

На правах рукописи

Петрик Галина Георгиевна

**ПРЕДИАБЕТ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ:
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ГЕМОСТАЗ**

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2019

**Работа выполнена в Федеральном государственном
бюджетном образовательном учреждении
высшего образования
Кубанский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Павлищук Светлана
Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор **Аметов Александр Сергеевич**

Официальные оппоненты:

Галстян Гагик Радикович – доктор медицинских наук,
профессор, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Мисникова Инна Владимировна – доктор медицинских наук,
профессор кафедры эндокринологии ГБУЗ «МО МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского»

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного
факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова»

Защита состоится 11 декабря 2019 г. в 10 часов на заседании
диссертационного совета Д 208.071.05 на базе ФГБВОУ ДПО
Российская медицинская академия непрерывного
последипломного образования Минздрава России по адресу:
123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБВОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445 г. Москва,
ул. Беломорская, д.19/2 и на сайте <https://rmapo.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Л.Н. Самсонова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) представляет серьезную медико-социальную проблему. Согласно резолюции ООН это «хроническое, изнурительное, дорогостоящее заболевание, связанное с серьезными осложнениями, которые создают серьезные риски для семей, стран и всего мира» ООН (2006). В настоящее время в мире зарегистрировано 425 млн. больных СД, однако число заболевших продолжает расти и, по прогнозам IDF (2017), к 2045 году превысит 693 млн. человек.

Наряду с глобализацией существенный вклад в значимость проблемы вносят особенности патогенеза заболевания. Специфическими факторами и ключевыми звеньями в цепи метаболических и структурно-функциональных расстройств при СД являются гипергликемия и инсулинорезистентность (ИР), модифицирующие фундаментальные клеточные механизмы [Brownlee M. et al., 2005; King R.J. & Grant P.J, 2016]. В результате, дебютируя как болезнь метаболизма, СД сопровождается морфологическими и функциональными изменениями сосудистой стенки, поражением органов-мишеней с развитием угрожающих жизни состояний, сердечно-сосудистых катастроф. В настоящее время СД признан одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [IDF, 2017]. Широкая распространенность СД, высокий риск инвалидизации и преждевременной смерти пациентов, в том числе от сердечно-сосудистых осложнений, определяют актуальность выбранной темы.

Степень разработанности темы исследования

Современная концепция управления СД базируется на принципах снижения сосудистых рисков посредством достижения целевых показателей углеводного, липидного обмена, гемостаза. Однако опубликованные в начале 2000-х годов результаты широко-масштабных клинических исследований достоверного снижения риска макрососудистых осложнений у пациентов с СД на фоне строгого гликемического контроля ADVANCE, ACCORD (2009) и приема ацетилсалициловой кислоты POPADAD и JPAD–tral (2009)

не выявили. Полученные данные инициировали пересмотр ряда положений теории глюкозоцентричности и продемонстрировали недостаточную эффективность профилактики и лечения по факту наличия сосудистых осложнений. Возникла необходимость разработки новой стратегии, предупреждающей сердечно-сосудистые расстройства через устранение ранних патогенетических механизмов. В этой связи особую актуальность приобретает выявление особенностей метаболизма и гемостаза у различных контингентов больных СД с детализацией сопряженности и этапов формирования сосудистых поражений. Между тем комплексных клинических исследований, определяющих вклад ведущих триггеров метаболических нарушений, а также характер возникающих взаимосвязей между биохимическими и гемостазиологическими показателями при различных типах и на различных этапах развития СД с учетом патогенеза, длительности заболевания, фармакологического контроля, гендерно-возрастных характеристик в доступной литературе мы не обнаружили. Отсутствие сведений, определяющих особенности индивидуализированного подхода в лечении и профилактике сосудистых осложнений при предиабете и сахарном диабете, явилось обоснованием для выполнения данной работы.

Цель исследования

Разработка концепции развития сосудистых осложнений при предиабете и различных патогенетических вариантах сахарного диабета.

Задачи исследования

1. Выявить изменения параметров метаболизма и гемостаза на ранних стадиях нарушений углеводного обмена – предиабете и впервые диагностированном сахарном диабете 2 типа.
2. Изучить изменения биохимических показателей и гемостаза при манифестном сахарном диабете 1 и 2 типов, сахарном диабете при акромегалии, эндогенном гиперкортицизме и при сочетании с гипотиреозом и тиреотоксикозом.
3. Исследовать влияние пищевой углеводной нагрузки на параметры гемостаза у здоровых добровольцев.
4. Оценить вклад гипергликемии и других метаболических показателей в изменения гемостаза при различных типах и на отдельных этапах развития сахарного диабета.

5. Изучить влияние сахароснижающих препаратов различных групп (производные сульфонилмочевины, бигуаниды, инсулин) на показатели тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза.
6. Определить прогностическую значимость вклада отдельных показателей углеводного, белкового, липидного обмена и гемостаза в прогрессирование микро- и макрососудистых поражений при СД 1 и 2 типов.
7. Оценить влияние сахароснижающих препаратов различных групп на прогрессирование ангиопатий у пациентов с СД 2 типа.

Научная новизна

Впервые в практике отечественного здравоохранения на одном клиническом материале определены особенности биохимических и гемостазиологических изменений при предиабете, СД 1 и 2 типов в зависимости от гендерно–возрастных характеристик, длительности, контроля за течением заболевания, наличия ангиопатий, а также сахарном диабете при нейроэндокринных заболеваниях (акромегалия, гиперкортицизм), дисфункциях щитовидной железы и постпрандиальной гликемии у здоровых добровольцев.

Выявлены прогрессирующие метаболические изменения от прямой зависимости между окружностью талии и концентрацией С-пептида, С-реактивного белка у здоровых людей до комплекса метаболических изменений у пациентов с предиабетом и впервые диагностированным СД 2 типа с вовлечением углеводного, липидного, белкового, пуринового обмена и гемостаза.

Разработана концепция развития сосудистых осложнений определяющая специфические метаболические особенности в дебюте различных патогенетических вариантов сахарного диабета, и однотипность изменений при сочетании инсулинорезистентности с гипергликемией в виде – гипертриглицеридемии, дисглобулинемии и усиления прокоагуляционного потенциала, являющихся предикторами сосудистых осложнений.

Установлено влияние сахароснижающих препаратов различных групп на тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз и прогрессирование ангиопатий при СД 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе выявлены особенности биохимических и гемостазиологических изменений при различных патогенетических вариантах и на отдельных этапах развития сахарного диабета. Определена последовательность развития СД 2 типа: от эугликемической стадии метаболического синдрома к нозологически значимой гипергликемии – предиабет и сахарный диабет. Показана сопряженность перехода показателей гликемии от предиабета в диабетический диапазон с прогрессированием инсулинорезистентности и формированием печеночно–клеточной дисфункции.

Установлено наличие предикторов сосудистых поражений при предиабете. Обоснована необходимость оценки предиабета как патологии с высоким сердечно–сосудистым риском и целесообразность рассмотрения клинико–инструментальных признаков макроангиопатий при СД 2 типа в качестве проявления заболевания.

Выявлены многоуровневые влияния биохимических изменений на гемостаз при предиабете, различных типах СД и у здоровых при прандиальной углеводной нагрузке. Установлены патогенетические особенности метаболизма и однонаправленные изменения гемостаза в дебюте различных типов СД с усугублением и/или появлением гипертриглицеридемии, дисглобулинемии, усилением коагуляционного потенциала при прогрессировании СД 1 и 2 типов, инсулинорезистентных синдромальных гипергликемиях.

Обоснована значимость немодифицируемых факторов риска сосудистых поражений при СД 1 и 2 типов у женщин и у лиц обоего пола в возрасте 50–59 лет и необходимость учета плеiotропных эффектов сахароснижающих препаратов.

Показана сопряженность биохимических и гемостазиологических изменений с развитием ангиопатий. Разработана концепция развития сосудистых осложнений определяющая специфические проатерогенные эффекты гипергликемии и инсулинорезистентности, а также приоритеты профилактических мероприятий при различных патогенетических вариантах и на отдельных этапах развития сахарного диабета. Создана компьютерная программа, позволяющая прогнозировать индивидуальный риск развития микро- и макроангиопатий на пятилетний период

Методология и методы исследования

Диссертационная работа является проспективным когортным научным исследованием, определяющим необходимость индивидуализированного комплексного подхода при проведении лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с различными патогенетическими вариантами и на отдельных этапах развития СД.

Объект исследования: пациенты с различными патогенетическими вариантами и на отдельных этапах развития СД.

Предмет исследования: клинико-функциональные, лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с различными патогенетическими вариантами и на отдельных этапах развития СД.

Гипотеза исследования: многообразие предикторов и особенности развития сосудистых осложнений при различных патогенетических вариантах СД.

В работе использовались общие алгоритмы клинического обследования, специальные (сбор анамнеза, физикальные, лабораторные, инструментальные) и статистические методы. При проведении исследования соблюдались этические принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, 1989 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что предиабет и впервые диагностированный СД 2 типа характеризуются комплексом метаболических изменений с наличием инсулинорезистентности, субклинического воспаления, активацией перекисного окисления липидов, повышением уровня ОХС, ХС-ЛПНП, триглицеридов, альфа- и бета-глобулинов, мочевой кислоты, сопряженных с приростом антропометрических показателей (ИМТ, окружность талии). Дебюту СД 1 свойственно повышение концентрации ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, дисглобулинемия в альфа-фракциях и снижение гамма-глобулинов.
2. Выявлено, что неудовлетворительный контроль при СД 1 характеризуется увеличением концентрации ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, а при СД 2 типа - триглицеридов и, вне зависимости от типа СД, вызывает разнонаправленные сдвиги в глобулиновых фракциях. Изменения белкового и липидного обмена у мужчин и женщин с СД 1 и 2 типов имеют сходные проявления.

3. Определено, что изменения биохимических показателей оказывают многоуровневые влияния на гемостаз. Усиление функциональной активности тромбоцитов развивается в ответ на пищевую углеводную нагрузку у здоровых и, изначально являясь обратимой физиологической реакцией, прогрессирует, приобретая, от предиабета до сахарного диабета, необратимый характер агрегации с инициацией реакций выброса, снижением дезагрегационных свойств и достижением наиболее выраженных изменений при неудовлетворительном гликемическом контроле и наличии диабетических осложнений. Начальные изменения в плазменном гемостазе имеются при предиабете и усугубляются по мере развития заболевания.
4. Установлено, что прогрессирование СД 1 и 2 типов, а также СД при акромегалии, эндогенном гиперкортицизме, гипотиреозе и тиреотоксикозе вне зависимости от исходного патогенетического варианта, сопровождаются однотипными изменениями в виде гипертриглицеридемии, дисглобулинемии и усиления прокоагуляционного потенциала.
5. Показано, что изменения метаболизма и гемостаза сопряжены с развитием ангиопатий. Формирование микрососудистых осложнений при СД 1 ассоциировано с неудовлетворительным гликемическим контролем, сочетающимся при диабетической нефропатии с маркерами почечной дисфункции, при диабетической ретинопатии - с ХС-нелПВП. При СД 2 прогрессирование микро- и макроангиопатий в большей степени связано с атерогенной дислипидемией и активацией тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза. Скорость прогрессирования микроангиопатий не зависит от типа СД, тогда как скорость прогрессирования макроангиопатий при СД 2 многократно превышает аналогичные показатели СД 1 типа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.02 Эндокринология, "клиническая эндокринология направлена на изучение этиологии и патогенеза эндокринных заболеваний, диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний". Диссертационная работа является прикладным исследованием гормональных и биохимических механизмов развития различных типов СД и условий формирования

ангиопатий с оценкой влияния сахароснижающих препаратов различных групп на прогрессирование микро- и макрососудистых поражений. Результаты работы уточняют этиопатогенетические механизмы развития СД и его осложнений, позволяют оптимизировать подходы к лечению и профилактике, и соответствуют области исследования пункта 4 "Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции", пункта 5 "Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний", пункта 6 "Профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями, статистическая отчетность и обработка статистических данных".

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность результатов определяется достаточным объемом выборки (778 пациентов из которых 176 включены в проспективный фрагмент работы для оценки прогрессирования ангиопатий при СД 1 и 2 типов), адекватным задачам исследования дизайном (проспективное когортное исследование с использованием групп случай-контроль), применением доступных и широко используемых в клинической практике лабораторных и инструментальных методов исследования, корректным использованием статистических критериев для проверки гипотез. Сформулированные выводы и рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и аргументированы.

