорость за 30 с, %/мин	52,6 (43,3; 56,2)**	34,9 (14,6; 52,7)**	43,4 (26,8; 53,4)**	38,4 (28,8; 53,0)*	44,8 (25,4; 55,8)**	24,9 (12,9; 36,6)
Число случаев дезагрегации	n=28 ⁶	n=9 ⁶	n=10 ⁶	n=14 ⁶	n=16 ⁶	n=19
АДФ – 2,5 мкг/мл						
Площадь под кривой агрегации, см ²	48,5 (40,5; 55,0)**	39,3 (13,3; 51,4)*	51,0 (40,0; 56,0)*	45,0 (38,2; 52,0)*	46,6 (36,0; 53,0)**	31,9 (17,8; 45,5)

Примечание. Достоверность различий с контролем: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,001$; СОТ – средний объем тромбоцитов.

го анализа, наличие обратных математических, но прямых функциональных связей с показателем тромбокрита ($r=-0,29$; $p<0,001$) и параметрами тромбоцитарной агрегации ($r=-0,38$ – площадь под кривой агрегации; $r=-0,48$; $p<0,001$).

Повышение концентрации РФМК при длительности заболевания >3 мес до 4,7 (4,0; 5,5) мг/дл при 4,0 (4,0; 4,2) мг/дл в контроле ($p<0,001$) сопряжено с увеличением концентрации фибриногена ($r=0,44$; $p<0,001$). Концентрация последнего уже в дебюте диагностики СД2 на 14% ($p=0,003$) превышает показатели здоровых и увеличивается на 25% ($p<0,001$) при стаже заболевания >4 лет (рис. 2).

Изменения липидного состава крови у пациентов с длительностью СД ≤ 3 мес представлены ($p<0,001$) повышением на 13% концентрации ОХС, на 58% – концентрации триглицеридов ($p<0,001$) и отсутствием достоверных различий концентраций ХС ЛПНП и ХС ЛПВП с контрольной группой (табл. 3). По данным корреляционного анализа, между параметрами тромбоцитарного гемостаза и показателями липидного спектра выявляются связи с ХС ЛПВП, показателем тромбокрита ($r=0,50$; $p<0,001$), с одной стороны, и числом кровяных пластинок – с другой ($r=0,49$; $p<0,001$). Выявленная дислипидемия существенных количественных изменений в течение 1

года не претерпевает, 1 год спустя отмечается дополнительный прирост концентрации ХС ЛПНП на 29% по отношению к показателям 1-й группы ($p=0,006$). При этом определяются разнонаправленные кооперации умеренной силы между СОТ ХС ЛПВП ($r=0,51$; $p=0,04$) и ХС ЛПНП ($r=-0,46$; $p=0,04$), параметрами агрегационной активности и показателями липидного спектра в парах: степень агрегации – ОХС – $r=-0,50$; $p=0,01$; ХС ЛПНП – $r=-0,70$; $p=0,001$; скорость агрегации – $r=-0,64$; $p=0,003$. При длительности заболевания >4 лет наблюдаются многочисленные отрицательные связи умеренной силы между показателями липидного спектра и параметрами, характеризующими как тромбоцитобразование, так и ААКП (число кровяных пластинок – ХС ЛПНП: $r=-0,39$; $p=0,01$; тромбокрит – ОХС: $r=-0,30$; $p=0,03$; тромбокрит – ХС ЛПНП: $r=-0,47$; $p=0,002$; СОТ – ОХС: $r=-0,36$; $p=0,01$; СОТ – ХС ЛПНП: $r=-0,47$; $p=0,001$; скорость агрегации – ХС ЛПНП: $r=-0,40$; $p=0,008$; интенсивность реакций выброса – ХС ЛПНП: $r=-0,36$; $p=0,02$). При стаже заболевания >10 лет прослеживаются связи между показателями липидного спектра и характеристиками тромбоцитарной активности (площадь агрегации – ХС ЛПНП: $r=-0,31$; $p=0,03$; площадь агрегации – ХС ЛПВП: $r=0,42$; $p=0,004$; скорость агрегации – ХС ЛПНП: $r=-0,44$; $p=0,001$; скорость агрегации – ХС ЛПВП: $r=0,31$; $p=0,04$; интенсивность реакций выброса – ХС ЛПВП: $r=0,39$; $p=0,009$).

