

На правах рукописи

КАУКОВА  
Александра Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА И АРТЕРИОЛЯРНОГО КРОВО-  
ТОКА У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И  
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

14.01.02 — эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Белякова Наталья Александровна** - доктор медицинских наук профессор

**Официальные оппоненты:**

**Шишкин Александр Николаевич** - доктор медицинских наук , профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии

**Ворожцова Ирина Николаевна**- доктор медицинских наук профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита состоится** «20» июня 2019 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 на базе Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (1940044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук доцент

**Яковлев Владимир Валерьевич**



## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Сахарный диабет (СД) относится к социально-значимым заболеваниям современной медицины, что обусловлено его широким распространением в мире, тенденцией к росту, а также ранней инвалидизацией и летальностью больных в связи с сосудистыми осложнениями [ Дедов, И.И., 2017]. Согласно многим исследованиям, СД повышает риск развития кардиоваскулярных заболеваний [Геннадиник, А.Г., 2005, Шустов, С.Б., 2013]. Гипертоническая болезнь (ГБ) также обуславливает высокую сердечно - сосудистую заболеваемость и смертность, характеризуется широкой распространенностью, в том числе среди пациентов с СД 2 типа [Аметов, А.С., 2011; Горбачева, С.А., 2012]. Многие авторы включают поражение сосудов в определение самого заболевания, так как начинается СД как болезнь обмена веществ, а заканчивается как генерализованная сосудистая патология [Попова, А.А., 2009; Момот, А.П., 2014].

По современным представлениям патогенез хронических осложнений СД рассматривается с позиций глюкозотоксичности, согласно которым хронически повышенный уровень глюкозы крови является ведущим фактором в нарушении структурных изменений в тканях и клетках [Bandini, A., 2013]. В развитии как микроангиопатий, так и макроангиопатий при СД немаловажную роль играют нарушения в микроциркуляторном русле и гемостазе [Дедов, И.И., 2006; Шестакова М.В., 2006]. Однако связь хронической гипергликемии с нарушениями в микроциркуляции и реологическими свойствами крови до конца не изучена.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день проведено огромное количество клинических исследований, которые посвящены СД и артериальной гипертензии (АГ) [Körei, A.E., 2016]. Артериальная гипертензия, как правило, сопутствует СД 2 типа и у них имеются общие патогенетические механизмы развития [Araki, A., 2010]. В литературе в достаточном количестве представлены результаты о состоянии гемодинамики, в том числе и периферической, у пациентов с СД 2 типа и АГ [Горбачёва, С.В., 2013; Шишкин А.Н., 2015; Ворожцова И.Н. и соавт., 2018; Christman, AL, 2013]. Во всех странах мира с каждым днем увеличивается интерес к изучению микроциркуляции, показателям гемостаза, изменения которых играют важную роль в патогенезе многих патологических состояний [Бокарев, И.Н., 2006, Смирнова, Е.Н. 2015, Шустов, С.Б. 2016, Hsu, P.C., 2016]. В настоящее время достаточно описаны строение сосудов, состав крови, механизмы повреждающего действия на систему конечного кровотока [Козлов, В.И., 2007; Корякина, Л.Б., 2013]. Особое внимание уделено методам выявления нарушений спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) [Миллер, Д.А., 2003]. Однако до конца не изучены факторы, оказывающие влияние на микроциркуляцию, коагуляционные и агрегационные показатели гемостаза у женщин, больных СД 2 типа с АГ и ГБ. Не предложены методы выявления сдвигов тромбоцитарного гемостаза в виде гипер- и гипофункции кровяных пластинок при СД 2 типа с АГ и ГБ. Учитывая выше изложенное можно полагать, что наше исследование позволит более глубоко осветить изменения в данных системах у больных СД 2 типа с АГ и ГБ.

### **Цель исследования**

Выявить нарушения в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях системы гемостаза, а также установить их роль в изменении артериолярного кровотока у женщин, больных СД 2 типа и ГБ.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние агрегации тромбоцитов у женщин, больных СД 2 типа с АГ и выявить факторы, оказывающие на неё влияние.
2. Исследовать агрегационную функцию тромбоцитов у женщин, больных ГБ.
3. Изучить некоторые показатели коагуляции у женщин, больных СД 2 типа с АГ и факторы, влияющие на них.

4. Определить отклонения в коагуляционных параметрах у женщин, больных ГБ.
5. Исследовать особенности дистального кровотока у женщин, больных СД с АГ и ГБ.
6. Выявить взаимосвязь между различными звеньями гемостаза и микроциркуляции у обследованных пациентов.

#### **Научная новизна исследования и его результатов**

Впервые у женщин, длительно болеющих СД 2 типа в сочетании с АГ, изучено функциональное состояние крови, которое как в покое, так и при стимуляции, характеризуется выраженными нарушениями реологии крови, в большей степени в сторону гипоагрегации и гипокоагуляции. Эти отклонения связаны с количественной и функциональной недостаточностью тромбоцитов, которая усиливается на фоне хронической гипергликемии и гиперлипидемии, а также по мере нарастания длительности АГ и при диабетической нефропатии (ДН). Гиперагрегация с гиперкоагуляцией у женщин, больных СД 2 типа встречается значительно реже, и частота её увеличивается при наличии диабетической ретинопатии (ДР), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

Впервые установлено, что у больных ГБ в состоянии покоя примерно с одинаковой частотой выявляются гипоагрегация с гипокоагуляцией и гиперагрегация с гиперкоагуляцией, при этом гипоагрегация сопровождается более высокими уровнями триглицеридов. Следует отметить, что у этих пациентов при применении ристомицина и аденозиндифосфата (АДФ), действующих индукторов агрегации тромбоцитов, отмечается достаточно высокий процент скрытой гиперфункции кровяных пластинок.

Впервые изучена взаимосвязь состояния различных звеньев гемостаза и артериолярного кровотока у женщин, длительно страдающих СД 2 типа с АГ, а также ГБ, показавшая, что у всех обследованных при гипоагрегации фиксируются низкие скоростные показатели микроциркуляции по сравнению с группой больных с гиперагрегацией и отсутствует их прирост на фоне ишемической пробы. Данные нарушения наиболее выражены при СД 2 типа.

#### **Теоретическая значимость исследования**

Полученные в нашей работе результаты помогут в уточнении патогенеза сосудистых осложнений, а также в учёте факторов, влияющих на состояние микроциркуляции и сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев при СД 2 типа с АГ и ГБ.

#### **Практическая значимость исследования**

В работе получено, что у большинства женщин, длительно страдающих декомпенсированным СД 2 типа с АГ и ГБ, в состоянии покоя диагностируются нарушения агрегации тромбоцитов в сторону гипоагрегации. В то же время на фоне стрессовых ситуаций агрегация тромбоцитов, начинает смещаться в сторону гиперагрегации, особенно у пациентов с ГБ. Выявление взаимосвязи между состоянием гемостаза и микроциркуляцией позволяет рекомендовать использование методики, направленной на исследование агрегационной функции тромбоцитов с помощью двухканального лазерного агрегометра, некоторых коагуляционных показателей, а также оценку скоростных параметров артериолярного кровотока с помощью ультразвуковой доплерографии для ранней диагностики сосудистых осложнений при диабете и ГБ, с последующим назначением соответствующей терапии, включающей антиагреганты и антикоагулянты.

#### **Методология и методы исследования**

Исследование было проведено на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ ОКБ города Твери. Оно носило одномоментный и наблюдательный характер. Все исследования выполнялись во время стационарного лечения пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь. За неделю до проведения исследования отменялись антиагреганты.