Работа одобрена комитетом по этике протокол № 32 от 21.11.2014 г. и № 61 от 22.03.2018 г. Апробация работы проведена на конференции расширенного заседания кафедр терапии № 1 ФПК и ППС и факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России 05.04.2018 г. с участием шести докторов наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Основные положения диссертации представлены на Национальных и международных диабетологических, эндокринологических, терапевтических и кардиологических конгрессах (2002, 2005, 2007, 2008, 2009-2013, 2017, 2018 гг.), доложены и обсуждены на Всероссийском конгрессе «Диабет и почки» (Москва, 2009), съезде терапевтов Юга России «Врач XXI века» (Ростов-на-Дону, 2009), V Всероссийском научно-практическом семинаре «Клиническая гемостазиология и трансфузиология с позиций доказательной медицины» (Краснодар, 2010), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Алмазовские чтения – 2011» (Санкт Петербург, 2011), городской с краевым участием научно-практической конференции «Осложнения сахарного диабета: современное состояние проблемы, пути решения» (Краснодар, 2012), 51-м Национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014), XV съезде кардиологов ЮФО России (Ростов-на-Дону, 2016), симпозиуме Международного общества атеросклероза (Санкт-Петербург, 2016), Европейском обществе кардиологов (Любляна, 2018).

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертации изложены в 45 публикациях, 24 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Положения работы оформлены в виде методического пособия для эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики, клинических ординаторов, интернов «Оптимизация профилактики и лечения диабетических ангиопатий». Получен патент на изобретение № 2426123 «Способ раннего прогнозирования риска развития сосудистых поражений в дебюте эндокринопатий от 10 августа 2011 г., имеется четыре свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику эндокринологических, кардиологических, терапевтических и поликлинических отделений ГБУЗ "НИИ-ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского",

городского многопрофильного лечебно-диагностического объединения МУЗ ГБ № 1, муниципального учреждения здравоохранения городского многопрофильного лечебно-диагностического объединения МУЗ ГБ № 2 г. Краснодара, МУЗ ГKB скорой медицинской помощи г. Краснодара. Теоретические положения работы используются в обучении студентов, клинических ординаторов и слушателей на кафедрах терапии №1 ФПК и ППС, госпитальной, факультетской терапии, нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 373 страницах машинописного текста, содержит 80 таблиц, 32 рисунка и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографическое описание включает 72 отечественные и 465 работ иностранных авторов.

Личный вклад автора

Автором проанализированы источники отечественной и зарубежной литературы по представленной тематике глубиной более 50 лет, разработан дизайн исследования, осуществлен набор первичного материала, создана электронная база данных, выполнены статистическая обработка и описание полученных результатов, сформированы основные выводы и положения диссертации, практические рекомендации, подготовлены публикации и выступления по материалам работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Тип исследования: проспективное когортное исследование с использованием дизайна случай–контроль.

Критерии включения *в группы пациентов с СД 1 типа и предиабета* возраст от 18 до 65 лет, *СД 2 типа* – возраст от 18 до 75 лет, верификация данных нарушений углеводного обмена (НУО), подписание информированного согласия. Критерии невключения: клиничко-лабораторные и инструментальные признаки вторичного

СД, диабетический кетоацидоз, манифестные инфекционные заболевания, злокачественные новообразования и критические состояния как минимум в течение полугода до исследования, неконтролируемая артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, терапия глюкокортикостероидами, половыми гормонами, прием антиагрегантов, антикоагулянтов или гиполипидемических препаратов как минимум в течение 30 дней до исследования, беременность, лактация. Критерии включения в группу контроля: возраст 18–65 лет, отсутствие патологии и отклонений от общепринятых нормативов при клиническом, лабораторном и инструментальном исследовании. Для группы с предиабетом дополнительным условием включения в контроль являлись: ИМТ 18,5-24,9 кг/м², окружность талии у женщин < 80 см, у мужчин < 94 см, АД – 110-130/80-85 мм.рт.ст., отсутствие лабораторных признаков метаболически аномального фенотипа.

Диагноз предиабета и СД верифицировали на основании критериев Комитета экспертов ВОЗ (1999-2013). Наличие и оценку тяжести сосудистых осложнений осуществляли согласно рекомендациям ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (2002-2017).

Особые группы составили пациенты с *СД на фоне эндокринной патологии*. Данный фрагмент выполнен для выявления особенностей метаболизма и гемостаза при СД в зависимости от преобладания процессов анаболизма (акромегалия)/катаболизма (эндогенный гиперкортицизм) и интенсивности обмена веществ – тиреотоксикоз/гипотиреоз. Выявление нейроэндокринных заболеваний и тиреоидных дисфункций осуществляли на основании характерных жалоб, анамнеза, клинической картины заболевания с последующей верификацией диагноза согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [Белая Ж.Е. и соавт., 2013; Мельниченко Г.А. и соавт., 2015].

На первом этапе во всех группах выполнена оценка клинико-функциональных показателей, соответствие критериям включения/невключения. На втором – исследованы параметры метаболизма и гемостаза при различных типах и этапах НУО, а также у здоровых добровольцев при прандиальной углеводной нагрузке. На третьем этапе повторно, пять лет спустя, обследованы пациенты с

СД 1 и 2 типов с оценкой прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. У всех пациентов выполнены общее клиническое обследование (анализ жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов и щитовидной железы, оценка офтальмологического и неврологического статуса). В случае ИБС выполнены ЭХО–КС сердца (Vivid 3, General Electric, США) и велоэргометрия. При акромегалии и эндогенном гиперкортицизме (ЭГ) мультиспиральная компьютерная томография и МРТ с введением рентгенконтрастных веществ и парамагнетиков. Определены стандартные клинико-биохимические показатели: гемограмму исследовали на анализаторе ADVIA 120; биохимические показатели – глюкозу плазмы натощак, общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды, Апо-А1, Апо-В, общий белок, С-реактивный белок (СРБ), креатинин, билирубин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), мочевины, протеинурию, альбуминурию – на биохимическом анализаторе ADVIA 1650; гликированный гемоглобин (HbA1c) на ВЭЖХ-анализаторе D-10 (Bio-Rad Laboratories, США), электрофорез белковых фракций – в геле агарозы (Hydrasys, Sebia, Франция). С-пептид, инсулин, по показаниям – АКТГ, кортизол, соматотропный гормон, тиреоидный статус – на автоматическом иммунохимическом анализаторе ADVIA Centaur (Siemens, Германия). Биохимическую коагулограмму исследовали на автоматическом анализаторе ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием реагентов производителя, фибриноген (ФГ) – коагуляционным методом, растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК) ортофенантролиновым тестом. Дополнительно при предиабете исследованы ФНО- α – иммуноферментативно; общий антиоксидантный статус (ОАС), перекиси на фотометре для микропланшет Multiscan FC, эндотелин-1-38 с использованием ИФА, активность VII фактора на анализаторе гемостаза STArt-4 (Diagnostica Stago, Франция), активность плазминогена и антитромбина-III – турбидиметрическим и хромогенным методами. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) изучали на анализаторе агрегационных свойств тромбоцитов (Solar AP-2110, Беларусь) с использованием аденозиндифосфата (АДФ) 1,25 мкг/мл и 2,5 мкг/мл. Фрагмент ААКП при предиабете выполнен на лазерном анализаторе АЛАТ-2 «Биола»,

ПЕРВЫЙ ЭТАП

**Стандартная оценка клинико-функциональных показателей и контроль соответствия критериям включения/невключения
Объект исследования – 539 мужчин и женщин с нарушением углеводного обмена и 28 добровольцев (тест с углеводной нагрузкой)**

Сахарный диабет 1 типа <i>Основная группа:</i> 147 человек - 76 мужчин и 71 женщина. <i>Контроль:</i> 34 здоровых добровольцев	Сахарный диабет 2 типа <i>Основная группа:</i> 263 человека – 88 мужчин/175 женщин. <i>Контроль:</i> 25 здоровых добровольцев Предиабет и впервые диагностированный СД 2 типа <i>Основная группа:</i> 64 человека. <i>Контроль:</i> 21 здоровый доброволец	Сахарный диабет при акромегалии, болезни и синдроме Иценко-Кушинга, тиреоидных дисфункциях (тиреотоксикоз, гипотиреоз) <i>Основная группа:</i> 65 человек с гипергликемией. <i>Контроль:</i> 131 пациент с соответствующей эндокринной патологией с нормогликемией и 35 здоровых добровольцев	Пищевая углеводная нагрузка 28 здоровых добровольцев
--	---	---	--

ВТОРОЙ ЭТАП

Обследование в соответствии с целью и задачами исследования (задачи 1–5)

ВСЕ УЧАСТНИКИ			Дополнительно:
Общеклиническое: общий анализ крови, определение концентрации глюкозы плазмы натощак, HbA1c, глюкозотолерантный тест, холестерин и его фракции, белковый состав крови, маркеры почечной и печеночной дисфункции	Гемостазиологическое: <ul style="list-style-type: none"> • Коагуляционный гемостаз: АчТВ, МНО, РФМК, фибриноген • Тромбоцитарный гемостаз: тромбоцитограмма, функциональная активность тромбоцитов с различными концентрациями АДФ 	Клинико–инструментальное: физикальные данные с измерением артериального давления, расчетом ИМТ, выполнением ЭКГ, офтальмоскопии, рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, по показаниям ЭХО–КС, велоэргометрия, доплерография	Предиабет: маркеры субклинического воспаления, ПОЛ, пуринового обмена, эндотелиальной дисфункции, свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системы Эндокринопатии в зависимости от нозологии: гормональный статус - АКТГ, гормон роста, кортизол, тиреоидные гормоны, антитела к ТПО, рецептору ТТГ, МРТ гипофиза, КТ-надпочечников, УЗИ-щитовидной железы

ТРЕТИЙ ЭТАП

Повторное клиническое обследование спустя пять лет для оценки развития и прогрессирования ангиопатий (задачи 6–7)

СД 1 типа – 73 человека, СД2 – 103 человека



Статистическая обработка результатов исследования. Выводы и практические рекомендации

Рисунок.1 – Дизайн исследования *Используемые сокращения:* АКТГ – адренкортикотропный гормон, АДФ – аденозиндифосфат, ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза

Россия с индукторами агрегации АДФ – 0,2 ммоль/л и коллаген – 1 мг/мл.

Расчётные формулы: 1) Холестерин, не связанный с ЛПВП (ХС не-ЛПВП) = ОХС – ХС-ЛПВП 2) Индекс атерогенности (ИА) = (ОХС/ХС-ЛПВП) 3) Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – по Cockcroft-Gault (1976) с приведением к стандартной площади тела 4) Индекс инсулинорезистентности по D. Matthews и соавт. (1985): НОМА-IR = гликемия натощак (ммоль/л) x ИРИ (мкЕД/мл) / 22,5.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ STATISTICA (Tibco, версия 10, USA). Расчет объема и мощности выборки, необходимой для достижения достоверности выводов, выполнен при помощи модуля «Анализ мощности и объема выборки». Выявленное значимое отличие распределения количественных признаков по критерию Колмогорова–Смирнова от нормального явилось основанием для выполнения статистической обработки материала непараметрическими методами. При описании результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили Me (25; 75). Оценку статистических гипотез осуществляли соответственно поставленным задачам с использованием критериев Манна – Уитни, Краскела–Уоллиса, Кси–квадрат, сопоставления двух пропорций (долей), рангового метода Спирмена, метода Каплана–Майера. Степень влияния параметров метаболизма и гемостаза на прогрессирование ангиопатий за пятилетний период определяли выявлением корреляционных связей с построением прогнозной модели методом «Деревья классификации». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходная характеристика групп

Всего обследовано 778 человек, из которых 539 пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО) и 239 человек – в качестве контроля для обследуемых групп. Среди пациентов с НУО 410 человек имели манифестные формы СД 1 и 2 типа, 64 – предиабет и впервые диагностированный СД 2 типа (ВДСД 2), у 65 пациентов СД сочетался с другими эндокринными заболеваниями – акромегалией, эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ), тиреотоксикозом, гипотиреозом. В контрольную группу вошли 108 практически здоровых добровольцев, а также 131 пациент с эндокринной патологией без нарушений углеводного обмена в качестве контроля для соответствующих групп с эндокринными заболеваниями. Прогностическая оценка риска развития ангиопатий выполнена у 73 пациентов с СД 1 типа и 103 с СД 2 типа, сохранивших способность и желание следовать протоколу исследования на протяжении пяти лет. Клиническая характеристика пациентов с СД 1 и 2 типов представлена в табл. 1, эндокринной патологией – в табл. 2.