Нарушения углеводного и липидного обмена сопровождаются диспротеинемией. Изменения белковых фракций в дебюте СД2 характеризуются двукратным снижением концентрации α_1 -глобулинов ($p=0,05$ по отношению к контрольной группе), повышением уровня α_2 -глобулинов в 1,3 раза ($p=0,001$) по сравнению с таковыми у здоровых, а также 20% приростом концентрации β -глобулинов по отношению к контролю ($p=0,03$). По данным корреляционного анализа, α_1 - и β -глобулины демонстрируют высокие обратные кооперации с СОТ (соответственно $r=-0,84$; $p<0,001$; $r=0,56$, $p=0,05$), α_2 - и β -глобулины – со степенью ($r=0,62$; $p=0,03$; $r=0,81$; $p<0,001$), скоростью агрегации ($r=0,60$; $p=0,03$; $r=0,74$; $p=0,003$) и интенсивностью реакций выброса ($r=0,56$; $p=0,05$; $r=0,86$; $p<0,001$) и слабые прямой направленности корреляционные связи в парах фибриноген – число тромбоцитов ($r=0,31$; $p=0,03$), тромбокрит ($r=0,36$; $p=0,01$). В группах пациентов с длительностью заболевания >1 года большинству показателей белковых фракций не различа-