В исследование было включено 140 женщин в возрасте от 50 до 63 лет. Были сформированы три группы обследованных: 1-ю группу составили 80 больных с установленным диагнозом

зом СД 2 типа с АГ, во 2-ю вошли 30 пациентов с диагнозом ГБ без нарушения углеводного обмена и 3-я группа контроля состояла из 30 женщин добровольцев с нормальным уровнем АД и глюкозы крови.

По результатам оценки общего клинического обследования выявлялись критерии включения и исключения пациентов из исследования. Также проводился анализ анамнестических данных с длительностью заболевания и проводимого лечения.

Диагностика осложнений СД (поздних) осуществлялась перед началом стационарного лечения в эндокринологическом отделении и выполнялась в поликлинических условиях на базе Тверского областного Диабетологического центра узкими штатными специалистами: кардиологом, неврологом, офтальмологом. Кроме того, в настоящем исследовании использовались результаты общего клинического обследования, данные показателей лаборатории (уровень гликемии, гликированного гемоглобина (HbA1c), креатинина, липидного спектра сыворотки крови, суточной микроальбуминурии и протеинурии и т.д.).

Исследование системы гемостаза у обследованных проводилось на базе клинической лаборатории поликлиники ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ России. Агрегационную функцию и подсчет количества тромбоцитов изучали турбидиметрическим оптическим методом по Борну и О'Брайену, с помощью двухканального лазерного агрегометра LA-230 «НПФ Биола» с использованием программного продукта AGGR 4.0.1256 «НПФ Биола» г. Москва. При этом оценивали параметры агрегации тромбоцитов, полученных при спонтанной и стимулированной АДФ 5 мкМ (в конечной концентрации 5 мкмоль /мл) и ристомицином (в конечной концентрации 25 мкл/мл) агрегации. Автоматически по кривой среднего размера агрегатов и по кривой светопропускания рассчитывались показатели: максимальная степень агрегации –  $L_m$  отн.ед. и  $L_m$  %, максимальная скорость агрегации в минуту –  $V_m$  от.ед/мин и  $V_m$ %/мин. Методика, использованная нами при расшифровке агрегатограмм и выделения групп с гипо- и гиперагрегацией тромбоцитов, была апробирована в работах Д.А. Миллера (2002, 2003), И.Л. Некрасовой (2006), Е.Г. Некрасовой (2011). В своём исследовании заключение о нарушении агрегации делали на основании значения максимальной степени спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ). Для нормальной агрегации тромбоцитов (добровольцы) были характерны значения по  $L_m$ , равные 1,49 (1,23-1,58) отн. ед. Значения менее 1,23 отн. ед позволяли диагностировать гипоагрегацию, а более 1,58 отн. ед – гиперагрегацию тромбоцитов [Белякова, Н.А. и соавт., 2017].

Изучение показателей коагулограммы осуществлялось на коагулометре Sysmex CA-50. В данной работе мы оценивали следующие коагуляционные показатели: протромбиновое время (ТВ, норма 12-16 сек), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, норма 26-36 сек), фибриноген (Ф, норма 2-4 г), тромбиновое время (ТВ, норма 15-20 сек).

Исследование микроциркуляции проводили с помощью метода непрерывной ультразвуковой доплерографии сосудов ногтевого валика с использованием датчика с частотой 25 МГц. После получения результатов доплерограмм производилась оценка количественных параметров артериолярного кровотока: скорость систолическая максимальная ( $V_s$ , см/сек), скорость диастолическая максимальная ( $V_d$ , см/сек), скорость средняя за средний цикл кровотока ( $V_m$ , см/сек). Для изучения состояния адаптационных возможностей микро-сосудистого русла у обследованных применялась функциональная проба с реактивной гиперемией или ишемическая окклюзионная.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, обрабатывали с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.1» (Stat-Soft, 2001). Для оценки количественных признаков использовалось вычисление средних значений и их доверительных интервалов 95% (95% ДИ). Проводилась статистическая проверка всех параметров на нормальность/ненормальность распределения. Межгрупповые различия оценивались при помощи t-критерия Стьюдента, Манна-Уитни. При получении статистически значимых межгрупповых различий ( $p < 0,05$ ) производился расчет разности выборочных средних и 95% доверительного интервала для нее. Для анализа связи между количественными данными использовались кор-

реляционный анализ с применением коэффициента корреляции рангов Пирсона ( $r_{sy}$ ) и линейный регрессионный анализ. Для оценки связей между качественными признаками применялся критерий  $\chi^2$  или критерий Фишера (точного). При выявлении вероятности ошибки (первого рода), на уровне не выше 5 %, оцениваемая связь считалась статистически значимой. В таком случае вычислялись выборочные доли и 95% доверительный интервал для них. Для статистического сравнения выборочных долей проводилась оценка их разности.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При спонтанной агрегации тромбоцитов и использовании индукторов у 2/3 женщин, больных СД 2 типа с АГ свыше 10 лет преобладает гипоагрегация, сопутствующая диабетической нефропатии, длительной АГ и сопровождающаяся гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и более выраженной гипергликемией. Напротив, гиперагрегация тромбоцитов чаще диагностируется у женщин, больных СД с макрососудистыми осложнениями и диабетической ретинопатией (ДР). Более чем у 50% пациентов с ГБ в сосудисто-тромбоцитарном звене в состоянии покоя также преобладает гипоагрегация и нарастает при стаже АГ свыше 15 лет, при гипертриглицеридемии, в то время как на фоне стимулирующих проб у них начинает чаще выявляться гиперагрегация тромбоцитов (в 50-57% случаев).

2. В плазменно-коагуляционном звене у женщин, длительно болеющих СД 2 типа с АГ, отмечаются нарушения как в сторону гипокоагуляции, так и гиперкоагуляции. При ГБ эти сдвиги более выражены. Изменения в показателях, указывающих на преобладание гипокоагуляции, чаще наблюдаются у больных СД с более высокими показателями гликемии и липидемии, и у тех и других пациентов при большей давности АГ.

3. Скоростные показатели артериолярного кровотока у женщин, больных СД 2 типа более 10 лет с АГ ниже, чем у пациентов с ГБ, при этом они увеличиваются у тех и других с развитием сосудистых осложнений, в частности ИБС. В пробе с реактивной гиперемией у женщин, больных ГБ отмечается прирост систолической скорости, с последующим её снижением ниже исходных данных. У женщин, больных СД прирост незначительный и в основном идёт снижение скорости, что является косвенным признаком диастолической дисфункции сосудов микроциркуляторного русла.

4. У пациентов с гипоагрегацией по сравнению с гиперагрегацией как при СД 2 типа с АГ, так и при ГБ наблюдаются более низкие скоростные показатели артериолярного кровотока и снижение реактивности сосудов на фоне ишемической пробы.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в исследовании результатов обусловлена достаточным числом проведенных наблюдений, соблюдением критериев включения и исключения из исследования при формировании основной группы, применением адекватных методов исследования по стандартным методикам, использованием современных методов обработки полученной информации и статистического анализа. В работе проведены сравнения отдельных собственных результатов и данных из проанализированной литературы, по некоторым из них установлено совпадение. На основании статистического системного анализа полученных результатов сформулированы аргументированные положения, выводы и практические рекомендации диссертации.

Основные результаты исследования были представлены на Всероссийских и международных научных мероприятиях. Выступления с устными докладами по теме диссертации состоялись: на IV Международном молодежном медицинском конгрессе (Санкт-Петербург, 2011 г.), с постерным сообщением на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе (Москва, 2017 г.), с постерным сообщением на XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018г). Апробация диссертации состоялась 14 июня 2018 года на межкафедральном заседании в ТГМУ при участии 3 докторов и 8 кандидатов медицинских наук кафедр факультетской терапии и эндокринологии, а также врачей эндокринологов и терапевтов (всего 25 человек).