Биохимические характеристики и параметры гемостаза при различных типах сахарного диабета

Анализ биохимических показателей у пациентов с *СД 1 типа* наряду с изменениями углеводного обмена выявил повышение концентрации ОХС на 27%, ХС-ЛПНП на 35%, ХС-ЛПВП на 25%, ХС-нЛПВП на 26% и альфа₂-глобулинов в 1,3 раза (рис. 2).

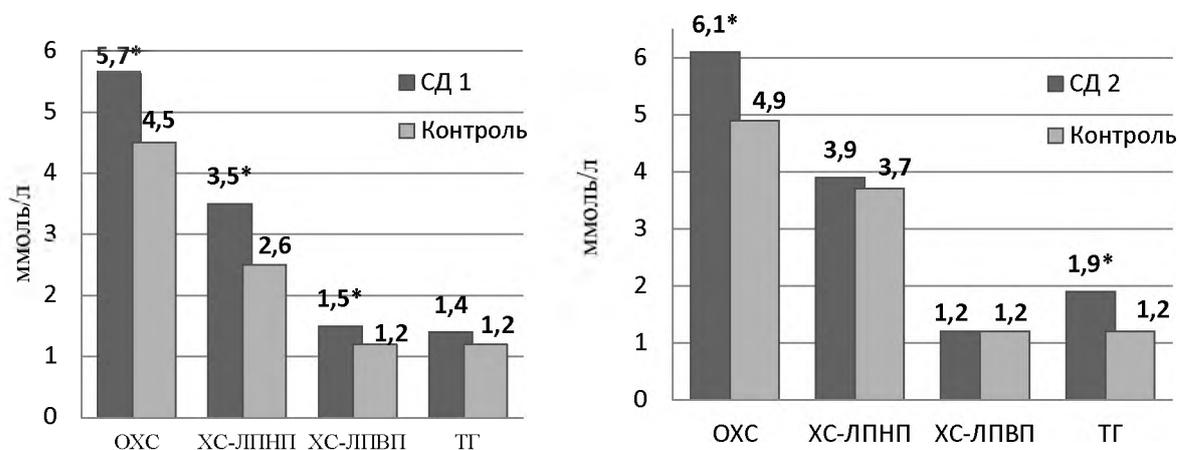


Рисунок 2 – Показатели липидного обмена при сахарном диабете 1 типа (А) и сахарном диабете 2 типа (Б) типа: * - $p < 0,001$

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с СД 1 и 2 типов, Медиана (25; 75)

Показатели	СД 1 типа n=147	Контроль СД 1, n=34	Межгруп- повые раз- личия	СД 2 типа n=263	Контроль СД 2, n=25	Межгруппо- вые различия
	1	2		3	4	
Возраст, годы	28 (21; 41)	29 (22; 35)	$p_{1-2}= 0,68$	56 (50; 62)	54 (49; 58)	$p_{3-4}=0,16$
Женский пол	71 (48%)	17 (50%)	$p_{1-2}= 1,0$	175 (67%)	15 (60%)	$p_{3-4}=0,86$
Длительность болезни, годы	7,0 (0,42; 16)	-	-	8,0 (0,58; 15)	-	-
Диабетическая нефропатия						
• нет	52 (35%)	-	-	74 (28 %)	-	-
• альбуминурия	34 (23%)	-	-	107 (41%)	-	-
• протеинурия	35 (24%)	-	-	50 (19%)	-	-
• ХПН	26 (18%)	-	-	32 (12%)	-	-
Всего нефропатии	95 (65%)	-	-	189 (72%)	-	-
Диабетическая ретинопатия						
• нет	45 (31%)	-	-	53 (20 %)	-	-
• непролиферативная	47 (32%)	-	-	112 (43%)	-	-
• препролиферативная	30 (20%)	-	-	74 (28%)	-	-
• пролиферативная	25 (17%)	-	-	24 (9%)	-	-
Всего ретинопатии	102 (69%)	-	-	210 (80%)	-	-
Стенокардия 1 Ф.класс	1 (0,7%)	-	-	5 (2%)	-	-
Стенокардия 2 Ф.класс	4 (2,7%)	-	-	63 (24%)	-	-
Стенокардия 3 Ф.класс	-	-	-	16 (6%)	-	-
Стенокардия 4 Ф.класс	-	-	-	1 (0,4%)	-	-
Перенесенный ИМ	1 (0,7%)	-	-	16 (6%)	-	-
САД, мм. рт. ст.	120 (110; 130)	120(120; 120)	$p_{1-2}=0,24$	130 (120;140)	120 (110;120)	$p_{3-4}<0,001$
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 80)	80 (70; 80)	$p_{1-2}=0,65$	80 (80; 90)	80 (70; 80)	$p_{3-4}<0,001$

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов с эндокринной патологией, Медиана (25; 75)

Показатели	Акромегалия		Эндогенный гиперкортицизм		Первичный гипотиреоз		Первичный тиреотоксикоз	
	сахарный диабет n=17	нормо-гликемия n=24	сахарный диабет n=14	нормо-гликемия n=12	сахарный диабет n=19	нормо-гликемия n=47	сахарный диабет n=15	нормо-гликемия n=48
Возраст, годы	50,0 (44; 57)	49,0 (41; 55)	52,0 (43; 57)	45,0 (41; 49)	47,0 (32; 53)	47,0 (39; 52)	43,0 (32; 57)	42,0 (27; 48)
Женский пол	12 (71%)	17 (71%)	12 (86%)	12 (100%)	14 (74%)	41 (87%)	10 (67%)	40 (83%)
Длительность эн-докринопатии, годы	5,0 (2,0; 10,0)	6,0 (4,5; 12,0)	3,0 (2,0; 6,0)	4,5 (3,0; 14,0)	5,0 (1,0;11,0)	5,0 (2,0; 11,0)	3,0 (1,5;12,0)	3,0 (1,5;7,0)
Длительность СД, годы	4,5 (1,0; 10,0)	-	2,0 (1,0;4,0)	-	7,0 (3;14)	-	1,0 (0,08;1,2)	-
Гормональный статус	Соматотропный гормон, мЕд/л		Адренокортико-тропный гормон, нг/мл		Тиреотропный гормон, мЕд/л			
	26,4 (10,0;50,0)	20,6 (12,8;45,0)	45,7 (7,2; 111)	54,2 (20,7;86,2)	33,3 (18,2;50)	36,2 (20,4;50,0)	0 (0; 0,03)	0 (0;0,01)
			Кортизол мочи, нмоль/л		Свободный Т ₄ , нмоль/л			
			1557 (1164;2069)	1133 (886;2408)	9,7 (6,8;12,1)	8,4 (4,2;14,2)	36 (26; 68)	34 (23; 57)
			Кортизол крови, нмоль/л					
		764 (673; 981)	590 (415; 811)					

Примечание: различия представляемых в данной таблице показателей в группах эндокринопатий с сахарным диабетом и контролем статистически не значимы (p>0,05)

Выявленные изменения отличались от *СД 2 типа*, при котором повышение ОХС сопровождалось увеличением ХС–неЛПВП в 1,3 раза и триглицеридов в 1,6 раз. К другим изменениям биохимических показателей при СД 2 следует отнести увеличение альфа₂-глобулинов в 1,2 раза и АЛТ в 1,5 раза *vs* контроля.

В параметрах гемостаза у пациентов с СД 1 отмечено уменьшение числа КП на 13%, увеличение их среднего объема (СОТ) на 28% и усиление ААКП, в виде трехкратного увеличения площади под кривой агрегации, скорости, степени агрегации, интенсивности реакций выброса и уменьшения числа случаев дезагрегации до 52% *vs* 97% в контроле, сопровождающиеся активацией внутреннего пути коагуляции и увеличением ФГ (табл. 3). При СД 2 изменений числа тромбоцитов не обнаружено, однако СОТ на 9%, а ААКП в 2,7 раза превышают контроль. Число случаев дезагрегации при СД 2 снижено до 37% *vs* 80% в контроле с увеличением реакций высвобождения. В коагулограмме отмечено повышение концентрации ФГ на 17% с увеличением растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) на 13 % и укорочением АчТВ на 15%.

Анализ параметров метаболизма и гемостаза в зависимости от *гендерных различий* выявил у женщин с СД 1 более высокие показатели ОХС (+7%) и ХС-ЛПНП (+9%) и усиление ААКП на 29% с существенно более низкой способностью к дезагрегации (19% *vs* 64%) по сравнению с мужчинами, болеющими СД 1 типа. Женщинам с СД 2 также свойственны значительно более высокие показатели ОХС (+11%), Хс–неЛПВП (+7%). Гендерных особенностей в показателях гемостаза при СД 2 не обнаружено.

Сопоставление параметров метаболизма и гемостаза *в возрастных группах* обнаруживает при СД 1 типа более высокие уровни ОХС, ХС-ЛПНП, ХС–ЛПВП, ХС–неЛПВП по сравнению со здоровыми сверстниками. Отмечен возрастной прирост концентрации триглицеридов и ХС–неЛПВП на 21% и 26% у пациентов с СД 1 на шестом десятилетии при сравнении с двадцатилетними, отсутствующий в группе здоровых. Старшей возрастной группе больных также свойственно повышение креатинина на 72%, фибриногена на 40% и максимальные показатели ААКП с существенным нарушением дезагрегации, что отличает пациентов с СД 1 от здоровых, у которых прирост данных показателей с возрастом незначителен.

К возрастным особенностям показателей при СД 2 относится у сорокалетних повышение концентрации ОХС на 26%, ХС-неЛПВП на 57% и ТГ на 73% с ИА 4,9 vs 2,9, а у пятидесятилетних – ОХС на 17%, ХС-неЛПВП на 21% и ТГ на 62% с ИА 4,8 vs 4,2, АЛТ в 1,5 раза по отношению к здоровым сверстникам. В параметрах гемостаза концентрация ФГ в группе сорокалетних на 23%, пятидесятилетних на 17%, ААКП в 2,5–2,6 раза, РФМК на 13 % превышали аналогичные показатели здоровых сверстников. Межгрупповых возрастных различий в параметрах гемостаза при СД 2 не обнаружено.

Также в исследовании выявлена связь выраженности изменений биохимических показателей с продолжительностью заболевания. С целью изучения *хронологических периодов* возникновения метаболических и гемостазиологических расстройств в контингентах больных СД 1 и 2 типов были сформированы по 6 групп. В зависимости от продолжительности заболевания выбран следующий режим группировки: не более трех месяцев, 4-12 месяцев, 1-3 года, 4-10 лет, 11-20 лет и более 20 лет от момента верификации диагноза. Установлено, что параметры липидного обмена при продолжительности СД 1 до трех месяцев представлены увеличением концентрации ОХС и ХС-ЛПНП в 1,2 раза, ХС-ЛПВП в 1,5 раза при отсутствии различий в содержании ТГ и индекса атерогенности по отношению к контролю. Длительность СД 1 более трех лет характеризуется прогрессивным увеличением ХС-ЛПНП, ТГ и снижением ХС-ЛПВП. Наиболее выраженные изменения липидного обмена обнаружены у пациентов с длительностью болезни более 20 лет, у которых концентрация ОХС в 1,4 раза, ХС-ЛПНП и ХС-неЛПВП в 1,6 раз, ТГ в 1,4 раза, а ИА в 1,2 раза превышают контроль, а уровень ХС-ЛПВП снижен на 29% vs первой группы (рис. 3).

При СД 2 изменения липидного состава на ранних сроках заболевания имеют иные характеристики. Параметры липидного спектра при длительности СД 2 до трех месяцев характеризуются повышением концентрации ОХС на 16%, ХС-неЛПВП на 19%, ТГ на 58 %, ИА до 4,5 vs 3,7 в контроле.