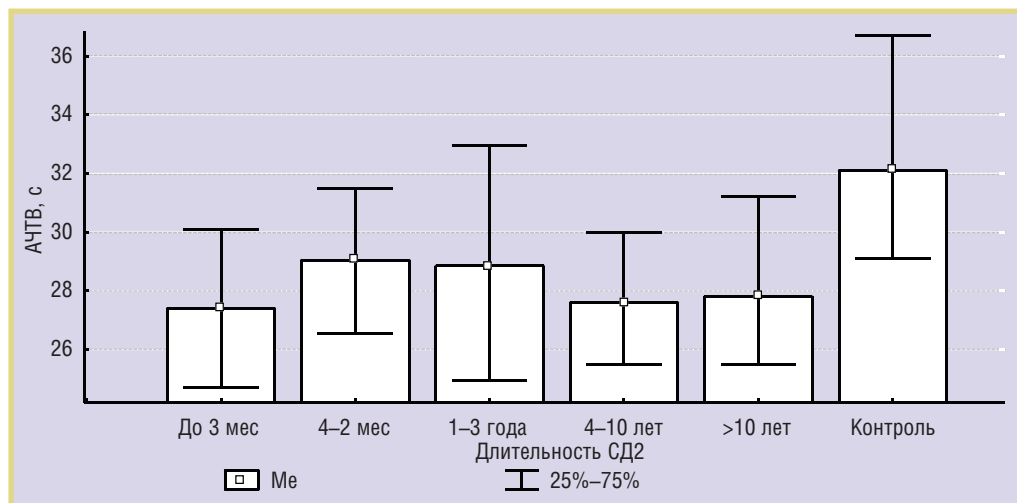


Рис. 1. АЧТВ при СД2 в зависимости от длительности заболевания

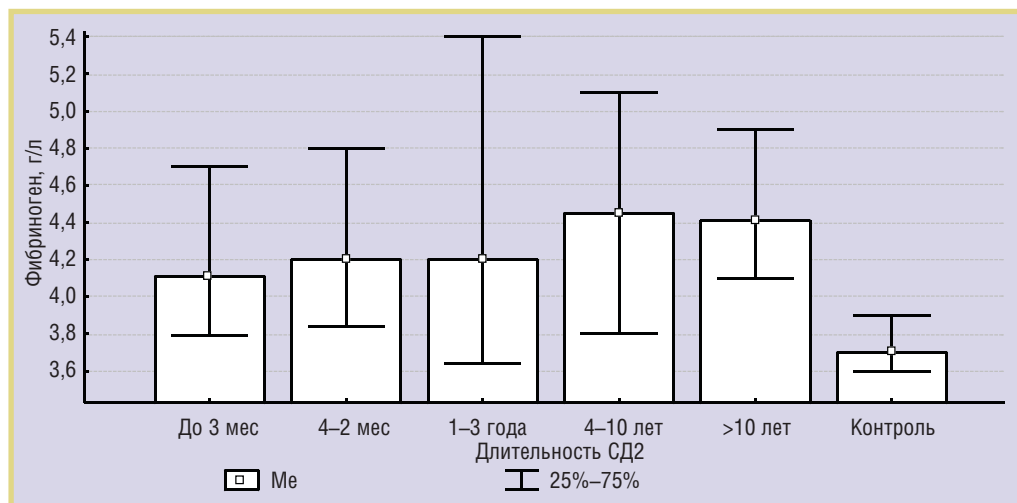


Рис. 2. Концентрация фибриногена при СД2 в зависимости от длительности заболевания

Таблица 3

Биохимические показатели пациентов с СД2 в зависимости от длительности заболевания, Ме (25; 75)

Показатель	Длительность заболевания					Контроль (n=24)
	≤3 мес (n=53)	4–12 мес (n=16)	1–3 года (n=24)	4–10 лет (n=50)	11–20 лет (n=53)	
	1	2	3	4	5	
Глюкоза, ммоль/л	7,6 (6,4; 10,0) ^{6*}	7,5 (6,2;8,3) ^{6*}	7,4 (4,9; 8,6) ^{6*}	8,6 (6,9;10,3) ⁶	9,6 (6,9; 12,2) ^{6*}	4,6 (4,2;4,9)
Гликированный гемоглобин, %	9,9 (8,8; 11,1) ^{6*}	10,1 (8,1;11,6) ^{6*}	9,4 (6,2; 11,2) ^{6*}	10,1 (7,0; 12,5) ^{6*}	9,7 (7,6; 10,4) ⁶	4,6 (4,4; 4,8)
ОХС, ммоль/л	5,4 (4,7; 6,4) ^{5,6*}	5,7 (5,1; 7,2) ⁶	6,1 (5,2; 7,2) ^{6*}	5,9 (5,1; 6,7) ^{6*}	6,3 (5,3; 6,9) ^{1,6*}	4,8 (4,4; 5,2)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 (3,1; 4,6)	3,5 (3,1; 5,6)	4,5 (3,8; 6,7) ^{6,4}	3,9 (3,4; 4,7)	3,9 (3,0; 5,2)	3,7 (3,1; 4,2)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1; 1,6)	1,3 (1,2; 1,6)	1,2 (1,1; 1,8)	1,2 (1,0; 1,5)	1,2 (0,98; 1,5)	1,3 (1,2; 1,5)
Триглицериды, ммоль/л	1,9 (1,3; 2,1) ^{6*}	1,9 (1,2; 2,2) ⁶	1,8 (1,3; 2,4) ^{6*}	2,0 (1,7; 2,8) ^{6*}	2,0 (1,5; 3,0) ⁶	1,2 (0,9; 1,3)
α ₁ -Глобулины, г/л	1,9 (1,7; 3,2) ^{2,3,4,5,6}	4,0 (2,6; 5,0)	4,8 (3,8; 5,4)	4,2 (3,4; 4,6)	4,0 (3,2; 4,9)	4,0 (1,6; 4,8)
α ₂ -Глобулины, г/л	8,1 (6,9; 8,4) ^{2,6*}	6,6 (5,2;7,5) ¹	7,2 (6,7; 7,6)	6,9 (5,3; 7,8)	6,9 (6,2; 7,9)	6,2 (5,3; 7,1)
β-Глобулины, г/л	10,2 (8,3; 11,4) ^{4,5,6}	9,5 (8,5; 10,5)	9,3 (7,4; 9,6)	8,9 (7,6; 9,9)	8,8 (7,8; 10,1)	8,4 (7,6; 10,5)
γ-Глобулины, г/л	12,0 (9,3; 13,5)	14,4 (9,6; 14,8)	14,4 (13,2;16,3)	13,9 (11,4; 16,3)	13,4 (11,4;15,4)	12,9 (11,7; 16,0)
Креатинин, ммоль/л	82,6 (73,2; 91,4)	77,1 (70,0; 87,4)	77,0 (69,8; 83,0)	75,3 (60,0; 90,0)	80,7 (70,0;94)	70,0 (66,0; 80,0)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	88,8 (69,7; 106)	99,7 (80,1;121)	92,8 (66,3; 109)	92,5 (66,1;123)	84,5 (61,7; 102)	99,9 (77,9;120)