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные в исследовании результаты внедрены в практическую работу Диабетологического центра, эндокринологического стационара ГБУЗ Областная клиническая больница города Твери. Также материалы применяются в работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ МЗ России (образовательной и научной деятельности).

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автору принадлежит значительный вклад в разработку и реализацию дизайна исследования. Она активно участвовала в планировании исследования, формировании цели и задач данной работы, методов их решения. Автором проведена: полная оценка клинико-функционального состояния всех пациентов, лабораторных показателей и инструментальное обследование. Выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной СД и ГБ, течению и осложнениям изучаемых патологий, создана электронная база данных. Исследование статистических показателей исследования проводилось на индивидуальном компьютере, с дальнейшей оценкой и обобщением полученных данных, на основании которых в ходе работы были сформулированы соответствующие выводы и практические рекомендации. Личное участие в написании научных работ по теме диссертации – 85%.

### **Публикации**

Полученные результаты опубликованы в 25 печатных работах (5 из них в журналах, рекомендованных ВАК), и получено свидетельство на НОУ-ХАУ под названием «Новая методика оценки агрегации тромбоцитов в клинической практике» (регистрационный номер 01-086-2017, дата регистрации 26.06.2017), а так же два свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2018620254 от 13.02.2018 и «№ 2018620255 от 13.02.2018).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа выполнена на 139 страницах печатного текста и в состав ее входит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты полученных исследований, обсуждение имеющихся результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. В работе представлено 25 таблиц, 9 рисунков. Библиографический указатель включает 210 источников, в том числе 165 отечественных и 45 иностранных авторов.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В ходе работы было обследовано 3 группы: женщины, больные СД 2 типа с АГ (основная группа, средний возраст 54 (53-55) года), ГБ ( группа сравнения, 55 (53-57) лет) и 3-я группа здоровых (ЗД, контроль, 53 (52-54) года). Анализ данных показал, что в двух группах больных преимущественно встречались пациенты с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup> (93,7% в основной группе и 90,9% в группе сравнения), ИМТ составил соответственно 33,8 (32,6-34,9) кг/м<sup>2</sup> и 31,2 (28,8-33,7) кг/м<sup>2</sup>;  $p > 0,05$ ). У женщин группы сравнения чаще на момент обследования наблюдалась АГ 2 и 3 степени (61,2 %), в то время как у больных СД 2 типа в 38,8% случаев ( $\chi^2=4,9$ ;  $p < 0,05$ ). Результаты лабораторного обследования показали, что средний уровень триглицеридов (ТГ) был повышен в обеих группах (2,5 (2,3-3,1) ммоль/л у больных ГБ и 1,9 (1,8-2,1) ммоль/л при СД с АГ;  $p < 0,05$ ), а средний уровень общего холестерина (ОХ) в группах был умеренно повышен, но статистически не различался. Большинство пациентов с СД находились в состоянии декомпенсации, на что указывали усреднённые показатели глюкозы крови натощак (9,1 (8,5-9,4) ммоль/л), постпрандиальной (10,4(9,7-11,2) ммоль/л и значения HbA1c (8,8(8,6-9,2)%).

В результате изучения агрегационной функции тромбоцитов все пациенты по оценке САТ с учётом обеих кривых разбивались на две группы. У 56 больных (70%) СД 2 типа с АГ была диагностирована гипоагрегация, а у 24 пациентов (30%) –гиперагрегация тромбоцитов. Анализ проводимого лечения показал, что более половины (59%) пациентов с СД 2 типа получали комбинированное лечение базальным инсулином и ПССП (58% при гипоагрегации и 61% -

гиперагрегации;  $p > 0,05$ ). Также не отмечалось значимых различий в лечении больных СД 2 типа антиагрегантами (в 53% при гипоагрегации и 47% при гиперагрегации;  $p > 0,05$ ).

В таблице 1 приводятся средние показатели агрегации тромбоцитов при САТ у больных СД 2 типа. Самые высокие значения степени агрегации по кривой среднего размера агрегатов и кривой светопропускания ( $L_m$  от.ед,  $L$  от.ед 5 мин и  $L_m \%$ ,  $L_m \%$  5 мин) выявлены у пациентов с гиперагрегацией по отношению к контрольным показателям и результатам у пациентов с гипоагрегацией.

Таблица 1- Показатели спонтанной агрегации кровяных пластинок у больных сахарным диабетом 2 типа с АГ [Ме (25%-75%)].

Показатели	Здоровые, n=30	Больные СД 2 с АГ		P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
		гипоагрегация, n=56	гиперагрегация, n=24			
По кривой среднего размера агрегатов						
$L_{от.ед}$	1,49 (1,23-1,58)	1,02 (0,88-1,20)	2,14 (1,70-2,36)	>0,05	<0,05	<0,05
$L$ от.ед 5 мин	1,30 (1,07-1,58)	1,10 (1,02-1,23)	2,01 (1,44-2,34)	>0,05	<0,05	<0,05
$V_m$ от.ед/мин	0,48 (0,34-0,64)	0,34 (0,24-0,45)	0,66 (0,59-0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
По кривой светопропускания						
$L_m \%$	1,76 (1,35-2,45)	0,98 (0,56-1,22)	2,63 (2,21-3,52)	<0,05	<0,05	<0,05
$L \%$ 5 мин	1,55 (1,34-2,13)	1,45 (0,91-1,81)	2,03 (1,46-3,01)	>0,05	<0,05	<0,05
$V_m \%$ /мин	1,77 (1,26-2,31)	1,02 (0,75-1,45)	2,56 (1,72-3,56)	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание- $p_3$ – статистические различия (их значимость) между группами добровольцев и пациентами с сахарным диабетом с гипоагрегацией кровяных пластинок;  $p_4$  – между группами добровольцев и пациентов с сахарным диабетом с гиперагрегацией кровяных пластинок;  $p_5$  – между группами пациентов с сахарным диабетом с гипо- и гиперагрегацией кровяных пластинок.

Анализ функционального состояния тромбоцитов по этим кривым показал, что скорость образования агрегатов ( $V_m$  от. ед/мин,  $V_m \%$ /мин) в состоянии покоя достоверно не различалась. В тоже время у пациентов с гипоагрегацией в 82 % случаев отмечалось снижение  $V_m$  от. ед/мин  $\leq 0,34$  от. ед/мин, а у пациентов с гиперагрегацией - только в 16 % случаев ( $\chi^2=28,0$ ;  $p < 0,001$ ).

Под влиянием индукторов степень агрегации тромбоцитов и скорость образования агрегатов как у больных СД, так и у здоровых увеличивались.

Под действием ристомидина максимальная степень агрегации у пациентов с гипоагрегацией по сравнению со САТ выросла в 9,7 раз ( $p < 0,05$ ) и в 1,6 раз - степень агрегации за 5 мин ( $p < 0,05$ ), а при гиперагрегации соответственно в 6,6 раз и 1,7 раз (все  $p < 0,05$ ). Под действием АДФ максимальная степень агрегации у пациентов с гипоагрегацией по сравнению со спонтанной агрегацией выросла в 8,8 раз ( $p < 0,05$ ) и в 2,4 раза - степень агрегации за 5 мин ( $p < 0,05$ ), а при гиперагрегации - соответственно в 9,1 раз и 2,7 раз (все  $p < 0,05$ ).

Скорость образования агрегатов под влиянием индукторов достоверно различалась, при этом наиболее высокая она была при гиперагрегации и самая низкая - при гипоагрегации ( $p < 0,05$ ).