Таблица 3 – Параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, Медиана (25; 75)

Показатели	СД 1 типа, n=147	Контроль СД 1, n=34	Межгруппо- вые различия	СД 2 типа, n=263	Контроль СД 2, n=25	Межгруппо- вые различия
	1	2		3	4	
Тромбоцитограмма						
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	259 (213;306)	297 (226;357)	$p_{1-2}=0,04$	252 (205; 302)	242 (202; 316)	$p_{3-4}=0,79$
Средний объем тромбоцитов, мкм^3	10,0 (9,1; 11,2)	7,8 (7,5; 8,8)	$p_{1-2}<0,001$	9,7 (9,0; 10,6)	8,9 (8,2; 9,7)	$p_{3-4}<0,001$
Агрегатограмма АДФ 1,25 мкг/мл						
Площадь, см^2	36,1(21,3; 49,3)	13,2 (8,7; 19,0)	$p_{1-2}<0,001$	38,0(22,0;49,0)	14,0 (9,2;24,6)	$p_{3-4}<0,001$
Степень агрегации, %	46,6 (31,3; 60,0)	19,9 (15,1; 27,1)	$p_{1-2}<0,001$	47,0(28,8;58,8)	21,1(16,9;35,6)	$p_{3-4}<0,001$
Скорость за 30 сек %/мин	45,4 (34,4; 58,6)	23,6 (15,2; 33,4)	$p_{1-2}<0,001$	44,8 (27,4;55,8)	25,4 (13,0;38,8)	$p_{3-4}<0,001$
Число случаев дез- агрегации	n=77 (52 %)	n=33 (97%)	$p_{1-2}<0,001$	97 (37%)	20 (80%)	$p_{3-4}<0,001$
АДФ 2,5 мкг/мл						
Площадь, см^2	47,5 (35,7; 55,0)	37,6(32,0;41,5)	$p_{1-2}<0,001$	48,0(37,0;54,0)	35,0(20,0;45,0)	$p_{3-4}=0,001$
Коагулограмма						
О.фибриноген, г/л	4,0 (3,3; 5,0)	3,8 (3,1; 4,2)	$p_{1-2}=0,02$	4,2 (3,8; 5,1)	3,6 (3,3; 3,7)	$p_{3-4}<0,001$
АЧТВ, с	29,8 (26,6;33,4)	37,8(33,1;39,5)	$p_{1-2}<0,001$	27,8(25,3;31,2)	32,1(29,1;36,7)	$p_{3-4}<0,001$
ПТВ, с	9,7 (9,2; 10,4)	9,8 (9,4; 10,5)	$p_{1-2}=0,16$	9,8 (9,2; 10,9)	10,2 (9,2; 11,7)	$p_{3-4}=0,19$
РФМК, мг/дл	4,0 (3,2; 4,3)	4,0 (4,0; 4,5)	$p_{1-2}<0,05$	4,5 (4,0; 5,5)	4,0 (4,0; 4,2)	$p_{3-4}=0,001$

Длительность заболевания свыше года сопровождается постепенным приростом ОХС, ХС–нЛПВП, ТГ с достижением максимальных значений на третьем десятилетии заболевания с превышением контрольных показателей на 39%, 50% и 75% соответственно.

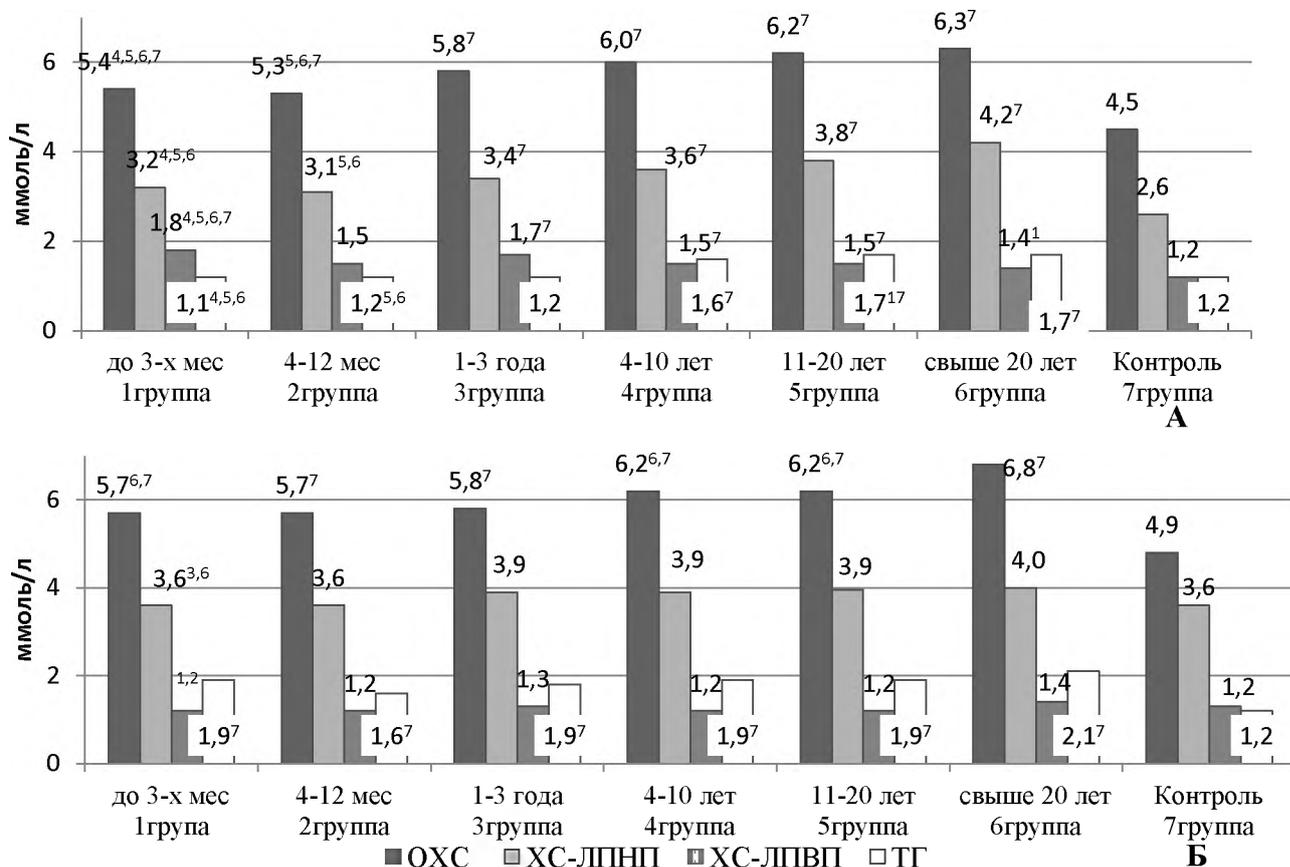


Рисунок 3 – Показатели липидного спектра в зависимости от продолжительности СД 1 типа (А) и СД 2 типа (Б)

Нарушения углеводного и липидного спектра сопряжены с диспротеинемией. Изменения белковых фракций при длительности до трех месяцев при обоих типах СД характеризуются 70% снижением альфа₁- и повышением альфа₂-глобулинов в 1,3–1,5 раза vs контроля, дополняющимися при СД 1 снижением гамма– на 20%, а при СД 2 повышением бета–глобулинов на 24%. При этом концентрация ФГ при СД 1 в дебюте заболевания сопоставима, а при СД 2 на 14% превышает контрольные показатели. Длительность заболевания свыше трех лет характеризуется увеличением альфа₂-глобулинов и постепенным приростом ФГ, максимальная выраженность которого на 32% и 28% превышает фоновые показатели, отмечена на третьем десятилетии СД 1 и 2 типов соответственно.

В параметрах тромбоцитарного гемостаза на ранних сроках СД 1 и 2 типов изменения однотипны и проявляются при длительности заболевания до трех месяцев увеличением СОТ в 1,3 раза, ААКП в 2,5 и 2,7 раза *vs* контроля. При СД 2 реакции выброса имеются на момент верификации диагноза, при СД 1 – появляются при сроках заболевания более трех месяцев. В последующем увеличение СОТ и усиление ААКП с нарушением дезагрегации сохраняются на протяжении всего заболевания. В показателях коагуляции имеется независимое от длительности и типа СД укорочение АчТВ при СД 1 на 15-44% ($p=0,001 - 0,003$) при СД 2 на 11-20% ($p= 0,001-0,02$). В случае СД 2 выявлено повышение РФМК до 4,5–5,0 (4,0; 5,5) мг/дл *vs* 4,0 (4,0; 4,2) мг/дл в контроле, прирост которого сопряжен с увеличением концентрации ФГ ($r=0,57, p<0,05$).

Также в процессе исследования выполнено сопоставление исследуемых показателей *в зависимости от наличия и выраженности микроангиопатий*. Установлено, что пациентам с СД 1 без сосудистых поражений свойственно увеличение ОХС (+9%, $p=0,01$), ХС-ЛПВП (+42%, $p<0,001$), альфа₂-глобулинов (+33%, $p<0,001$) и снижение альфа₁- и гамма глобулинов на 31% и 20%, $p<0,001$. Стадии микроальбуминурии и непролиферативной диабетической ретинопатии (ДР) при СД 1 характеризуются приближением альфа₁- (+74%, $p=0,03$) и гамма-глобулинов (+28%, $p<0,001$) к показателям контроля, а также приростом ХС-ЛПНП (+47%, $p<0,001$) с соответствующим увеличением ИА. Стадия препролиферативной ДР и протеинурии с сохранной азотовыделительной функцией сопровождается увеличением ХС-ЛПНП на 44%, ТГ на 33%, снижением ХС-ЛПВП на 13% ($p=0,004$) *vs* группы без ангиопатий. Максимальные изменения ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ и ФГ, превышающие показатели СД 1 без ангиопатий на 16%, 56%, 50% и 28% соответственно, выявлены при наличии выраженных микроангиопатий.

Биохимические показатели при СД 2 без микроангиопатий характеризуются гиперхолестеринемией (+10% $p=0,02$), гипертриглицеридемией (+58% $p<0,001$), а также альфа₂- и бета-глобулинемией (+13% и +25% $p<0,001$) *vs* контроля. Стадия альбуминурии и непролиферативной ДР дополняется приростом гамма-глобулинов (+23% $p<0,05$). При нефропатии без азотемии отмечены выраженная гиперхолестеринемия (+20%) и повышение ТГ в 1,8 раза. Нефропатия с начальной азотемией, наряду со снижением СКФ, характеризуется

максимальными показателями ТГ (+100% $p < 0,001$), фибриногена (+27%), а также снижением гамма-глобулинов (-21% $p < 0,001$). В параметрах гемостаза при СД 1 типа без микроангиопатий ААКП трехкратно превышает контроль и достигает максимума на стадии нефропатии с азотемией. Аналогичная динамика тромбоцитарной активности свойственна и СД 2 за исключением реакций выброса, имеющих в дебюте заболевания.

Таким образом, результаты данного фрагмента свидетельствуют о наличии изменений белкового, липидного обмена, тромбоцитарной активности на ранних стадиях СД 1 и 2 типов и их прогрессировании по мере развития заболевания. Для уточнения роли ключевых патогенетических факторов и хронологии появления изменений выполнено исследование параметров метаболизма и гемостаза на ранних стадиях НУО у *пациентов с предиабетом и впервые диагностированным СД 2 типа (ВДСД 2)*.

Для решения поставленной задачи в исследование приглашались некурящие добровольцы в возрасте 40-65 лет, считающие себя здоровыми и не получающие никакой медикаментозной терапии. В результате обследования двухсот человек у 64 (32%) выявлены предиабет и ВДСД 2 типа. В зависимости от типа нарушения метаболизма глюкозы были сформированы три группы. Первую группу составили 25 человек с ВДСД 2, вторую – 23 с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), в третью вошли 16 человек с нарушением гликемии натощак (НГН). Группы были сопоставимы по полу и возрасту, однако пациенты с НУО имели ИМТ, превышающий показатели контроля при ВДСД 2, НТГ и НГН на 48%, 39% и 43% ($p < 0,001$) соответственно. Окружность талии и соотношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) группах с НУО также различались с контролем (рис. 4).

При сопоставлении показателей в зависимости от типа НУО установлено, что концентрации инсулина, С-пептида и Нома-IR не различаются в группах НТГ и НГН и двукратно превышают контрольные показатели. Концентрация ОХС на 20% (обе группы), ХС-ЛПНП на 28% и 34%, Апо В на 40% и 50%, ТГ на 86% и 114% при НТГ и НГН соответственно отличались от контроля. При этом значимых изменений в показателях ХС-ЛПВП у пациентов с НУО обнаружено.

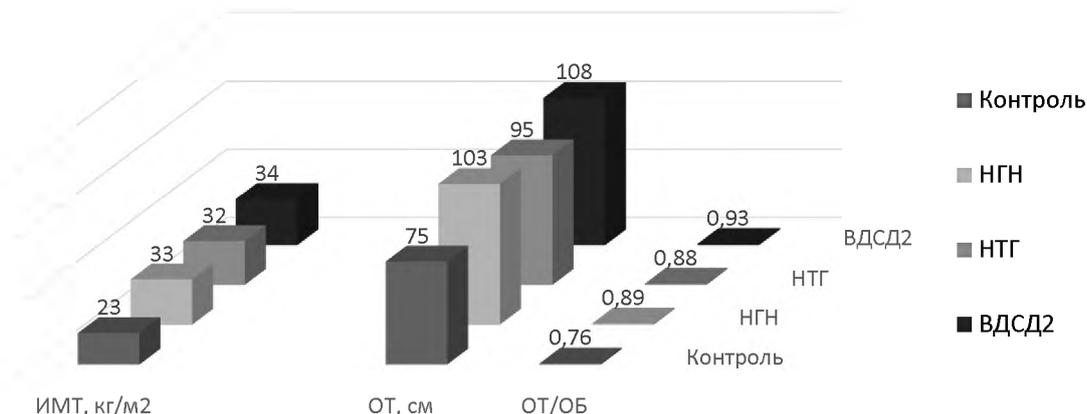


Рисунок 4 – Индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и соотношение ОТ/ОБ при предиабете и ВДСД 2 типа

Наиболее выраженные изменения углеводного и липидного обмена обнаружены при ВДСД 2, где отмечено повышение С-пептида в 2,3 раза, Нота-IR в 3,3 раза, Апо В в 1,6 раза, ТГ в 2,3 раза по сравнению с контролем (табл. 4). В белковом спектре выявлено повышение бета₂-глобулинов при НТГ и уровня мочевины при НТГ и НГН в 1,3 раза.

