

# Гемостаз у детей и взрослых с сахарным диабетом 1 типа

Е.И. Кондратьева, Г.А. Суханова, В.В. Новицкий, Е.Ю. Кретьова,  
Е.В. Кириенкова, Т.А. Милованова, Н.Г. Гулиева

Сибирский государственный медицинский университет  
(ректор – акад. РАМН В.В. Новицкий), Томск

**С**ахарный диабет (СД) и его сосудистые осложнения являются медицинской и социально-экономической проблемой всех стран мира [1, 2, 6, 9]. Исследования последних лет направлены на изучение механизмов развития эндотелиальной дисфункции, обуславливающей развитие микро- и макроангиопатий [11]. Физиология гемостаза здоровых детей и взрослых хорошо изучена, однако анализа показателей гемостаза в различные возрастные периоды не проводилось.

Цель: провести сравнительный анализ состояния коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у детей, подростков и взрослых при СД 1.

## Объект и методы исследования

Обследовано 335 человек, из них 117 здоровых лиц и 118 детей, подростков и взрослых с СД 1 в возрасте от 11 до 50 лет, которые были разделены на 5 возрастных групп. В 1-ю группу вошли дети от 11 до 14 лет, во 2-ю – подростки от 15 до 18 лет. Взрослые в возрасте от 19 до 25 лет составили 3-ю группу, от 26 до 40 лет – 4-ю группу, от 40 до 50 лет – 5-ю группу. Дети, подростки, взрослые контрольных групп не имели сердечно-сосудистой патологии, нарушений углеводного и липидного обмена. Больные с СД находились на лечении в эндокринологическом отделении Детской больницы № 1 и в Областной клинической больнице г. Томска, а также в МСЧ № 81 г. Северска. Диагноз СД 1 устанавливался согласно классификации ВОЗ [5]. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Дизайн исследования – простое, сравнительное.

Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической биохимии МСЧ № 81 г. Северска (зав. Е.Ю. Кретьова). Материалом для исследования служила венозная и капиллярная кровь. Полученные данные в контрольных группах сравнивали с референтными значениями здоровых людей [3]. Тромбоцитарный гемостаз оценивали по количеству тромбоцитов, индуцированной агрегации под влиянием адреналина, АДФ, ристомицина, коллагена на агрегометре «SOLAR» (Беларусь). Коагуляционный гемостаз оценивали по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), протромбиновому времени (ПВ), про-

тромбиновому отношению (ПО), тромбиновому времени (ТВ) и уровню фибриногена (ФГ). Концентрацию ФГ определяли в плазме хронометрическим методом на гемокоагулометре CGL 2110, «SOLAR» (Беларусь). Состояние антикоагулянтного звена оценивали по активности антитромбина III (АТ III), протеина С. Активность АТ III определяли колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi – 911, а протеина С – с помощью набора «Парус-тест» на гемокоагулометре CGL 2110, «SOLAR». Активность фибринолитической системы изучали, определяя РФМК в орто-фенантролиновом тесте, D-димер методом моноклональных антител на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi – 911, плазминоген – с помощью набора «ХромоТехПлазминоген» на гемокоагулометре CGL 2110, «SOLAR» [3].

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов SAS 8.0, Statistika 6.0. Для количественных показателей рассчитывали медиану (Me) и 1,3 квартили (Q1 и Q3). Для сравнения значений показателей в двух группах был использован метод непараметрической статистики – критерий Манна–Уитни [4]. Проверка на нормальность проводилась по критерию согласия Шапиро–Уилка. Различия двух сравниваемых величин считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

На первом этапе работы (табл. 2) было проведено сравнение показателей коагуляционного гемостаза у детей и подростков, больных СД 1, со здоровыми лицами. Исследование показало, что у больных детей в возрасте от 11 до 14 лет и подростков ТВ оказалось ниже такового в норме ( $p < 0,001$ ). Количество же антитромбина III в обеих обследуемых группах, напротив, превышало соответствующие значения у здоровых лиц того же возраста ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,047$  соответственно). Уровень D-димера у детей и подростков с СД также был выше, чем в контроле ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Можно предположить, что усиление антикоагулянтных (повышение антитромбина III) и фибринолитических (повышение уровня D-димера) свойств крови у больных

Таблица 1

Характеристика больных с сахарным диабетом						
Показатель		1-я группа 11–14 лет, n=30	2-я группа 15–18 лет, n=27	3-я группа 19–25 лет, n=26	4-я группа 26–40 лет, n=24	5-я группа 41–50 лет, n=12
Пол	М	17	14	11	12	4
	Ж	13	13	15	12	8
Давность заболевания, годы		5±3	7±3	21±2	33±5	45±2
Средний возраст, годы		12±1	16±1	8±4	10±8	14±11
HbA <sub>1c</sub> , %		14±4	16±5	12±5	10±4	12±4
Диабетическая нефропатия, n (%)	Стадия микроальбуминурии	1(3)	9(33)	5(19)	3(13)	2(17)
	Стадия протеинурии	1(3)	–	5(19)	5(20)	3(25)
Диабетическая ретинопатия, n (%)		6(20)	8(30)	11(42)	7(29)	7(58)