Из 80 больных женщин с СД 2 типа у 35 наблюдалось изменение степени агрегации тромбоцитов на фоне индуктора ристомидина и у 31 - при индуцировании АДФ. Несмотря на



эти изменения у больных, по-прежнему, преобладала гипоагрегация тромбоцитов (64-59%), хотя и отмечался рост гиперагрегации тромбоцитов, особенно на фоне АДФ (41%).

Далее были проанализированы факторы, оказывающие влияние на агрегацию тромбоцитов у женщин, больных СД 2 типа с АГ. Результаты приведены в таблице 2.

Больные с гипо- и гиперагрегацией не имели различий по возрасту, стажу СД и АГ, но отличались по осложнениям. У пациентов с СД 2 типа и АГ при гиперагрегации по сравнению с гипо- чаще выявлялись поздние сосудистые осложнения, такие как ИБС ( $\chi^2=4,72$ ;  $p_5<0,05$ ), ХИГМ ( $\chi^2=8,73$ ;  $p_5<0,05$ ) и ДР ( $\chi^2=6,43$ ;  $p_5<0,05$ ). Что касается диабетической нефропатии, то она больше проявлялась у больных с гипоагрегацией ( $\chi^2=6,7$ ;  $p_5<0,05$ ).

Данные таблицы указывают, что у пациентов, больных СД 2 типа с гипоагрегацией, относительно больных с гиперагрегацией были более высокие уровни общего холестерина (ОХ) ( $p_5<0,001$ ), триглицеридов (ТГ) ( $p_5<0,001$ ), гликемии натощак ( $p_5<0,001$ ), после еды ( $p_5<0,001$ ), а также HbA1c ( $p_5<0,001$ ).

Таблица 2 –Результаты обследования пациентов СД 2 типа и АГ с гипо- и гиперагрегацией тромбоцитов[М (95 % ДИ)]

Показатель	Основное заболевание		P <sub>5</sub>
	СД 2 с гипоагрегацией, n = 56	СД 2 с гиперагрегацией, n = 24	
Возраст, лет	54 (53,1-55,1)	55 (52,1-58,1)	>0,05
Длительность СД, лет	9,8 (8,5-11,2)	10,1 (8,15-12,1)	>0,05
Длительность АГ, лет	11,1 (9,7-12,2)	9,9 (8,3-11,5)	>0,05
ИБС, %	37,5 (24,8-50,2)	66,7 (47,8-85,5)	<0,05
ХИГМ, %	12,5 (3,8-21,2)	45,8 (25,9-65,8)	<0,05
ДР, %	19,6 (9,2-20,0)	33,3 (14,5-52,5)	<0,05
ДН,%	14,3 (5,1-23,5)	8,3 ( 2,3-25,8)	<0,05
ОХ, ммоль/л	6,4 (6,1-6,8)	5,1 (4,9-5,1)	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,1 (2,1-2,2)	1,6 (1,4-1,7)	<0,001
Гликемия натощак, ммоль/л	10,1 (10,2-11,3)	7,2 (6,6-7,3)	<0,001
Гликемия после еды, ммоль/л	11,4(10,6-12,3)	8,1 (7,4-8,6)	<0,001
HbA1c, %	9,4 (9,1-9,7)	7,9 (7,5-7,8)	<0,001

Полученные результаты были подтверждены данными корреляционного анализа.

Так показатель L<sub>мот. ед</sub> при САТ имел обратную взаимосвязь со следующими клинико-лабораторными показателями: сильную - с уровнями ОХ ( $r_{xy}=-0,86$ ;  $p<0,05$ ), глюкозы крови натощак ( $r_{xy}=-0,90$ ;  $p<0,05$ ) и HbA1c ( $r_{xy}=-0,91$ ;  $p<0,05$ ), умеренную - с уровнем глюкозы крови после еды ( $r_{xy}=-0,67$ ;  $p<0,05$ ) и слабую- с длительностью АГ ( $r_{xy}=-0,24$ ;  $p<0,05$ ), ТГ ( $r_{xy}=-0,36$ ;  $p<0,05$ ). Показатель L от. ед 5 мин при САТ имел умеренную обратную корреляционную связь с уровнем ОХ ( $r_{xy}=-0,50$ ;  $p<0,05$ ), ТГ ( $r_{xy}=-0,45$ ;  $p<0,05$ ), глюкозы крови натощак ( $r_{xy}=-0,61$ ;  $p<0,05$ ), после еды ( $r_{xy}=-0,39$ ;  $p<0,05$ ) и HbA1c ( $r_{xy}=-0,58$ ;  $p<0,05$ ). Скоростной показатель V<sub>мот. ед/мин</sub> по кривой среднего размера агрегатов был связан с уровнем ОХ ( $r_{xy}=-0,37$ ;  $p<0,05$ ), ТГ

( $r_{xy}=-0,29$ ;  $p<0,05$ ), глюкозы крови натощак ( $r_{xy}=-0,46$ ;  $p<0,05$ ), после еды ( $r_{xy}=-0,27$ ;  $p<0,05$ ) и HbA1c ( $r_{xy}=-0,46$ ;  $p<0,05$ ).

Также, как у пациентов с СД 2 типа и АГ, у больных ГБ изучалась качественная характеристика тромбоцитов (степень агрегации) и их функция (скорость образования агрегатов). При оценке степени агрегации пластинок при САТ по изучаемым кривым у 19 больных (63,3%) ГБ диагностирована гипоагрегация, а у 11 пациентов (36,6%) – гиперагрегация тромбоцитов. Анализ проводимого лечения показал, что группы не различались по приёму антигипертензивной терапии и антиагрегантов (в 46% случаев при гипоагрегации и 40% при гиперагрегации;  $p>0,05$ ). Пациенты с гипоагрегацией статины принимали в 52,3% случаев в дозе 40 мг в сутки, а при гиперагрегации – в 47,6% и в дозе 20 мг в сутки.

При САТ у больных ГБ по кривой среднего размера агрегатов и светопропускания самые высокие результаты по данным степени агрегации выявлены у пациентов с гиперагрегацией по отношению к результатам группы контроля и при гипоагрегации (таблица 3). Скоростные показатели достоверно не различались.

Таблица 3- Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у женщин, больных гипертонической болезнью[Me (25%-75%)]

Показатели	Здоровые, n=30	Больные ГБ		p <sub>6</sub>	p <sub>7</sub>	p <sub>8</sub>
		гипоагрегация, n=19	гиперагрегация, n=11			
По кривой среднего размера агрегатов						
L <sub>мот.ед</sub>	1,49 (1,23-1,58)	1,23 (1,18-1,31)	1,56 (1,53-2,41)	<0,05	<0,05	<0,05
L <sub>от.ед 5 мин</sub>	2,05 (2,01-2,13)	1,30 (1,07-1,58)	2,22 (2,11-2,38)	>0,05	<0,05	<0,05
V <sub>мот.ед/мин</sub>	0,48 (0,34-0,64)	0,46 (0,35-0,55)	0,47 (0,36-0,57)	>0,05	>0,05	>0,05
По кривой светопропускания						
L <sub>m %</sub>	1,76 (1,35-2,45)	1,15 (1,12-1,18)	3,11 (2,45-3,23)	<0,05	<0,05	<0,05
L <sub>% 5 мин</sub>	1,75 (1,54-2,12)	1,55 (1,21-2,09)	2,75 (2,34-3,23)	>0,05	<0,05	<0,05
V <sub>m %/мин</sub>	1,77 (1,26-2,31)	1,65 (1,43-1,76)	3,18 (3,12-3,55)	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание - p<sub>6</sub> – статистическое различие (и ее значимость) между группой добровольцев и пациентов с ГБ с гипоагрегацией кровяных пластинок; p<sub>7</sub> – между группой добровольцев и пациентов с ГБ с гиперагрегацией; p<sub>8</sub> – между группой больных ГБ с гипо- и гиперагрегацией.