Таблица 4 – Биохимические показатели при предиабете и впервые выявленном сахарном диабете 2 типа, Медиана (25; 75)

	ВДСД 2 n=25	НТГ n=23	НГН n=16	Контроль n=21	Межгрупповые различия
	1	2	3	4	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,2 (6,5;9,0)	5,7 (5,4;6,1)	6,3 (6,2;6,6)	5,2 (4,8;5,6)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,006 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,22 p ₃₋₄ =0,001
НвА1с, %	6,9 (6,4;7,9)	6,1 (5,8;6,2)	5,9 (5,8;6,0)	5,6 (5,5;5,8)	p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,03
Инсулин, мМЕ/л)	14,5 (11,6;20,7)	14,1 (11,7;19,0)	14,8 (10,6;19,5)	7,5 (6,3;9,5)	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
С-пептид, нг/мл	2,5 (2,0;3,1)	2,0 (1,8;2,5)	2,1 (1,5;3,0)	1,1 0,9;1,3)	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,001

	1	2	3	4	
НОМА-IR	5,9 (3,3;7,8)	3,5 (3,0;4,9)	3,9 (2,9;5,4)	1,8 (1,5;2,1)	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
ОХС, ммоль/л	5,7 (5,3;6,7)	5,9 (5,2;6,7)	5,8 (4,5;6,7)	4,9 (4,7;5,1)	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,03$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,9;3,9)	3,7 (3,0;4,8)	3,9 (2,8;4,5)	2,9 (2,6;3,1)	$p_{1-4}=0,035$ $p_{2-4}=0,002$ $p_{3-4}=0,006$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,3;1,6)	1,5 (1,1;1,7)	1,5 (1,1;1,6)	1,6 (1,4;1,7)	$p_{3-4}>0,05$ $p_{3-4}>0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Триглице- риды, ммоль/л	1,6 (1,1;2,2)	1,3 (1,1;2,4)	1,5 (1,0;2,1)	0,7 (0,6;0,8)	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
ЛПОНП, ммоль/л	0,7 (0,5;1,0)	0,6 (0,5;1,1)	0,7 (0,4;1,0)	0,3 (0,3; 0,4)	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Апо В, ммоль/л	1,6 (1,4;1,8)	1,4 (1,3; 1,6)	1,5 (1,0;1,9)	1,0 (0,9;1,1)	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}<0,001$

Кроме того во всех группах выявлено повышение С-реактивного белка: при НТГ в 1,6 раза, при НГН - в 2,2 раза, при ВДСД 2 в 2,9 раз, а также мочевой кислоты в 1,4 и 1,5 раза. Концентрация перекисей и ОАС при предиабете и ВДСД 2 типа также превышали нормативные показатели, однако значимо не различались между собой. Межгрупповое сопоставление других биохимических показателей при различных типах НУО существенных различий не выявило, за исключением НомА-IR, показатель которого при СД в 1,8 раза превышал индекс при предиабете и полуторакратно увеличения АЛТ, имеющей на стадиях предиабета лишь тенденцию к повышению.

Таким образом, у пациентов с предиабетом имеются компоненты метаболического синдрома - гиперинсулинемия, ИР, атерогенный тип дислипидемии, нарушения пуринового обмена, признаки субклинического воспаления, активация процессов ПОЛ, из-

менения АЛТ. Для уточнения особенностей и характера влияний измененных параметров метаболизма на гемостаз проанализированы показатели отдельных его компонентов в зависимости от типа НУО.

Установлено, что изменения гемостаза имели место во всех трех группах. Однако вовлеченность звеньев гемостаза у различных контингентов оказалась неоднотипной. При НГН выявлено значимое увеличение коллаген-индуцированной агрегации КП, активности VII фактора, укорочение ПТВ и появление тенденции к увеличению СОТ, усилению АДФ-агрегации, повышению плазминогена. При НТГ наряду с достоверным увеличением активности VII фактора и коллаген-индуцированной агрегации, усиление АДФ-агрегации и активности плазминогена приобрело статистическую значимость. В группе с ВДСД 2 отмечено увеличение СОТ, эндотелина, VII фактора и плазминогена. Снижение активности антитромбина III и повышение ФГ имелось во всех группах, однако ни в одном случае не достигло статистической значимости.

Поскольку представленные ранее результаты отдельного исследования метаболизма и гемостаза при СД 1 и 2 типов продемонстрировали патогенетические и гендерно-возрастные различия биохимических показателей при достаточной однотипности изменений гемостаза, осуществлена оценка вклада глюкозотоксичности в биохимические и гемостазиологические процессы в условиях минимизации влияний немодифицируемых факторов риска.

Для решения поставленной задачи исследованы параметры метаболизма и гемостаза у 40 мужчин СД 1 и СД 2 типов, сопоставимых по возрастным и антропометрическим показателям без микро- и макрососудистых поражений, с длительностью заболевания не более года. Выявлено, что характер биохимических изменений определяется патогенезом СД. Общим для обоих типов являются гиперхолестеринемия и диспротеинемия в альфа-глобулиновых фракциях. Различия состоят в более высоких значениях ХС-ЛПВП и более низких показателях гамма-глобулинов при СД 1 и, напротив, более высоком содержании ХС-ЛПНП, ТГ и бета-глобулинов у пациентов с СД 2. При этом состояние гликемического контроля оказывает модулирующее влияние на имеющиеся метаболические нарушения. Также в исследовании проанализированы показатели метаболизма и гемостаза у пациентов с длительностью заболевания не более полутора лет, имеющих различный контроль за течением

СД: хороший гликемический контроль – HbA1c < 7,0 %, удовлетворительный — HbA1c 7,0 - 7,5%, неудовлетворительный контроль HbA1c > 7,5% [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 2009].

Установлено, что хороший гликемический контроль у пациентов с СД 1 существенных изменений в показателях липидного спектра не вызывает и сопровождается повышением альфа₂- и снижением гамма-глобулинов, при СД 2 сопровождается повышением концентрации ТГ на 42%, ФГ на 17% и бета-глобулинов. Неудовлетворительный контроль при обоих типах диабета сопровождается значимым увеличением концентрации ОХС на 20% и 23%, ХС-неЛПВП на 10% и 28% соответственно, а также снижением альфа₁-глобулинов и максимальными показателями альфа₂- и бета-глобулинов. Указанные изменения дополняются при СД 1 увеличением ХС-ЛПНП на 27%, ХС-ЛПВП на 50%, а при СД 2 - приростом ТГ на 67%. В параметрах гемостаза при обоих типах СД выявлено значимое увеличение СОТ и дву- трехкратное усиление ААКП, дополняющееся, в случае отсутствия контроля за течением заболевания, увеличением реакций выброса, снижением дезагрегации (рис. 5) и активацией внутреннего пути коагуляции.

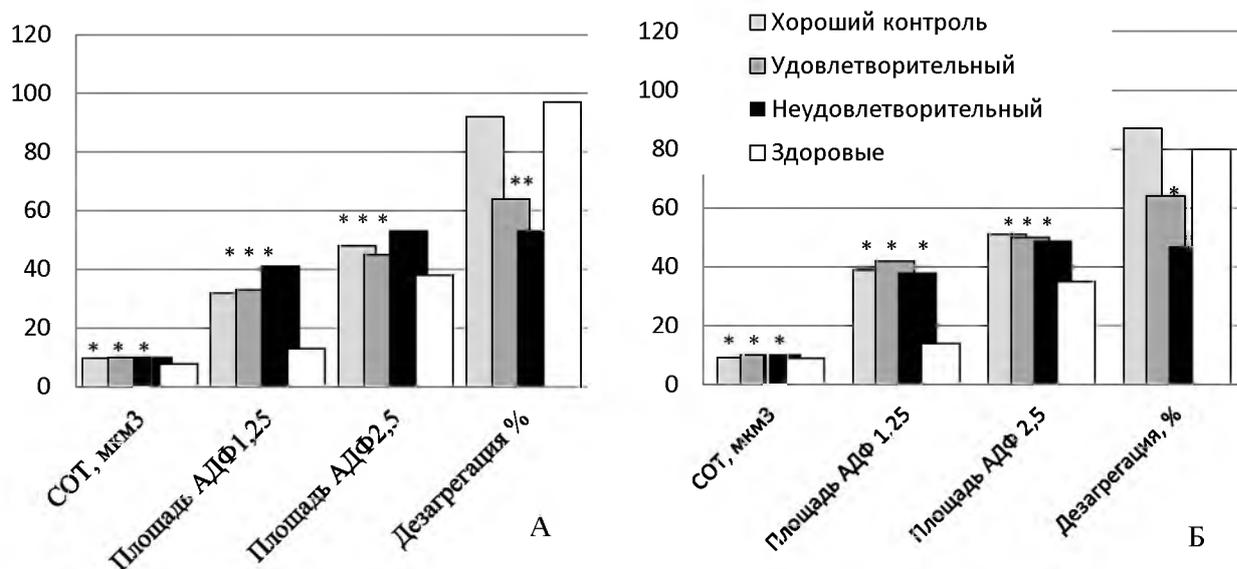


Рисунок 5 – Показатели тромбоцитарного гемостаза при СД 1 (А) и СД 2 (Б) типов при различном контроле углеводного обмена * – p<0.05 vs соответствующей контрольной группы

Обнаруженные биохимические различия при однонаправленных тенденциях в изменениях гемостаза при СД 1 и 2 типов инициировали выявление особенностей изучаемых показателей при других патогенетических вариантах сахарного диабета – *акромегалии, эндогенном гиперкортицизме, а также при СД в сочетании с тиреоидными дисфункциями*. Краткая клиническая характеристика пациентов с эндокринной патологией была представлена ранее в таблице 2 автореферата.

Установлено, что биохимические показатели в активной фазе акромегалии с нормогликемией существенно не отличаются от контроля. Наличие СД сопровождается увеличением ТГ на 33% и тенденцией к повышению ОХС на 13% и альфа₂-глобулинов на 16%. Изменения гемостаза при акромегалии вне зависимости от наличия СД проявляются увеличением СОТ – на 19% в группе нормогликемии и на 8% при наличии СД, усилением ААКП на 68% и 117% соответственно, дополняющимися при наличии СД снижением способности к дезагрегации (47% vs 80% в контроле) и увеличением интенсивности реакций выброса на 53%. В коагулограмме в группе СД имеется повышение концентрации ФГ на 14%, РФМК на 10 % и укорочение АчТВ на 8% vs контроля.

Сопоставление параметров метаболизма и гемостаза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ) значимых межгрупповых различий в зависимости от патогенеза (синдром/болезнь Иценко-Кушинга) не выявило, что позволило сформировать группы по факту наличия СД. В тоже время, по отношению к группе здоровых, изменения липидного спектра при ЭГ характеризуются увеличением концентрации ОХС, более выраженным в случае СД на 36% vs 30% при нормогликемии, ХС-ЛПНП на 31% и 25%, триглицеридов на 25% и 33% соответственно. В показателях белкового обмена отмечено повышение альфа₂-глобулинов на 16% в обоих случаях и значимое снижение гамма-глобулинов в группе с СД.

В параметрах гемостаза вне зависимости от наличия СД у пациентов с ЭГ СОТ превосходит нормативные показатели на 10% и 11% соответственно. ААКП в обеих группах двукратно превышает контроль и характеризуется снижением числа случаев дезагрегации (50% и 42% vs 80% в контроле), увеличением интенсивности реакций выброса. В параметрах коагуляции при СД отмечено укорочение АчТВ.