Таблица 2

Показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, Ме (Q1–Q3)						
Показатель	1-я группа (11–14 лет)		p	2-я группа (15–18 лет)		p
	Контроль, n=33	СД1, n=26		Контроль, n=27	СД1, n=27	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	304,00 (289,50–338,00)	222,50 (190,00–270,00)	0,001	290,00 (250,00–309,00)	250,00 (215,00–280,00)	0,006
АЧТВ, с	32,00 (30,00–34,50)	32,00 (30,00–34,50)	0,764	32,00 (30,00–35,00)	32,00 (30,00–35,00)	0,849
ПВ, с	14,20 (13,50–15,00)	13,80 (13,00–15,00)	0,178	16,00 (15,00–16,00)	13,40 (12,60–13,80)	0,000
ПО	0,96 (0,90–1,00)	1,00 (0,90–1,10)	0,067	1,00 (1,00–1,00)	1,00 (0,90–1,07)	0,540
ТВ, с	17,00 (15,50–19,00)	15,00 (14,00–15,00)	0,000	16,00 (15,00–17,00)	14,00 (14,00–15,00)	0,000
Фибриноген, г/л	2,70 (2,15–2,95)	3,00 (2,60–3,30)	0,005	2,90 (2,20–3,00)	3,00 (2,60–3,50)	0,016
РМФК, мг/100 мл	3,50 (3,50–3,50)	3,50 (3,50–3,50)	0,092	3,50 (3,50–3,50)	3,50 (3,50–3,50)	0,010
Плазминоген, %	90,00 (82,50–110,00)	93,00 (81,00–106,00)	0,726	88,00 (73,00–103,00)	83,50 (75,00–106,00)	0,735
Антитромбин III, %	109,00 (101,50–114,00)	122,00 (108,00–128,00)	0,004	109,00 (104,00–116,00)	120,00 (104,00–134,00)	0,047
D-димер, мкг/мл	0,01 (0,01–0,01)	0,12 (0,07–0,21)	0,000	0,01 (0,01–0,01)	0,16 (0,05–0,21)	0,000
АТ с АДФ, %	81,00 (75,00–84,50)	80,00 (70,00–101,00)	0,428	81,00 (70,00–89,00)	87,00 (76,50–99,50)	0,035
АТ с адреналином, %	85,50 (072,50–92,00)	101,00 (88,00–129,00)	0,005	84,00 (75,00–97,00)	83,00 (53,00–99,00)	0,795
АТ с ристомидином, %	93,50 (82,00–109,50)	115,50 (103,50–133,50)	0,003	101,00 (88,00–112,00)	114,00 (97,00–124,50)	0,031
АТ с коллагеном, %	78,50 (72,00–85,00)	87,00 (60,50–111,50)	0,271	75,00 (54,00–85,00)	86,00 (62,00–105,00)	0,040

Примечание. p – достоверность по сравнению с контролем.

детей и подростков является реакцией организма на повышение активности свертывающей системы крови (снижение ТВ).

Количество тромбоцитов у детей и подростков, больных СД 1, оказалось ниже нормы, хотя и не вышло за пределы референтных значений. Полученные

результаты можно объяснить хронической гипергликемией у больных, которая вызывает гликозилирование белковых компонентов клеточных мембран и приводит к снижению продолжительности жизни тромбоцитов. Несмотря на более низкое (по сравнению со здоровыми) число тромбоцитов у больных детей, адгезивно-