Под влиянием индукторов ристомидина и АДФ по сравнению со САТ при ГБ увеличивались степень агрегации тромбоцитов и скорость образования агрегатов, также как у здоровых и пациентов с СД 2 типа и АГ. Под действием ристомидина максимальная степень агрегации у пациентов с гипоагрегацией по сравнению со спонтанной агрегацией выросла в 8,7 раз ( $p<0,05$ ) и в 1,4 раз степень агрегации за 5 мин ( $p<0,05$ ), а при гиперагрегации, соответственно, в 9,1 раз и 1,6 раз (все  $p<0,05$ ).

Под действием АДФ максимальная степень агрегации у пациентов с гипоагрегацией по сравнению со спонтанной агрегацией выросла в 7,9 раз ( $p<0,05$ ) и в 3,4 раз степень агрегации за 5 мин ( $p<0,05$ ), а при гиперагрегации, соответственно, в 12,4 раз и 3,8 раз (все  $p<0,05$ ). Под влиянием АДФ наибольшие изменения коснулись степени агрегации тромбоцитов у пациентов с гиперагрегацией.

Всё это свидетельствовало о более значимом изменении агрегации тромбоцитов у больных ГБ на фоне стрессорных ситуаций по сравнению с покоем, т.е. об увеличении количества больных с гиперагрегацией тромбоцитов до 57% на фоне ристомидина и 50% - на фоне АДФ.

В таблице 4 представлены результаты обследования больных ГБ с разной степенью агрегации тромбоцитов.

Таблица 4- Результаты обследования женщин, больных гипертонической болезнью с гипо - и гиперагрегацией тромбоцитов [М (95 % ДИ)]

Показатель	Основное заболевание		
	ГБ с гипоагрегацией, n = 19	ГБ гиперагрегацией, n = 11	p <sub>8</sub>
Возраст, лет	57 (54,9-60,1)	59 (55,1-58,1)	>0,05
Длительность АГ, лет	16,6 (15,4-17,8)	12,9 (10,8-15,0)	<0,05
ИБС, %	68,4 (46,7-88,2)	27,3 (17,2-39,1)	<0,05
ХИГМ, %	10,5 (3,8-21,3)	54,5 (48,1-62,8)	<0,05
Ангиоретинопатия, %	63,1 (42,1-84,2)	18,1 (9,1-21,2)	<0,05
Нефропатия, %	21,8 (30,0 -90,3)	18,2 (8,7-20,3)	>0,05
ОХ, ммоль/л	5,6 (5,4-5,8)	6,1 (5,7-6,4)	>0,05
ТГ, ммоль/л	3,0 (2,5-3,6)	2,4 (2,1-2,7)	<0,05

Больные с гипо - и гиперагрегацией не имели отличий по возрасту. При этом у пациентов с ГБ при гипоагрегации по сравнению с гипер- чаще выявлялись сосудистые осложнения, такие как ИБС ( в 68,4% против 27,3%;  $\chi^2=4,2$ ,  $p_8<0,05$ ) и ангиоретинопатия (63,1% против 18,1%;  $\chi^2=4,8$ ,  $p_8<0,05$ ). В то время как ХИГМ преобладала при гиперагрегации (54,5% против 10,5%;  $\chi^2=8,03$ ;  $p_8<0,05$ ), а нефропатия встречалась с одинаковой частотой. Анализ анамнестических данных и объективного обследования показал, что давность АГ была больше у пациентов с гипоагрегацией и влияла на выраженность агрегационной функции тромбоцитов. Так, чем длительнее у больных была АГ, тем чаще встречалась гипоагрегация кровяных пластинок (78 % гипоагрегации при стаже ГБ более 15 лет и 21 % при менее 15 лет ( $\chi^2=10,5$ ;  $p_1<0,005$ ). Между показателями агрегации тромбоцитов и липидным спектром у женщин, больных ГБ, также были выявлены некоторые взаимосвязи. Так значения ТГ были выше у пациентов с гипоагрегацией по сравнению с гиперагрегацией тромбоцитов ( $p_8<0,05$ ), а уровень холестерина у пациентов с ГБ, также как при СД с АГ достоверно не влиял на агрегационную способность тромбоцитов.

Далее проводилась оценка коагуляционных показателей (таблица 5). Часть изучаемых параметров указывала на преобладание у большинства больных гипокоагуляции, а другие на гиперкоагуляцию.

У женщин, больных СД 2 типа диагностировано увеличение среднего ТВ в 1,06 раз по сравнению с контрольной группой ( $p<0,02$ ) и удлинение АЧТВ в 1,06 раз против контроля ( $p<0,001$ ). С другой стороны, у больных СД 2 типа с АГ были обнаружены более низкие значения ПВ (в 1,1 раз по сравнению с добровольцами;  $p<0,05$ ). Аналогичные результаты получены у женщин, больных ГБ. По сравнению с контрольной группой увеличение среднего ТВ у пациентов было диагностировано в 1,18 раз ( $p_1<0,01$ ) и удлинение АЧТВ в 1,09 раз ( $p_1<0,05$ ).

С другой стороны, у больных ГБ были обнаружены более низкие значения ПВ (в 1,08 раз по сравнению с добровольцами;  $p_1 < 0,01$ ) и отмечалось увеличение фибриногена в 1,18 раз по сравнению с группой добровольцев ( $p_1 < 0,05$ ), указывая у них на гиперкоагуляцию.

Таблица 5– Показатели коагуляции у женщин, страдающих сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией и гипертонической болезнью [M (95 % ДИ)]

Показатель	ЗД, n = 30	СД 2 с АГ, n = 80	ГБ, n = 30	p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
ТВ, секунды	16,5 (15,5 – 17,4)	17,5 (16,3-18,6)	19,4 (18,2 - 20,6)	<0,05	<0,02	<0,01
АЧТВ, секунды	33,2 (31,3 - 35,1)	34,9 (34,1 - 35,7)	35,8 (34,4 - 37,1)	>0,05	<0,001	<0,05
ПВ, секунды	13,1 (12,5 - 13,6)	11,9 (12,1-13,1)	12,2 (11,5 - 13,2)	>0,05	<0,05	<0,01
Ф, г/л	2,8 (2,4-3,2)	2,7 (2,4-3,1)	3,3 (2,9 - 3,6)	<0,01	>0,05	<0,05

Примечание - p – статистическое различие (и ее значимость) между группой пациентов с СД 2 и ГБ; p<sub>1</sub> – между группой добровольцев и пациентов с СД 2; p<sub>2</sub> – между группой добровольцев и пациентов с ГБ

Качественная оценка результатов коагуляции выявила увеличение ТВ у 34% пациентов с СД 2 типа и только в 18% случаев в группе добровольцев ( $\chi^2=3,84$ ;  $p < 0,05$ ), увеличение АЧТВ обнаружено в 67% случаев и в 40% у группы здоровых ( $\chi^2=6,23$ ;  $p < 0,05$ ). Напротив, уменьшение ПВ было в 69% случаев у больных в группе СД 2 типа и только у 41% здоровых добровольцев ( $\chi^2=4,54$ ;  $p < 0,05$ ).

Анализ показателей коагуляции у больных ГБ выявил удлинение ТВ в 58% случаев против 18% в контроле ( $\chi^2=4,12$ ;  $p_1 < 0,01$ ), удлинение АЧТВ у 71% против 40% у добровольцев ( $\chi^2=5,33$ ;  $p_1 < 0,05$ ). Напротив, укорочение ПВ было в 62% случаев в основной группе против 41% в контроле ( $\chi^2=4,34$ ;  $p_1 < 0,05$ ), а увеличение фибриногена (Ф) в 71% случаев у больных ГБ против 28% в контроле ( $\chi^2=13,44$ ;  $p_1 < 0,01$ ).