Показатели липидного обмена у пациентов с неосложненным манифестным тиреотоксикозом и нормогликемией характеризуются снижением концентрации ОХС на 19%, ХС-ЛПНП на 22%, триглицеридов на 50% и концентрации креатинина на 47% по отношению к контролю. Наличие СД сопровождается приростом показателей до сопоставимых с контролем, однако концентрация креатинина остается сниженной. В параметрах гемостаза при тиреотоксикозе отмечено увеличение СОТ и укорочение АчТВ, тогда как ААКП имеет сопоставимые с контролем показатели.

Наличие СД у пациентов с тиреотоксикозом способствует гиперагрегации КП, что нашло отражение в двукратном увеличении площади под кривой агрегации с нарушением дезагрегационных свойств и укорочении АчТВ.

В клинической практике достаточно распространены нарушения углеводного обмена у пациентов с первичным гипотиреозом. В связи с возможностью аддитивных эффектов параметры метаболизма и гемостаза проанализированы у 66 пациентов с первичным гипотиреозом, у 19 из которых имелся СД 2 типа. Установлено, что биохимические показатели пациентов с гипотиреозом и нормогликемией характеризуются повышением ОХС на 21%, ХС-ЛПНП на 28% vs контроля. Наличие СД усугубляет имеющиеся изменения липидов и дополняется значимым приростом ТГ на 33% и бета-глобулинов на 24% по отношению контролю. В параметрах гемостаза вне зависимости от наличия СД у пациентов с гипотиреозом имеется двукратное увеличение площади под кривой агрегации и снижение способности к дезагрегации на 34% и 32% соответственно vs 80% в контроле. Группа гипотиреоза с СД характеризуется значимым увеличением СОТ на 9%, фибриногена на 14% и тринадцатипроцентным укорочением АчТВ.

Таким образом, изменения биохимических показателей и тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза при акромегалии, ЭГ, тиреотоксикозе и у пациентов с первичным гипотиреозом определяются особенностями гормонального статуса. Наличие СД оказывает дополнительное влияние. При этом не только гипергликемия, но и развивающиеся вследствие инсулинорезистентности и глюкозотоксичности изменения липидного и белкового обмена инициируют тромбоцитарно-коагуляционные дисфункции. По данным корреляционной матрицы установлен широкий спектр многочисленных влияний

параметров метаболизма на тромбоцитарные функции, детальный анализ которых представлен в разделе 3.5 диссертационной работы.

Влияние углеводной нагрузки на параметры тромбоцитарного гемостаза у здоровых людей

Оценка изолированных влияний гипергликемии на отдельные параметры гемостаза выполнена с участием здоровых волонтеров. В работе проанализированы параметры метаболизма и гемостаза у здоровых добровольцев через час после стандартной (75 грамм) прандиальной углеводной нагрузки. Установлено, что в процессе исследования число тромбоцитов снизилось в полтора раза, а ААКП в 1,2 раза превысила натощаковые показатели. Первая фаза агрегации усиливалась за счет прироста интенсивности на 43% и скорости агрегации на 20%, при отсутствии реакций выброса и сохранности дезагрегационных свойств. Корреляционное сопоставление параметров агрегации с концентрацией липидов и белков выявило в состоянии натощак слабую связь в парах: концентрация ХС-ЛПНП - скорость агрегации, концентрация ТГ - площадь под кривой агрегации АДФ_{2,5} ($r=0,34$ и $r=0,39$ $p=0,04$ соответственно) и сильную обратную связь между концентрацией ФГ и способностью к дезагрегации ($r=-0,75$, $p=0,04$). Углеводный завтрак разрушает описанные корреляционные связи и приводит к формированию обратной связи между скоростью агрегации и концентрацией ХС-ЛПВП ($r=-0,44$, $p=0,05$). Таким образом, пищевая нагрузка вызывает активацию ААКП, преимущественно инициируя первую фазу агрегации, не влияет на дезагрегацию, реакции выброса и демонстрирует наличие корреляционных связей между параметрами тромбоцитарной агрегации и отдельными показателями липидного спектра.

Влияние сахароснижающих препаратов различных групп на тромбоцитарные функции при сахарном диабете 2 типа

Для выполнения данного фрагмента в контингенте пациентов с СД 2 была создана подгруппа без макроангиопатий и без или с минимальной выраженностью микрососудистых поражений (не выше 1 стадии), не получающих гиполипидемическую или антикоагулянтную терапию на протяжении как минимум трех месяцев. Формирование групп осуществляли в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии. В первую группу вошли пациенты с СД, не

принимающие сахароснижающих препаратов (на диете), во вторую – использующие только метформин 1018 ± 425 мг/сутки, в третью и четвертую – производные сульфонилмочевины: глибенкламид $10 \pm 3,7$ мг/сутки и гликлазид 70 ± 25 мг/сутки, в пятую – комбинированную терапию: метформин (400 мг) + глибенкламид (2,5 мг) 3 ± 1 табл/сутки, в шестую использующие инсулин (инсуман) 48 ± 20 Ед/сутки. Контрольную (восьмую) группу составили 25 практически здоровых добровольцев. В дополнительную контрольную (седьмую группу) вошли пациенты, принимавшие на фоне сахароснижающих препаратов (преимущественно инсулин) ацетилсалициловую кислоту (АСК) в суточной дозе 150 ± 50 мг. Существенных межгрупповых различий по параметрам углеводного, белкового, липидного обмена в группах не выявлено.

Тромбоцитарная активность у пациентов, не получающих ССП, существенно повышена: скорость и степень агрегации двукратно, а площадь под агрегационной кривой трехкратно превышали контроль, дезагрегация выявлена лишь в 45% vs 80% ($p=0,04$) в контроле, имелось значимое укорочение АЧТВ. Использование метформина, глибенкламида, инсулина и комбинации метформина с глибенкламидом сопровождалось высокой тромбоцитарной активностью. Максимальная величина ААКП более чем в 3 раза превышала контрольные показатели отмечена у получающих комбинацию метформина и глибенкламида. На втором месте – принимающие глибенкламид: в данной группе площадь агрегатограммы в 2,7 раза больше, чем в контроле. Прием инсулина или метформина сопровождался гиперагрегацией по показателю площади в 2,5 раза и 2,1 раза vs контроля соответственно. Вместе с тем агрегационная функция ниже показателей здоровых обнаружена в двух контингентах: у принимавших гликлазид – в 1,4 раза и АСК – в 2 раза (рис. 6).

Другие параметры ААКП (степень, скорость агрегации) изменялись соответственно интегральному показателю. Число случаев дезагрегации обратно коррелировало с ААКП и имело место у 79% принимавших гликлазид и 80% леченых АСК. Исключение составили пациенты, получающие метформин, у которых при высокой ААКП, дезагрегация отмечена в 90% случаев. В большинстве случаев усиление ААКП сопровождалось активацией коагуляции и со-

четалось с укорочением АчТВ (группа без препаратов), с увеличением концентрации РФМК и общего фибриногена (прием метформина, глибенкламида) или с комплексной активацией гемокоагуляции (инсулин).

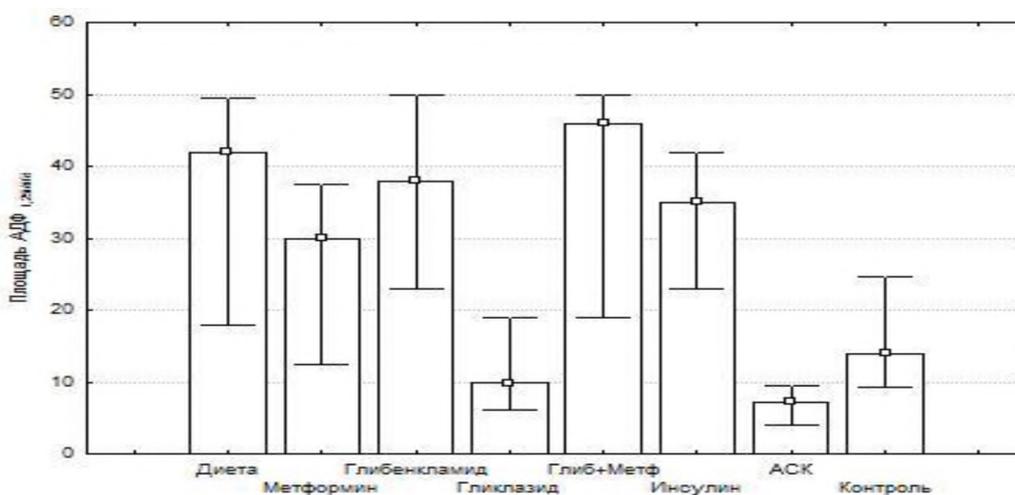


Рисунок 6 – Площадь под кривой агрегации в зависимости от проводимого лечения. Сокращения: АСК – ацетилсалициловая кислота, Глиб+Метф – глибенкламид + метформин,

Однако особую группу составили пациенты, принимающие гликлазид, на фоне приема которого отмечено более высокое, чем в норме, содержание РФМК и ФГ при относительно низкой ААКП и не различающиеся с контролем показатели АчТВ.

Прогностическая оценка биохимических и гемостазиологических показателей при сахарном диабете 1 и 2 типов

В данном фрагменте работы выполнена оценка гемостазиологических и метаболических факторов, способствующих прогрессированию микро- и макрососудистых поражений за пятилетний период у пациентов с СД 1 (73 человека) и СД 2 типов (103 человека) с оценкой модифицирующих влияний ССП различных групп на развитие ангиопатий и выживаемость пациентов с СД 2 типа.

Среди вошедших в исследование исходно наличие диабетической ретинопатии (ДР) выявлено у 86% пациентов с СД 1 и 85% с СД 2 типа, диабетической нефропатии (ДНф) – у 77% с СД 1 и 70% с СД 2 типа. Выраженность микроангиопатий у абсолютного большинства не превышала вторую стадию. Через пять лет появление или усугубление ДНф отмечено у 21 % с СД 1 и 24 % ($p < 0,001$) при

СД 2 типа, ДР у 30% vs 43% ($p < 0,001$) соответственно. При этом значимых различий в скорости прогрессирования микрососудистых поражений при СД 1 и СД 2 за пятилетний период не обнаружено.

Корреляционный анализ позволил установить многочисленные связи между прогрессированием микрососудистых поражений при СД 1 и 2 типов и показателями углеводного, белкового, липидного обмена, гемостаза. Последующее построение прогнозной модели методом «Дерева классификации» установило существенность вклада в развитие микроангиопатий каждого из измененных показателей. Наибольшую ранговую значимость при СД 1 для ДНф имеют креатинин, СКФ, число тромбоцитов, концентрация ФГ, для ДР – ХС–неЛПВП и возраст пациентов. При СД 2 наиболее значимым фактором прогрессирования ДНф являются изменения концентрации липидов, ФГ, укорочение АчТВ, ДР – изменения липидного спектра, увеличение ААКП и артериального давления. Уровень HbA1c значим для формирования и Днф и ДР.

Анализ динамики развития макроангиопатий в наблюдаемых на протяжении пятилетнего периода времени группах с СД 1 и 2 типов выявил усугубление нелетальных макроангиопатий у 8% пациентов с СД 1. Смерть в данном контингенте констатирована у двух больных – вследствие сепсиса и ХПН. Иная картина в отношении микрососудистых поражений выявлена при СД 2 типа: за пятилетний период усугубление нелетальных макроангиопатий произошло у 49% пациентов ($p < 0,001$), что шестикратно превысило аналогичные показатели при СД 1 ($p < 0,001$). В этой группе зарегистрировано 10 смертельных исходов, шесть из которых произошли вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности, четыре - от «других причин». При этом наиболее значимое влияние на прогрессирование макроангиопатий оказывают повышение САД, концентрация ФГ, ХС–неЛПВП и укорочение АчТВ. У данного контингента выявляются тесные корреляционные связи между скоростью прогрессирования микро- и микрососудистых поражений, составившие в парах макроангиопатия – диабетическая ретино- и нефропатия $r = 0,65$ $p < 0,001$; $r = 0,71$ $p < 0,001$ соответственно. Выявленные особенности влияний отдельных измененных биохимических, гемостазиологических параметров, а также показателей АД и ИМТ на прогрессирование микро- и макроангиопатий использованы при создании математических моделей, прогнозирующих риск прогрессирования

диабетической нефропатии, ретинопатии при СД 1 и СД 2, а также макроангиопатий при СД 2 типа в течение пяти лет.

Анализ прогрессирования ангиопатий в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 обнаружил наименьшее прогрессирование микроангиопатий у принимающих метформин, наибольшее – глибенкламид. Наименьшая выраженность прогрессирования макрососудистых поражений отмечена у получающих метформин и гликлазид, наибольшая – глибенкламид не только в качестве монотерапии, но и в фиксированной комбинации с метформином (рис.7) .