Примечание. Цифрами над показателями обозначены номера групп с достоверностью различий при $p < 0,05\%$; * – достоверность различий при $p < 0,001$.

ются с таковыми в контроле, однако, по данным корреляционного анализа, имеются многочисленные, преимущественно отрицательной направленности, связи между белковыми показателями и параметрами тромбоцитарного гемостаза: при длительности заболевания от 1 до 3 лет – в парах СОТ – β-глобулины ($r = -0,70$; $p = 0,04$), площадь агрегации АДФ₂ – β-глобулины ($r = -0,84$; $p = 0,005$); при стаже заболевания 4–10 лет – в парах γ-глобулины и показатель тромбокрита ($r = -0,48$; $p = 0,02$), СОТ ($r = -0,51$; $p = 0,03$). Продолжительность болезни >10 лет характеризуется наличием коопераций между показателем тромбокрита и α₂-глобулинами ($r = 0,42$; $p = 0,03$), площадью под кривой агрегации и α₁-глобулинами ($r = -0,43$; $p = 0,02$), а также в парах скорость агрегации – α₂-глобулины ($r = 0,45$; $p = 0,02$), γ-глобулины ($r = -0,62$; $p < 0,001$).

Существует стереотипное рассмотрение сопряженности частоты сосудистых осложнений с нарушениями липидного спектра. Действительно, дислипидемия обнаруживается в дебюте СД, носит прогностически неблагоприятный характер и характеризуется сочетанием гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, которые со временем существенных изменений не претерпевают и сопровождаются приростом ХС ЛПНП. Указанные изменения обусловлены инсулинорезистентностью со снижением активности липопротеиновой липазы и увеличенным поступлением свободных жирных кислот из адипоцитов. Наряду с избыточным образованием печеночного апо-В поступление свободных жирных кислот способствует синтезу триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности в печени [5, 6]. Между тем одним из биологических эффектов инсулина является участие в белковом обмене. Диспротеинемия, по нашим данным, имеется у пациентов с длительностью заболевания до 3 мес и проявляется двукратным снижением концентрации α₁- и повышением концентрации α₂-глобулинов, что сочетается с 20% приростом концентрации β-глобулинов.

Формирующиеся в условиях дефицита инсулина и (или) инсулинорезистентности изменения соотношения свободных аминокислот, сульфгидрильных групп способны модифицировать свойства белков у больных СД, приводя к изменению их количественного соотношения и (или) перераспределения внутри фракций [7]. Кроме того, в составе α-фракций доминируют гликопротеиды, являющиеся потенциальным объектом гликации [8], что не исключает возможности изменения их подвижности при электрофорезе и появления α₁-субтипов в α₂-глобулиновой области. Прирост количества β-глобулинов обусловлен повышением концентрации ХС и триглицеридов, являющихся преобладающими компонентами β-электрофоретического спектра. Диабетическая диспротеинемия на фоне нарушенной проницаемости эндотелия предпологает к инфильтрации субэндотелиального пространства грубодисперсными белками, синтезу патологических гликопротеидов [9]. Значение глико- и липопротеидов в генезе сосудистых поражений показано в работах П.Н. Боднара (1973), обнаружившего прямые корреляционные связи между концентрацией α₂-глобулинов, α₂-гликопротеидов, β-липопротеидов и скоростью распространения пульсовой волны.