Сопоставление показателей коагуляции у больных СД 2 типа с АГ и ГБ показало удлинение ТВ в 34% случаев у больных диабетом и в 58% при ГБ ( $\chi^2=5,21$ ;  $p_2 < 0,05$ ) и напротив, увеличение Ф соответственно в 35% случаев и 71% ( $\chi^2=13,44$ ;  $p_2 < 0,01$ ), что указывало на более выраженные нарушения коагуляции у больных ГБ.

Наибольшее влияние на изучаемые показатели коагуляции у больных диабетом оказывала степень компенсации СД, а также нарушения липидного обмена. Так, чем выраженнее была декомпенсация, тем выше наблюдались значения ТВ (20,9 (19,6-22,2)сек при HbA1c менее 7% против 16,1 (15,7-16,6) сек при HbA1c более 7%;  $p < 0,001$ ). Кроме этого корреляционный анализ у них выявил взаимосвязь между уровнем ОХ и коагуляционными показателями: прямую с ТВ ( $r_{xy}=0,97$ ;  $p < 0,05$ ) и АЧТВ ( $r_{xy}=0,87$ ;  $p < 0,05$ ) и обратную с Ф ( $r_{xy}=-0,53$ ;  $p < 0,05$ ). Эти данные указывают на преобладание гипокоагуляции при большей декомпенсации СД и повышении уровня холестерина.

В ходе данной работы не было отмечено взаимосвязи параметров коагуляции с давностью СД, наличием поздних осложнений, а также уровнем АД. Однако проведенный корреляционный анализ показал статистическую взаимосвязь между стажем АГ и коагуляцией: ТВ ( $r_{xy}=0,28$ ;  $p < 0,05$ ), АЧТВ ( $r_{xy}=0,28$ ;  $p < 0,05$ ) и Ф ( $r_{xy}=-0,23$ ;  $p < 0,05$ ).

На изучаемые показатели коагуляции у больных ГБ оказывала влияние давность заболевания. Так, чем больше был стаж, тем выше наблюдались значения ТВ (22,3 (21,5-23,4) сек при АГ давностью более 15 лет против 16,8 (15,3-18,9) сек при АГ менее 15лет;  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о нарастании выраженности гипокоагуляции с увеличением длительности ГБ.

Анализ коагуляционных показателей у пациентов СД 2 типа и АГ с гипо- и гиперагрегацией представлен в таблице 6. У больных с гиперагрегацией против гипоагрегации наблюдалось

увеличение фибриногена в 1,5 раза ( $p_5 < 0,02$ ). Напротив, у пациентов с гипоагрегацией отмечалось увеличение ТВ в 1,2 раза против группы больных с гиперагрегацией ( $p_5 < 0,01$ ), а также удлинение АЧТВ в 1,1 раз ( $p_5 < 0,05$ ), что указывало на преобладание гипокоагуляции в группе больных с гипоагрегацией.

Таблица 6– Показатели коагуляции у женщин, больных СД 2 с АГ в зависимости от агрегации тромбоцитов [M (95 % ДИ)]

Показатели	Больные СД 2 типа		p <sub>5</sub>
	гипоагрегация, n=56	гиперагрегация, n=24	
ТВ, секунды	19,7 (17,5 – 21,2)	16,2 (15,1 – 17,5)	<0,01
АЧТВ, секунды	36,8 (35,1 - 38,2)	33,4 (30,9 - 35,9)	<0,05
ПВ, секунды	11,9 (11,3 - 12,4)	11,8 (11,2 - 12,5)	>0,05
Ф, г/л	2,4 (2,0 – 2,9)	3,5 (3,1 - 4,1)	<0,02

Полученные результаты были подтверждены данными корреляционного анализа. Так максимальная степень агрегации тромбоцитов (Lm от. ед) у больных СД 2 типа при САТ была взаимосвязана с некоторыми коагуляционными показателями: с Ф ( $r_{xy} = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ), ТВ ( $r_{xy} = -0,89$ ;  $p < 0,05$ ) и АЧТВ ( $r_{xy} = -0,91$ ;  $p < 0,05$ ). Показатель L от.ед. 5 мин при САТ также имел взаимосвязь с коагуляционными показателями: фибриногеном ( $r_{xy} = 0,53$ );  $p < 0,05$ ), ТВ ( $r_{xy} = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), АЧТВ ( $r_{xy} = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ), а также ПВ ( $r_{xy} = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

Скорость образования агрегатов (Vm от. ед) при САТ имела обратную корреляцию с коагуляционными показателями: ТВ ( $r_{xy} = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ) и АЧТВ ( $r_{xy} = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ), т.е. скорость агрегации тромбоцитов у больных СД 2 с АГ снижается при гипокоагуляции и наоборот.

Взаимосвязь между агрегацией тромбоцитов и коагуляцией у женщин, больных ГБ представлена в таблице 7. У больных ГБ с гиперагрегацией по сравнению с гипоагрегацией наблюдалось увеличение Ф в 1,46 раз ( $p_8 < 0,001$ ). Напротив, у пациентов с гипоагрегацией отмечалось увеличение ТВ в 1,22 раз ( $p_8 < 0,02$ ), а также удлинение АЧТВ в 1,1 раз ( $p_8 < 0,05$ ), что указывало на преобладание гипокоагуляции в группе больных с гипоагрегацией.

Результаты изучения состояния микроциркуляции представлены в таблице 8.

Можно видеть, что самые низкие значения скоростных показателей, как базальных, так и реактивных имелись у пациентов с СД 2 типа и АГ в сравнении с контрольной группой (все  $p_1 < 0,05$ ). На фоне пробы с реактивной гиперемией были отмечены аналогичные результаты по систолической (Vs;  $p_1 < 0,05$ ) и диастолической скоростям (Vd;  $p_1 < 0,05$ ). Напротив, все самые высокие скоростные показатели, как базальные, так и реактивные были у больных ГБ. Так у них исходно Vs была в 2,5 раза выше, чем у больных СД ( $p < 0,001$ ), Vm – в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) и Vd – в 2,0 раза ( $p < 0,001$ ). Реактивные показатели также были у них выше, чем у пациентов с СД (Vs – в 2,9 раз;  $p < 0,001$ , Vm – в 2,1 раза;  $p < 0,05$  и Vd – в 2,9 раза;  $p < 0,001$ ).