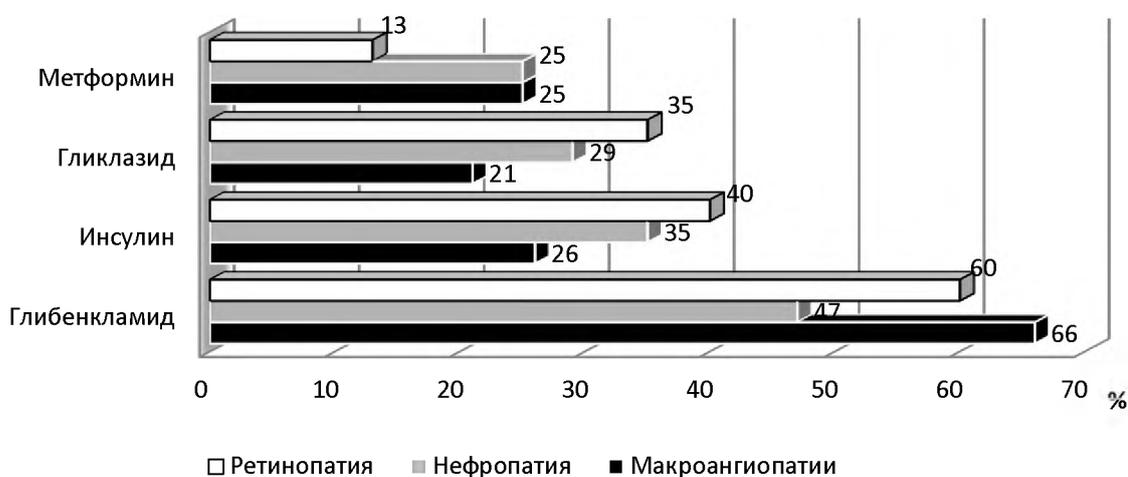


Рисунок 7 – Интенсивность прогрессирования ангиопатий в зависимости от принимаемого препарата

Полученные данные свидетельствуют о различиях в доминирующих факторах риска развития ангиопатий при СД 1 и 2 типов и зависимости скорости прогрессирования сосудистых осложнений от характера проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили установить закономерности формирования метаболических и гемостазиологических изменений при различных патогенетических вариантах и на отдельных этапах развития нарушений углеводного обмена и разработать концепцию развития сосудистых осложнений при сахарном диабете.

Установлено, что нарушения метаболизма имеются в дебюте всех типов СД, а их характер определен патогенезом заболевания. Гипергликемия в дебюте СД 1 типа сопровождается повышением

концентрации ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и дисглобулинемией. СД 2 типа свойственен атерогенный тип дислипидемии, наличие которого обнаруживается на стадии преддиабета, а возникающие метаболические изменения сопряжены с антропометрическими показателями (ИМТ, ОТ). При данном патогенетическом варианте СД последовательность развития НУО может быть представлена эугликемической, переходной (НТГ и НГН) и гипергликемической стадиями (манифестный сахарный диабет 2 типа) метаболического синдрома. Характер изменений метаболизма и гемостаза при акромегалии, эндогенном гиперкортицизме, гипотиреозе и тиреотоксикозе определяется особенностями гормонального статуса. В результате, возникающие под действием различных триггеров биохимические изменения оказывают многоуровневые влияния на различные компоненты гемостаза. Дальнейшее прогрессирование СД 1 и 2 типов, а также СД при синдромальных инсулинорезистентных вариантах у пациентов с акромегалией, эндогенным гиперкортицизмом, гипотиреозом и тиреотоксикозом дополняются однотипными изменениями в виде гипертриглицеридемии, дисглобулинемии и усиления прокоагуляционного потенциала.

Изменения метаболизма и гемостаза сопряжены с сосудистыми поражениями. В исследовании установлены многочисленные разносторонние связи между измененными биохимическими, гемостазиологическими показателями и развитием ангиопатий. Показано, что ранговая значимость вклада отдельных показателей в развитие микро- и макроангиопатий неоднозначна. Развитие микрососудистых осложнений при СД 1 и 2 типов ассоциировано с изменениями биохимических и гемостазиологических показателей на фоне неудовлетворительного гликемического контроля. Макроангиопатии в большей степени связаны с последствиями инсулинорезистентности, способствующей развитию печеночно-клеточной дисфункции, усугубляющей не только метаболические, но и гемостазиологические расстройства. В тоже время гипергликемия и, сопряженная с изменениями метаболизма, эндотелиальная дисфункция модифицируют параметры тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что вносит дополнительный вклад в поражение сосудов различного калибра.

Немаловажное значение в прогрессировании диабетических ангиопатий имеет характер сахароснижающей терапии. Результаты

работы свидетельствуют о наличии протективных свойств у гликлазида и метформина на развитие макроангиопатий, а в случае приема метформина – наименьшее прогрессирование и микрососудистых осложнений.

Представленные данные позволили сформировать *концепцию развития сосудистых осложнений* суть которой заключается в том, что несмотря на исходно имеющиеся при предиабете и различных патогенетических вариантах СД метаболические различия, сочетание инсулинорезистентности с гипергликемией сопровождаются гипертриглицеридемией, дисглобулинемией и усилением прокоагуляционного потенциала, являющимися предикторами сосудистых поражений.

В заключении необходимо отметить, что выявленные у пациентов с предиабетом и различными типами СД биохимические и гемостазиологические изменения требуют как можно более ранних патогенетически-ориентированных профилактических мероприятий по их устранению. И если при СД 1 типа и инсулинорезистентных формах эндокринопатий профилактика возникновения сосудистых поражений должна начинаться с момента диагностики основного заболевания, то при СД 2 момент верификации диагноза свидетельствует о наличии длительно существующих метаболических и гемостазиологических расстройств, обратимость которых весьма сомнительна. Представление СД 2 типа в рамках гипергликемической стадии метаболического синдрома объясняет наличие макроангиопатий в дебюте заболевания у многих пациентов и определяет необходимость проведения профилактических мероприятий на до-гипергликемических стадиях заболевания. Выбор тактики «на опережение» позволит снизить риски сердечно-сосудистых событий при инсулинорезистентных формах гормонально-метаболических расстройств как непосредственно за счет устранения биохимических и гемостазиологических нарушений, так и через предупреждение прогрессирования метаболических изменений до ассоциированных с сахарным диабетом состояний.

Выводы

1. Метаболические изменения при предиабете и впервые диагностированном сахарном диабете 2 типа носят комплексный характер и наряду с гипергликемией и инсулинорезистентностью характеризуются наличием субклинического воспаления, активацией перекисного окисления липидов, формированием атерогенного типа дислипидемии, диспротеинемией, повышением уровня мочевой кислоты, сопряженных с увеличением антропометрических показателей (ИМТ, окружность талии).
2. Сахарному диабету 2 типа, а также сахарному диабету при акромегалии, гиперкортицизме и в сочетании с гипотиреозом свойственны дисглобулинемия и атерогенный тип дислипидемии, наибольшая выраженность которых при СД 2 отмечена в случае неудовлетворительного гликемического контроля и наличия сосудистых осложнений. Сахарный диабет при тиреотоксикозе приближает исходные гиполипидемические изменения к показателям здоровых.

Сахарный диабет 1 типа в дебюте заболевания в случае неудовлетворительного контроля характеризуется повышением концентрации ОХС, ХС-ЛПНП в 1,2 раза, ХС-ЛПВП в 1,5 раза и разнонаправленными изменениями в глобулиновых фракциях. Длительность заболевания свыше трех лет сопровождается умеренным снижением ХС-ЛПВП на фоне продолжающегося прироста ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-нелПВП, триглицеридов, альфа₂-глобулинов и формированием на третьем десятилетии заболевания атерогенного типа дислипидемии с гиперфибриногенемией.

3. Пищевая углеводная нагрузка у здоровых добровольцев увеличивает первую фазу агрегации тромбоцитов при сохранности дезагрегационных свойств.
4. Наличие предиабета характеризуется прогрессирующим увеличением агрегационной активности тромбоцитов, усилением коагуляционного потенциала и снижением фибринолиза, дополняющимися при впервые выявленном СД 2 типа увеличением среднего объема тромбоцитов и формированием эндотелиальной дисфункции. Прогрессирование СД 2 типа, а также СД 1 типа продолжительностью более трех месяцев и сахарный диабет при ак-

ромегаллии, эндогенном гиперкортицизме, гипотиреозе сопровождаются более глубокими изменениями тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза с появлением реакций выброса и нарушением дезагрегационных свойств тромбоцитов, активацией внутреннего пути коагуляции. Сочетание сахарного диабета с тиреотоксикозом характеризуется укорочением АчТВ и сопоставимой с контролем тромбоцитарной активностью.

5. Сахароснижающие препараты способны оказывать дополнительное влияние на агрегационную функцию тромбоцитов. Антиагрегантный эффект гликлазида сопоставим с ацетилсалициловой кислотой. Метформин, инсулин, глибенкламид и комбинация глибенкламида с метформином антиагрегантных эффектов не обеспечивают, однако прием метформина сопровождается восстановлением дезагрегационных свойств тромбоцитов.
6. Изменения метаболизма и гемостаза сопряжены с развитием ангиопатий. Предиктором прогрессирования микрососудистых поражений при СД 1 является неудовлетворительный гликемический контроль, сочетающийся при нефропатии с маркерами почечной дисфункции, при ретинопатии – с ХС–неЛПВП. При СД 2 типа прогрессирование микро- и макроангиопатий в большей степени связано с дислипидемией и активацией тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза. Скорость прогрессирования микроангиопатий не зависит от типа СД, тогда как скорость прогрессирования макроангиопатий при СД 2 многократно превышает аналогичные показатели СД 1 типа.
7. Сахароснижающие препараты различных групп обладают неоднотипными влияниями на прогрессирование ангиопатий. Наличие протективных эффектов у метформина в отношении формирования микро- и макроангиопатий, а у гликлазида – в отношении макроангиопатий при отсутствии таковых у глибенкламида определяют необходимость учета в клинической практике метаболических и антиагрегантных эффектов сахароснижающих препаратов.

Практические рекомендации

1. Оценку факторов риска сосудистых поражений необходимо осуществлять на ранних стадиях нарушений углеводного обмена

- комплексно, с целенаправленным выявлением признаков субклинического воспаления, оксидативного стресса, гиперинсулинизма/инсулинорезистентности, изменений параметров липидного, белкового, пуринового, пигментного обмена, гемостаза, антропометрических показателей (ИМТ, окружность талии).
2. Сочетание метаболического синдрома с протромбогенным состоянием обуславливает необходимость представления предиабета и впервые диагностированного СД 2 типа как состояний высокого риска сердечно-сосудистых событий.
 3. Наличие сахарного диабета определяет целесообразность не только верификации сосудистых осложнений, но и оценку риска их прогрессирования. Созданная на основе сопряженности измененных биохимических показателей и параметров гемостаза компьютерная программа позволяет прогнозировать пятилетний риск развития микро- и макроангиопатий при сахарном диабете 1 и 2 типов.
 4. Нормализация гликемии – необходимое, но недостаточное условие контроля за течением сахарного диабета. Ключевая задача первичной профилактики сосудистых поражений – устранение метаболически аномального фенотипа, субклинического воспаления, инсулинорезистентности, метаболических и гемостазиологических последствий глюкозотоксичности при предиабете, на этапах развития СД 2 типа, а в случае инсулинорезистентных вариантов синдромальных гипергликемий и нормализации гормонального статуса.
 5. Наличие гендерных и возрастных различий в показателях липидного спектра при СД 1 и 2 типов определяет необходимость выделения среди пациентов особых групп риска с включением в них женщин и лиц обоего пола в возрасте 50-59 лет для разработки индивидуальных программ профилактики сосудистых поражений.
 6. Управление сахарным диабетом следует осуществлять посредством сахароснижающих препаратов, обладающих плеiotропными эффектами. Выявленные дополнительные протективные свойства метформина и гликлазида в отношении профилактики ангиопатий определяют приоритеты их дальнейшего изучения и использования при СД 2 типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Павлищук, С.А. Функциональная активность тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2 типа с ангиопатиями / С.А. Павлищук, Г.Г. Петрик // Сахарный диабет и сердечно–сосудистые осложнения: Материалы Второго Российского диабетологического конгресса. – 2002. – С. 188.
2. Павлищук, С.А. Функциональная активность тромбоцитов у больных с синдромом гипотиреоза / С.А. Павлищук, Г.Г. Петрик // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы 2-го Всероссийского тиреодологического конгресса. – 2002. – С. 210.
3. Павлищук, С.А. Взаимоотношение агрегационной активности тромбоцитов и некоторых параметров метаболизма у здоровых людей (ИФ – 1.113)* / С.А. Павлищук, Г.Г. Петрик, Л.Ф. Никольская // Физиология человека – 2003. – № 1. – С. 136-138; 3/1с.
4. Павлищук, С.А. Тромбоцитарно-клеточные взаимоотношения при постпрандиальной гликемии у здоровых людей (ИФ – 1.113) / С.А. Павлищук, Г.Г. Петрик, Л.Ф. Никольская // Физиология человека – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 124-127; 4/1,3с.
5. Петрик, Г.Г. Тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз при тиреотоксикозе / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике: Материалы 2-ой научно-практической конференции, посвященной памяти профессора В.П. Балуды. – Краснодар, 2005. – С. 51-53.
6. Павлищук, С.А. Соотношение параметров гемостаза и метаболизма у здоровых людей (ИФ – 0,331) / С.А. Павлищук, Г.Г. Петрик, Л.Ф. Никольская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2005. – № 7-8. – С.91-94; 5/1.7с.
7. Петрик, Г.Г. Тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз при хронической надпочечниковой недостаточности / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Высокие медицинские технологии в эндокринологии: Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2006. – С. 449.