Немаловажным проявлением диспротеинемии в аспекте формирования ангиопатий является гиперфибриногенемия, которая выявляется у пациентов с СД2 в дебюте заболевания. Ее возникновение связывают с образованием в процессе гликирования макромолекулярного комплекса и фибриногена низкой молекулярной массы, устойчивого к протеолитическому действию ферментов плазминовой системы [11]. По данным E. Cogrado и соавт. (2006), гиперфибриногенемия сохраняется у пациентов с СД2 даже при хорошем контроле гликемии и коррелирует с продолжительностью заболевания, содержанием гликированного гемоглобина, утолщением меди, что позволяет использовать

ее в качестве независимого прогностического фактора риска развития сосудистых поражений [13].

Увеличение СОТ, усиление их функциональной активности и активация внутреннего пути коагуляции также зафиксированы нами в дебюте заболевания. Абсолютное большинство исследователей рассматривают изменения тромбоцитарного гемостаза при СД как один из основных механизмов развития ангиопатий и тромбогенеза. Мнения расходятся только в отношении пускового фактора развития гиперагрегации. Одни связывают ее с дисметаболическими и гиперосмолярными изменениями [14], другие — с функционированием ионных каналов [15, 16], третьи — с повышением экспрессии молекул адгезии и потенцированием тромбоцитарно-клеточных контактов [17, 18]. Согласно нашим данным, уже в дебюте СД2 измененные показатели белкового и липидного обмена способны оказывать трансформирующие влияния на тромбоцитарный гемостаз. При продолжительности СД2 до 3 мес отмечены прямые влияния фибриногена и α_2 - и β -глобулинов на параметры, характеризующие тромбоцитопоз и агрегационную активность тромбоцитов. Длительность заболевания >1 года характеризуется наличием многочисленных влияний разнонаправленных белково-липидных компонентов на тромбоцитарное звено гемостаза.

Функциональная близость эндотелия и тромбоцитов хорошо известна. Достаточно доказано опережающее гипергликемию развитие эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме, нарушении толерантности к глюкозе и впервые выявленном СД [19, 20]. Поэтому гиперагрегацию кровяных пластинок на ранних стадиях заболевания логично рассматривать как проявление саногенеза: осуществление кровяными пластинками эндотелиально-поддерживающей функции. Прогрессирование метаболических нарушений трансформирует компенсаторную тромбоцитарную реакцию в патологическую гиперреактивность, играющую определенную роль в развитии атеросклероза и тромбообразования.

Таким образом, изменения углеводного, липидного спектра, диспротеинемия и активация тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза имеются уже в дебюте СД2, что определяет необходимость включения в план профилактических мероприятий по предотвращению прогрессирования ангиопатий не только достижение целевых значений углеводного и липидного обмена, но и строгий контроль показателей белкового спектра и гемостаза.

Результаты исследования позволяют заключить, что:

- параметры гемостаза при СД характеризуются достоверным увеличением среднего объема кровяных пластинок, показателей агрегационной активности в сочетании с уменьшением АЧТВ; эти характеристики обнаруживаются в дебюте СД и сохраняются при любой длительности болезни;
- диспротеинемия в дебюте СД2 характеризуется повышением концентрации фибриногена и изменениями глобулиновых фракций в виде разнонаправленных изменений в α -фракции и увеличения β -субтипа;
- дислипидемия имеется уже на ранних стадиях СД2, проявляется достоверным увеличением концентрации ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и сохраняется при прогрессировании болезни;
- соотношения меняющихся в процессе развития СД2 параметров метаболизма с тромбоцитарными характеристиками в разные сроки болезни неоднозначны; отмечены прямые влияния фибриногена и α_2 - и β -глобулинов на параметры, характеризующие тромбоцитопоз и

агрегационную активность тромбоцитов; при длительности заболевания >1 года определяется наличие многочисленных разнонаправленных белково-липидных влияний на тромбоцитарное звено гемостаза.