Таблица 7 - Коагуляционные показатели при гипо - и гиперагрегации у больных гипертонической болезнью [M (95 % ДИ)]

Показатели	Больные ГБ		p <sub>8</sub>
	гипоагрегация, n = 19	гиперагрегация, n = 11	
ТВ, сек	20,53 (18,99 - 22,07)	17,75 (16,37 - 19,13)	<0,02
АЧТВ, сек	36,2 (35,1 - 38,2)	33,1 (30,7 - 35,82)	<0,05
ПВ, сек	12,1 (11,1 - 12,5)	11,7 (10,9 - 12,6)	>0,05
Ф, г/л	2,82 (2,49 - 3,15)	3,92 (3,39 - 4,45)	<0,01

Таблица 8 – Показатели артериолярного кровотока у женщин, больных СД 2 типа и гипертонической болезнью [M (95 % ДИ)]

Показатель		ЗД (n=30)	Основное заболевание		p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
			СД 2, n= 80	ГБ, n= 30			
Vs, см/с	базальная	9,1 (8,1 - 10,1)	5,8 (5,3-6,4)	14,8 (13,9-15,7)	<0,001	<0,05	<0,001
	реактив- ная	11,6 (10,3-12,9)*	6,2 (5,5-7,1)*	17,8 (16,8-18,7)*	<0,001	<0,05	<0,001
Vd, см/с	базальная	2,6 (1,8-3,4)	2,1 (1,8-2,5)	4,1 (3,5-4,8)	<0,001	>0,05	<0,05
	реактив- ная	3,5 (2,8 - 3,9)*	2,1 (1,8-2,4)	6,3 (5,2-7,3)*	<0,001	<0,05	<0,001
Vm, см/с	базальная	4,8 (3,8-5,9)	3,9 (3,3-4,4)	5,2 (5,1-6,4)	<0,001	<0,05	<0,05
	реактив- ная	5,7 (4,7 - 6,8)*	3,8 (3,4- 4,3)	7,9 (7,2- 8,6)*	<0,05	>0,05	<0,05

Примечание- p– статистическая значимость различий между группами больных СД 2 и ГБ; p<sub>1</sub> – между группой здоровых и больных СД 2; p<sub>2</sub> – между группой здоровых и больных ГБ; \*-статистическая значимость различий между базальной и реактивной скоростью, p< 0,05

При проведении исследования с реактивной гиперемией у здоровых женщин из группы контроля Vs выросла в среднем на 2,53 (2,34-3,12) см/с, Vd на 0,91 (0,48-1,30) см/с. Схожие изменения, указывающие на прирост этих показателей, получены и при ГБ, а вот у пациентов с СД 2 типа прирост Vs составил всего 0,35 (0,2-0,65) см/с (p<0,05), а Vd не изменился, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа с АГ.

Анализ факторов, влияющих на состояние микроциркуляции у женщин, больных СД 2 типа показал, что наличие макроангиопатий, в частности ИБС, оказывало влияние на некоторые скоростные показатели артериолярного кровотока. У пациентов с диабетом и ИБС все скоростные показатели были выше. Так Vs была больше в 1,3 раз (p<0,05), Vd- в 1,4 раза (p<0,05), чем у больных без ИБС (таблица 9).

Так же, как и при СД 2 типа, у больных ГБ с ИБС показатель Vs был выше в 1,2 раза, чем у обследованных женщин без ИБС (соответственно 16,05 (14,7-17,4) см/сек и 13,7 (12,7-14,7) см/сек; p<0,01).

Таблица 9– Показатели артериолярного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с ишемической болезнью сердца [M (95 % ДИ)]

Показатель		Основное заболевание		p
		СД 2с ИБС, n = 37	СД 2без ИБС, n = 43	
Vs, см/с	базальная	6,2(5,5-7,1)	4,9 (4,2-5,5)	<0,05
Vd, см/с	базальная	2,6 (2,1-3,3)	1,9 (1,6-2,3)	<0,05
Vm, см/с	базальная	4,1 (3,4-4,8)	3,7 (3,2-4,2)	<0,05

Анализ скоростных показателей у пациентов с СД 2 типа и АГ и разной агрегацией тромбоцитов показал следующее (таблица 10). При гипоагрегации выявлялись более низкие показате-

тели всех скоростей артериолярного кровотока по отношению к группе пациентов с гиперагрегацией. Так  $V_s$  была снижена в 1,3 раз,  $V_d$  – в 1,5 раз,  $V_m$  – в 1,4 раз (все  $p_5 < 0,05$ ).

Таблица 10- Скоростные показатели у пациентов с СД 2 типа и АГ при гипо- и гиперагрегации тромбоцитов [ $M$  (95 % ДИ)]

Показатель		Основное заболевание		$P_5$
		СД2 с гипоагрегацией, n=56	СД 2 с гиперагрегацией, n=24	
$V_s$ , см/с	базальная	5,1 (4,8-6,1)	6,8 (5,6-8,7)	<0,05
$V_d$ , см/с	базальная	1,9 (1,6-2,6)	2,9 (1,8-3,6)	<0,05
$V_m$ , см/с	базальная	3,1 (2,6-4,5)	4,2 (3,8-5,8)	<0,05

Корреляционный анализ также обнаружил взаимосвязь между агрегацией тромбоцитов и дистальным кровотоком, подтверждая ранее полученные результаты. Большинство изучаемых параметров САТ по графической кривой среднего размера агрегатов у больных СД 2 типа были взаимосвязаны с  $V_d$ : для  $L_{mot}$ . ед -  $r_{xy}=0,43$  ( $p < 0,05$ ), для  $L$  от. ед 5 мин -  $r_{xy}=0,23$  ( $p < 0,05$ ) и для  $V_{mot}$ . ед -  $r_{xy}=0,31$  ( $p < 0,05$ ). Систолическая скорость коррелировала только с  $L$  от. ед 5 мин по кривой среднего размера -  $r_{xy}=0,22$  ( $p < 0,05$ ).

На рисунке 1 приведены результаты пробы с реактивной гиперемией у больных СД 2 типа с АГ в зависимости от агрегации тромбоцитов.

Так, у пациентов с гиперагрегацией по сравнению с гипо- отмечается тенденция к нарастанию  $V_s$ . На 2-й минуте у пациентов с гиперагрегацией прирост составил +5,7 %, а у больных с гипоагрегацией наблюдалось падение скоростного показателя на -3,5 % ( $p_5 < 0,05$ ). К 8-й минуте исследования у больных с гиперагрегацией также был прирост систолической скорости на +2,9%, а у больных с гипоагрегацией фиксировалась редукция кровотока на -27,9 % ( $p_5 < 0,05$ ).

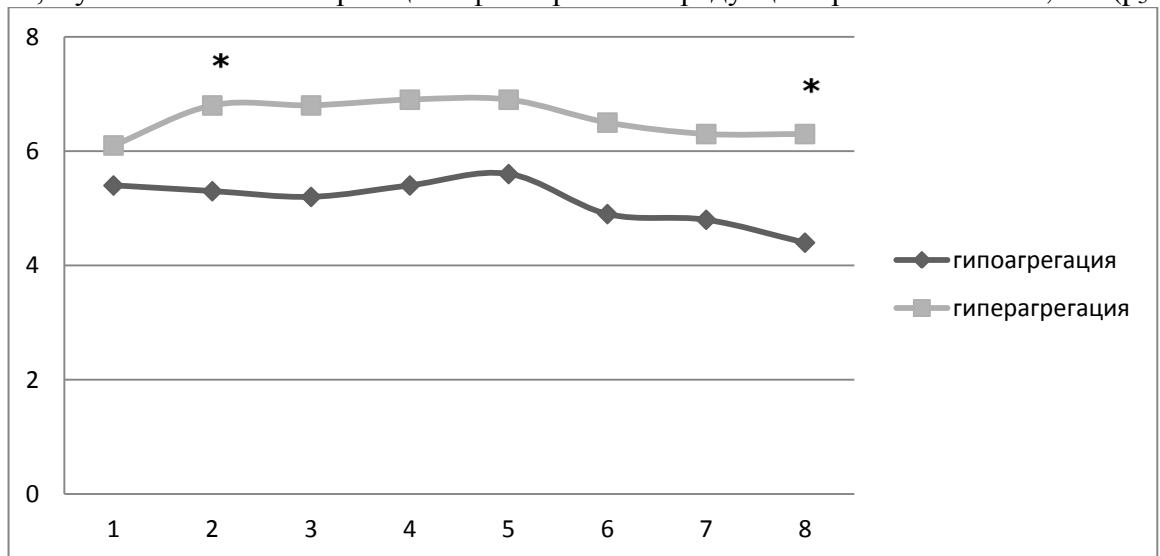


Рисунок 1 - Показатели систолической линейной скорости на фоне ишемической пробы у пациентов СД 2 типа и АГ с гипо- и гиперагрегацией ( $V_s$ , см/сек), \* -  $p_5 < 0,05$ .