Таблица 3

Показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у взрослых с сахарным диабетом 1 типа Me(Q1–Q3)									
Показатель	3-я группа (19–25 лет)		p	4-я группа (26–40 лет)		p	5-я группа (41–50 лет)		p
	Контроль, n=14	СД1, n=26		Контроль, n=25	СД1, n=25		Контроль, n=12	СД1, n=11	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	285,00 (261,00–330,00)	250,00 (207,50–285,00)	0,037	255,00 (240,00–298,00)	265,00 (243,00–300,00)	0,602	255,50 (230,50–297,50)	260,00 (210,00–306,00)	0,869
АЧТВ, с	33,00 (32,00–34,00)	32,50 (30,00–35,00)	0,909	34,00 (31,00–36,00)	33,00 (32,00–38,00)	0,514	30,50 (29,00–36,00)	31,00 (28,00–36,00)	0,619
ПВ, с	15,35 (14,00–15,90)	13,05 (12,10–14,00)	0,003	13,80 (13,00–14,60)	12,80 (12,00–13,00)	0,0001	14,35 (13,45–14,90)	12,20 (11,80–13,40)	0,003
ПО	0,98 (0,90–1,00)	0,91 (0,90–1,00)	0,275	1,00 (0,90–1,00)	0,93 (0,90–1,00)	0,219	0,94 (0,00–1,00)	0,94 (0,90–0,99)	0,926
ТВ, с	16,50 (15,00–17,00)	14,15 (13,00–16,00)	0,001	16,00 (15,00–17,00)	14,00 (13,30–15,00)	0,002	16,50 (14,50–17,50)	14,10 (14,00–15,20)	0,027
Фибриноген, г/л	3,00 (3,00–3,10)	3,05 (2,80–3,60)	0,382	2,70 (2,40–3,10)	3,20 (3,00–3,90)	0,003	3,35 (3,20–3,70)	3,20 (2,80–3,60)	0,172
РМФК, мг/100 мл	3,50 (3,50–3,50)	3,50 (3,50–3,50)	0,084	3,50 (3,50–3,50)	3,50 (3,50–3,50)	0,065	3,50 (3,50–3,50)	3,50 (3,50–3,50)	0,296
Плазминоген, %	85,50 (78,00–100,00)	103,00 (76,00–130,00)	0,089	100,00 (78,00–112,00)	88,00 (71,00–110,00)	0,219	100,00 (82,50–107,00)	83,00 (76,00–98,00)	0,102
Антитромбин III, %	105,00 (94,00–110,00)	115,50 (105,00–123,00)	0,032	108,00 (101,00–112,00)	108,00 (103,00–115,00)	0,679	99,00 (96,00–110,00)	110,00 (98,00–115,00)	0,116
D-димер, мкг/мл	0,02 (0,01–0,03)	0,20 (0,09–0,42)	0,000	0,02 (0,01–0,02)	0,15 (0,05–0,34)	0,001	0,04 (0,02–0,06)	0,22 (0,12–0,33)	0,007
АТ с АДФ, %	74,00 (60,00–75,00)	95,00 (79,00–124,00)	0,001	81,00 (69,00–88,00)	81,50 (70,00–99,50)	0,464	78,50 (71,50–88,00)	83,50 (59,50–91,00)	0,817
АТ с адреналином, %	76,50 (69,00–94,00)	86,50 (74,50–115,00)	0,151	84,00 (78,00–97,00)	69,00 (63,00–84,50)	0,064	88,50 (67,00–99,50)	86,00 (70,00–90,00)	0,859
АТ с ристомидином, %	101,00 (92,00–108,00)	116,00 (87,00–131,00)	0,083	109,00 (100,00–118,00)	87,00 (63,00–110,00)	0,067	107,00 (91,00–121,50)	96,00 (85,00–124,00)	0,799
АТ с коллагеном, %	67,00 (55,00–84,00)	97,00 (81,00–125,00)	0,005	80,00 (67,00–89,00)	111,00 (88,00–135,00)	0,005	89,50 (71,00–103,00)	89,00 (76,00–110,00)	0,499

агрегационные свойства этих элементов в тестах с адреналином и ристомидином превышали норму ( $p=0,005$  и  $p=0,003$  соответственно). Усиление адгезии и агрегации тромбоцитов в тестах с АДФ ( $p=0,035$ ), ристомидином ( $p=0,031$ ) и коллагеном ( $p=0,040$ ) по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста было отмечено и у больных подростков. Повреждение эндотелия при диабете приводит к высвобождению АДФ и обнажению коллагеновых волокон [7]. В связи с этим можно утверждать, что изменение сосудистой стенки у больных детей и подростков вызывает повышение индуцированной агрегационной способности тромбоцитов в тестах с АДФ и коллагеном. Изменение структуры сосудистой стенки и состояния гемостаза у больных СД 1, в свою очередь, приводит к нарушению микроциркуляции с развитием микроангиопатий, являющихся тяжелым осложнением сахарного диабета. Полученные данные подтверждают результаты наших клинических наблюдений. Так, в группе больных детей ретинопатия и нефропатия были обнаружены у 6 (20%) и у 2 (6%) пациентов соответственно. В подростковом возрасте эта патология встречалась

чаще: ретинопатия – у 8 (30%) подростков, нефропатия – у 9 (33%) больных.