8. Павлищук, С.А. Тромбоцитарный гемостаз при гипотиреозе / С.А. Павлищук, Г.Г. Петрик // *Материалы I Национального конгресса терапевтов.* – М., 2006. – С. 165.
9. Павлищук, С.А. Показатели метаболизма и тромбоцитарно-клеточного гемостаза при сахарном диабете 2 типа / С.А. Павлищук, Г.Г. Петрик, Ю.А. Катушкина (ИФ – 0,331) // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2007. – № 1-2. – С. 132-135; 4/1.3с.
10. Петрик, Г.Г. Тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз у больных с фибрилляцией предсердий при тиреотоксикозе / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // *Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы IV Всероссийского тиреодологического конгресса.* – М., 2007. – С. 132.
11. Павлищук, С.А. Тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз у больных с различной тяжестью сахарного диабета 2 типа / С.А. Павлищук, Г.Г. Петрик // *II Национальный конгресс терапевтов «Новый курс»: консолидация по охране здоровья нации. Сб. материалов.* – М, 2007. – С. 17.
12. Петрик, Г.Г. Тромбоцитарный гемостаз у больных сахарным диабетом 1 типа / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // *Материалы IV Всероссийского диабетологического конгресса.* – М., 2008. – С. 358.
13. Петрик, Г.Г. Показатели гемостаза на этапах формирования сосудистых проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // *III Национальный конгресс терапевтов.* – М., 2008. – С. 189.
14. Петрик, Г.Г. Взаимоотношение показателей метаболизма и гемостаза при сахарном диабете 2 типа (ИФ – 0,331) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2008. – № 6. – С. 51-54; 4/1,3с.
15. Петрик, Г.Г. Показатели гемостаза на этапах развития диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // *Всероссийский конгресс «Диабет и почки»: Тезисы докл.* – М., 2009. – С. 6.
16. Петрик, Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза у пациентов с различной тяжестью сахарного диабета 2-го типа (ИФ –

- 0,331) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук, Ю.И. Горбачева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4. - С. 131-136; 7/2,3с.
17. Петрик, Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза на этапах развития диабетических ангиопатий (ИФ – 0,331) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук, С.В. Бутаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 9. – С. 102-106; 5/1,7с.
18. Петрик, Г.Г. Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп при сахарном диабете 2 типа (ИФ – 1,125) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 2. – С. 48-54; 7/3,5с.
19. Петрик, Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от выраженности ангиопатий (ИФ – 0,606) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 2. – С. 15-19; 5/2,5с.
20. Петрик, Г.Г. Показатели белкового, липидного спектра и гемостаза у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от выраженности ангиопатий (ИФ – 1,634) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 77-80; 4/2с.
21. Петрик, Г.Г. Влияние инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз при сахарном диабете 2 типа / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // V Всероссийский диабетологический конгресс. Сборник тезисов. – М., 2010. – С. 322-323.
22. Петрик, Г.Г. Гендерные и возрастные особенности отдельных показателей белкового, липидного обмена и гемостаза при сахарном диабете 1 и 2 типа (ИФ – 0,331) / Г.Г. Петрик, С.В. Бутаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 131-134; 4/2с.
23. Петрик, Г.Г. Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп в аспекте профилактики ангиопатий (ИФ – 1,125) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 3. - С. 66-71; 6/3с.
24. Петрик, Г.Г. Тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз при различных патогенетических вариантах хронической гипергликемии

- / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Алмазовские чтения 2011». – СПб., 2011. – С.77-78.
25. Петрик, Г.Г. Оценка влияний параметров метаболизма и гемостаза на прогрессирование диабетических ангиопатий (ИФ – 0,913) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 32-38; 7/3,5с.
26. Петрик, Г.Г. Влияние хронической гипергликемии на параметры метаболизма и гемостаза при эндогенном гиперкортицизме (ИФ – 0,653) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Ожирение и метаболизм. – 2011. - № 3 (28). – С. 26-29; 4/2с.
27. Петрик, Г.Г. Параметры метаболизма и гемостаза при сахарном диабете 1 и 2 типа в зависимости от компенсации углеводного обмена (ИФ – 0,331) / Г.Г. Петрик, С.А.Павлищук, С.В. Бутаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011 – № 5. – С. 118-124; 7/2,3с.
28. Петрик, Г.Г. Параметры тромбоцитарной активности у пациентов с тиреотоксикозом при наличии хронической гипергликемии и фибрилляции предсердий / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук (ИФ – 0,748) // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2011. – №2. – С. 63-67; 5/2,5с.
29. Петрик, Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом (ИФ – 0,748) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2011. – № 3. – С. 62-66; 5/2,5с.
30. Павлищук, С.А. Показатели тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в зависимости от достижения целевых значений артериального давления / С.А. Павлищук, Г.Г. Петрик // VI Национальный конгресс терапевтов. – М., 2011. – С.170.
31. Петрик, Г.Г. Влияние хронической гипергликемии на параметры белкового, липидного обмена и тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза при акромегалии (ИФ – 0,653) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №4(29). – С.23-27; 5/2,5с.

32. Петрик, Г.Г. Сопоставление параметров белкового, липидного обмена, тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза в ранние сроки сахарного диабета 1 и 2 типа / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // VI Всероссийский конгресс эндокринологов. – Сборник тезисов. – М., 2012. – С.183.
33. Петрик, Г.Г. Условия нарушений тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза при сахарном диабете 1 и 2 типа / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // VI диабетологический конгресс. – Сборник тезисов. – М., 2013. – С. 227.
34. **Космачева, Е.Д. Сахарный диабет как протромбогенное состояние: пути профилактики (ИФ–0,844) / Е.Д. Космачева, Г.Г. Петрик // Кардиология. – 2013. – №4. – С. 113-120; 8/4с.**
35. Петрик, Г.Г. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук, Е.Д. Космачева (ИФ – 0,913) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №. 3, Т. 107. – С. 114-118; 5/1,7с.
36. Петрик, Г.Г. Параметры гемостаза, белкового и липидного обмена в зависимости от длительности сахарного диабета 1-го типа (ИФ – 0,308) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Врач. – 2014. – № 9. – С. 51-54; 4/2с.
37. Петрик, Г.Г. Параметры гемостаза, белкового и липидного обмена в зависимости от длительности сахарного диабета 2-го типа (ИФ – 0,331) / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Врач. – 2015. – № 6. – С. 78-82; 5/2,5с.
38. Петрик, Г.Г. Влияние параметров метаболизма на гемостаз при предиабете и впервые выявленном сахарном диабете 2 типа / Г.Г. Петрик // VII Всероссийский конгресс эндокринологов. – Материалы конгресса. – М., 2016. – С. 161.
39. Петрик, Г.Г. Предиабет как сердечно-сосудистое заболевание: метаболические и гемостазиологические аспекты / Г.Г. Петрик, Е.Д. Космачева, С.А. Картавенков, А.В. Братчик // XV конгресс кардиологов Юга России. (Ростов на Дону. – 27-29 мая 2016 г.). – Ростов–н/Д, 2016. – С. 16.
40. Petrik, G.G. Features lipid profile in obesity, pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes / G.G. Petrik, E.D. Kosmacheva, S.A. Kartavenkov, A.V. Bratchik // Book of Abstracts "Anitschkow Days"

- Symposium of the International Atherosclerosis Society. – St.Petersburg. - 2016. – P. 240.
41. **Petrik, G.G. Metabolic and hemostatic parameters in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes / G.G. Petrik, E.D. Kosmacheva, A.V. Bratchik, R.O. Kudryashov, V.A. Glushanova (ИФ – 0,913) // Russian journal of cardiology – 2016. – № 4 (132) Engl. – P. 140-147; 8/1,6p.**
 42. Аметов, А.С. Особенности метаболизма и гемостаза при пре-диабете и впервые выявленном сахарном диабете 2 типа / А.С. Аметов, Г.Г. Петрик, Е.Д. Космачева, С.А. Картавенков, А.В. Братчик // II Всероссийская конференция с международным участием «Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения». Программа и тезисы. – М., 2017. – С. 13-14.
 43. **Аметов, А.С. Предиабет и впервые выявленный сахарный диабет 2 типа: метаболические аспекты и гемостаз / А.С. Аметов, Г.Г. Петрик, Е.Д. Космачева, С.А. Картавенков, А.В. Братчик (ИФ – 0,246) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3 (20). – С. 37-48; 12/2,4с.**
 44. Аметов, А.С. Особенности метаболизма и гемостаза на этапах развития сахарного диабета 2 типа / А.С. Аметов, Г.Г. Петрик, Е.Д. Космачева, С.А. Картавенков, А.В. Братчик // VIII Всероссийский конгресс с международным участием «Сахарный диабет: пандемия XXI века» Тезисы. – М., 2018. – С. 56-57.
 45. Petrik, G.G. Intermediate hyperglycemia - factor of high risk of cardiovascular diseases / G.G. Petrik, E.D. Kosmacheva, S.A. Kartavenkov, A.V. Bratchik // Final Programm. European Congress on Preventive Cardiology (EuroPrevent 2018) (P.644). – Ljubljana, 2018. – P. 62.
 46. Петрик, Г.Г. Способ раннего прогнозирования риска развития сосудистых поражений в дебюте эндокринопатий / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук // Патент на изобретение № 2426123, приоритет изобретения 5 апреля 2010 г., зарегистрировано в Государственном регистре изобретений РФ 10 августа 2011 г.
 47. Петрик, Г.Г. Оценка риска прогрессирования сахарного диабета 2 типа / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук, Ал.А. Халафян, Ар.А. Халафян // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011611809 от 28.02.2011.

48. Петрик, Г.Г. Определение риска прогрессирования ангиопатий при сахарном диабете на основании дискриминантного анализа / Г.Г. Петрик, А.А. Халафян, Е.Ю. Пелипенко, С.А. Павлищук // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013619356 от 02.10.2013.
49. Халафян, Ал.А. Прогнозирование прогрессирования диабетической нефропатии и ретинопатии / Ал.А. Халафян, В.А. Акинъшина, Г.Г. Петрик // Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ от 13.08.2018 № 2018616570.
50. Петрик, Г.Г. Прогностическая оценка вероятности сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 и 2 типов / Петрик Г.Г., Братчик А.В., Халафян А.А., Акинъшина В.А. // Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ от 15.08.2018 № 2018660030.

Примечание: * (ИФ) – импакт-фактор РИНЦ 2017; цифровые сведения конце ссылки на работу после числа страниц – общее число страниц/долевое участие автора.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААКП	агрегационная активность кровяных пластинок
АДФ	аденозиндифосфат
АЛТ	аланинаминотрансфераза
Апо А (В)	аполипопротеины А (В)
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АчТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВДСД 2	впервые диагностированный сахарный диабет 2 типа
ДАД	диастолическое артериальное давление
Днф	диабетическая нефропатия
ДР	диабетическая ретинопатия
ИМТ	индекс массы тела
ИА	индекс атерогенности
ИР	инсулинорезистентность
КП	кровяные пластинки
НГН	нарушение гликемии натощак
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
НУО	нарушения углеводного обмена
ОАС	общий антиоксидантный статус
ОБ	окружность бедер
ОТ	окружность талии
ОХС	общий холестерин
РФМК	растворимые фибрин–мономерные комплексы
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СОТ	средний объем тромбоцита
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССП	сахароснижающие препараты
СТГ	соматотропный гормон гипофиза
ТГ	триглицериды
ФГ	фибриноген
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС-ЛПОНП	холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ЭГ	эндогенный гиперкортицизм