Литература

1. ACCORD Study Group. Effect of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus // N. Engl. J. Med. – 2010; 362: 1563–74.
2. Michelson A. Platelets. Second Edition / Academic Press, 2007; p. 697–713.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (4-е изд.). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой / М., 2009; 103 с.
4. Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Показатели метаболизма и гемостаза у больных с сахарным диабетом 2-го типа с различной выраженностью ангиопатий // Пробл. эндокринологии. – 2010; 2: 15–9.
5. Sparks J., Sparks C. Insulin modulation of hepatic synthesis and secretion of apolipoprotein B by rat hepatocytes // J. Biol. Chem. – 1990; 265: 8854–62.
6. Reven G. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profil. The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2005; 34: 49–62.
7. Lukens F. The influence of insulin on protein metabolism // Diabetes. – 1953; 2: 491–5.
8. Шевченко О.П., Долгов В.В. Олиференко Г.А. Электрофорез в клинической лаборатории / М.: Реафарм, 2006; 160 с.
9. Taylor K. Diabetes and the heart. 1-st. Ed. / Oxford: Oxford, 1992.
10. Боднар П.И. Роль нарушений белкового обмена в патогенезе диабетических ангиопатий // Пробл. эндокринологии. – 1973; 2: 3–7.
11. Le Dévéhat C., Khodabandehlou T., Vimeux M. Diabetes mellitus and fibrinogen. Hemorrhological and microcirculatory consequences // J. Mal. Vasc. – 2000; 25 (1): 53–7.
12. Corrado E., Rizzo M., Muratori I. Association of elevated fibrinogen and CRP levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertensive type 2 diabetes // Arch. Med. Res. – 2006; 3798: 1004–9.
13. Kannel W., D'Agostino R., Wilson P. et al. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience // Am. Heart J. – 1990; 120: 672–6.
14. Ferretti G., Rabini R., Bacchetti T. et al. Glycated Low Density Lipoproteins Modify Platelet Properties: A Compositional and Functional Study // J. Clin. Endocrinol & Metabolism. – 2002; 87 (5): 2180–4.
15. Caimi G., Presti R., Montana M. Membrane fluidity, membrane lipid pattern, and cytosolic Ca^{2+} content in platelets from a group of type II diabetic patients with macrovascular complications // Diabetes Care. – 1995; 18 (1): 60–3.
16. Watala C., Boncer M., Golanski J. et al. Platelet membrane lipid fluidity and intraplatelet calcium mobilization in type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Haematol. – 1998; 61: 319–26.
17. Tschoepe B. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2005; 2: 16–23.
18. Vaidyula V., Boden G., Rao K. Platelet and monocyte activation by hyperglycemia and hyperinsulinemia in healthy subjects // Platelets. – 2006; 17 (8): 498–500.
19. Balletshofer B., 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.
20. Singleton J., Smith A., Russell J. et al. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance diabetes // Diabetes. – 2003; 52: 2867.

THE PARAMETERS OF HEMOSTASIS PROTEIN AND LIPID METABOLISM IN RELATION TO THE DURATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

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

The parameters of hemostasis protein and lipid spectrum were comprehensively analyzed in 196 patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in relation to its duration. It was ascertained that the platelet coagulation hemostatic changes occurring at the onset of DM2 were unrelated to the duration of the disease and associated with alterations in carbohydrate, protein, and lipid metabolic parameters, the pattern of which was determined by the duration of DM2.

Key words: type 2 diabetes mellitus; duration; platelet coagulation hemostasis; protein and lipid metabolism.