Дальнейшее изучение состояния свертывающей системы крови при СД 1 выявило более высокую активность коагуляционного гемостаза у взрослых больных по сравнению с контролем (табл. 3). У обследуемых всех возрастных групп показатели ПВ и ТВ оказались достоверно ниже контрольных показателей. Так, значения ПВ у больных в возрасте от 19 до 25 лет (3-я группа) соответствовали  $13,1 \pm 1,5$  с ( $p=0,003$ ), у больных от 26 до 50 лет (4-я и 5-я группы) –  $12,5 \pm 1,2$  с ( $p<0,001$  и  $p=0,003$  соответственно). Значения ТВ у данной категории обследуемых с высокой степенью достоверности ( $p=0,001$ ;  $p<0,002$ ;  $p=0,027$  соответственно) были ниже таковых в контроле. Более низкие (по сравнению с контролем) значения ПВ и ТВ у взрослых больных свидетельствуют о повышении активности свертывающей системы крови при СД 1.

Исследование антикоагулянтных свойств выявило повышение уровня антитромбина III у больных в возрасте от 19 до 25 лет по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста ( $p=0,032$ ). У лиц

старше 26 лет повышения содержания антитромбина III не отмечалось, что, вероятно, можно объяснить нарушением белковосинтетической функции печени при СД 1, приводящим к истощению компенсаторных возможностей организма у больных по мере увеличения возраста. Количество D-димера оказалось повышенным по сравнению с контрольными значениями во всех возрастных группах больных ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,007$  соответственно). Полученные результаты согласуются с данными литературы и свидетельствуют об активации фибринолитической системы у взрослых больных СД 1 [9].

Изучение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у данной категории больных выявило снижение содержания тромбоцитов у обследуемых в возрасте от 19 до 25 лет по сравнению с контролем. Усиление адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов было зарегистрировано у взрослых с СД 1 в возрасте от 19 до 40 лет по сравнению со здоровыми лицами (см. табл. 3). Как и у больных детей и подростков, у взрослых больных в возрасте от 19 до 40 лет наиболее выраженные изменения адгезии тромбоцитов отмечались в тестах с АДФ и коллагеном, что, с одной стороны, свидетельствовало о повреждении сосудистой стенки, а с другой – об экспрессии гликопротеина 1a/11b тромбоцитарной мембраны, относящегося к адгезивным белкам. Коллаген, взаимодействуя с гликопротеиновым комплексом, стимулирует адгезию и инициирует процесс активации тромбоцитов [10]. Отсутствие достоверных отличий изучаемых показателей у обследуемых больных старше 40 лет можно объяснить развитием аналогичных изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в

контрольной группе обследованных соответствующего возраста. Как было показано ранее [8], у здоровых лиц данного возраста количество тромбоцитов было достоверно снижено, а адгезивно-агрегационная способность кровяных пластинок в тесте с коллагеном, напротив, повышена по сравнению с соответствующими показателями у здоровых детей и подростков. Полученные данные указывают на повышение агрегационной способности тромбоцитов у пациентов в возрасте от 15 до 50 лет при СД, что может свидетельствовать об усилении потенциала свертывающей системы у больных, начиная с подросткового возраста. Клинические наблюдения позволили диагностировать микроангиопатии в 77,4% случаев у взрослых с СД 1. Нефропатия диагностировалась у 37,1%, а ретинопатия – у 40,3% взрослых больных.

Таким образом, хроническая гипергликемия вызывает повышение активности свертывающей системы крови у больных СД 1, что диктует необходимость строгого контроля за показателями гемостаза и коррекции выявленных нарушений.

## Выводы

1. Развитие сосудисто-тромбоцитарной дисфункции при сахарном диабете 1 типа не зависит от возраста.
2. Для детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, характерно компенсаторное повышение активности антикоагулянтной системы. Активность фибринолитической системы у детей, подростков и взрослых, больных сахарным диабетом, превышает таковую в норме.

## Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина. – 2000. – 672 с.
2. Балаболкин М.И., Клебанова В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 1999. – № 2. – С. 2–6.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия гемостаза // Ньюдиамед. – 2001. – 284 с.
4. Гланс С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Методические рекомендации. – М.: Медиа Сфера. – 2002. – 88 с.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачёва Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: Универсум Паблишинг, 2002. – 392 с.
7. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. – Томск: СТП. – 1998 – 432 с.
8. Кондратьева Е.И., Суханова Г.А., Кретова Е.Ю., Кириенкова Е.В. Возрастные особенности гемостаза в норме и при сахарном диабете 1 типа // Омский научный вестник № 1 (30) март 2005. – С. 156 – 159.
9. Северина А.С., Шестакова М.В., Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2004. – № 1. – С. 62–67.
10. Ясаманова А.Н., Мартынов М.Ю., Козаева А.Х. Тромбоцитарный гемостаз при хронической сосудистой мозговой недостаточности // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 4. – с. 50 – 55.
11. Соуэрс Дж. Р., Лестер М.А. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Международный медицинский журнал. – 1999. – № 11–12. <http://medi.ru/doc/77911003.htm>