Схожие результаты отмечены у больных ГБ. Так, у пациентов с гипоагрегацией были зафиксированы более низкие значения скоростных показателей микроциркуляции по сравнению с группой больных с гиперагрегацией (соответственно  $V_s$  была снижена в 1,1 раз;  $p_8 < 0,02$ ,  $V_m$  – в 1,2 раз;  $p_8 < 0,05$ ,  $V_d$  – в 1,5 раз;  $p_8 < 0,05$ ).

На рисунке 2 приведены результаты пробы с реактивной гиперемией у больных ГБ в зависимости от агрегации тромбоцитов.

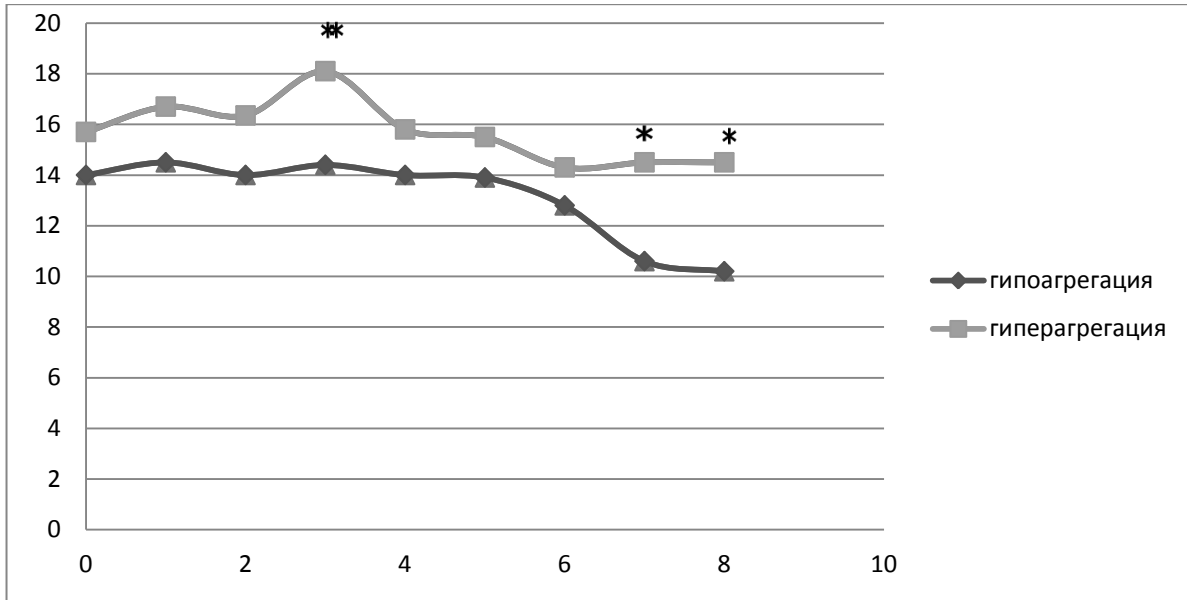


Рисунок 2 - Показатели систолической линейной скорости на фоне ишемической пробы у пациентов ГБ с гипо- и гиперагрегацией ( $V_s$ , см/сек), \* -  $p_8 < 0,05$

При ГБ на фоне пробы с гиперемией у пациентов с гипо- и гиперагрегацией значимых различий на 2 минуте не отмечалось. Прирост к 3 минуте был максимальным в группе гиперагрегации (+15,3% против +2,8% в группе гипоагрегации;  $p_8 < 0,05$ ). К 8 минуте у больных с гиперагрегацией наблюдалась незначительная редукция кровотока (-10,8% от исходных показателей), а в группе гипоагрегации этот показатель был более значительным (-27,1%,  $p_8 < 0,05$ ).

Гипоагрегация тромбоцитов как у больных СД 2 типа с АГ, так и ГБ сопровождается снижением скоростных показателей артериолярного кровотока, а также более выраженным нарушением реактивности сосудов на фоне ишемической пробы, свидетельствуя от эндотелиальной дисфункции, более выраженной при диабете.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что у 2/3 больных СД 2 типа с АГ в тромбоцитарном звене гемостаза отмечается смещение в сторону гипоагрегации, которая чаще диагностируется при наличии нефропатии (в 80% случаев) и сопровождает более выраженную декомпенсацию СД, проявляющуюся повышением показателей углеводного и липидного обмена. Гиперагрегация у женщин, больных СД 2 с АГ встречается реже, но нарастает при индуцировании агрегации тромбоцитов ристомидином и АДФ, а также преобладает при макроангиопатиях (при ИБС в 67% случаев, при ХИГМ в 73% случаев) и при ДР (в 74% случаев). У женщин, больных ГБ в состоянии покоя, также, как при СД 2 чаще выявляется гипоагрегация тромбоцитов, которая нарастает по мере увеличения длительности АГ и сопровождается более выраженными нарушениями уровня ТГ. На фоне стрессорных ситуаций (агрегация с ристомидином и АДФ) значительно повышается частота гиперагрегации тромбоцитов, доходя до 57% и 50%.



Изменения отмечены и в коагуляционном звене гемостаза. Так у пациентов с СД 2 типа и АГ наблюдаются более высокие значения показателей ТВ и АЧТВ, что свидетельствует о гипокоагуляции, усиливающейся при длительном течении АГ и выраженных нарушениях углеводного и липидного обменов.

У больных ГБ выявлены более значимые нарушения коагуляции, чем у пациентов СД 2 типа с АГ. У них также как при диабете, с одной стороны, отмечаются более высокие значения показателей ТВ и АЧТВ, что свидетельствует о гипокоагуляции, нарастающей с увеличением давности АГ, а с другой, не только снижение ПВ, но и повышение фибриногена, указывающих на гиперкоагуляцию у этих больных.

При оценке состояния дистального кровотока наиболее высокие скоростные показатели отмечены у пациентов с ГБ, в то время как у женщин, больных СД 2 типа с АГ наблюдается снижение всех скоростных показателей артериолярного кровотока, а также отсутствие увеличение этих скоростей на фоне пробы с реактивной гиперемией. У обследованных ГБ на фоне ишемической пробы отмечается увеличение показателей скорости впервые три минуты, с последующим их снижением к 8 минуте. При наличии ИБС у всех пациентов скоростные показатели увеличиваются, а при нарастании длительности ГБ они снижаются.

Проведенное исследование выявило взаимосвязь между изучаемыми звеньями гемостаза и микроциркуляцией у обследованных. У женщин, больных СД 2 типа с АГ и ГБ гипоагрегации соответствует гипокоагуляция, а гиперагрегации - гиперкоагуляция. При гипоагрегации у всех больных наблюдается более выраженное снижение всех скоростных показателей и отсутствие их прироста при ишемической пробе, что может быть косвенным свидетельством более выраженного нарушения эндотелиальной функции у них.

## **ВЫВОДЫ**

1. При спонтанной агрегации тромбоцитов у женщин, больных СД 2 типа более 10 лет с артериальной гипертензией в 70% отмечается гипоагрегация, которая сохраняется в большинстве случаев на фоне индукторов (64-59%), чаще диагностируется при наличии диабетической нефропатии (80%), выраженной гипергликемии и гиперлипидемии, а в 30% - гиперагрегация, регистрируемая чаще при ИБС (67%), хронической ишемии головного мозга (46%) и диабетической ретинопатии (33 %).
2. В сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза в состоянии покоя у женщин, больных гипертонической болезнью более 15 лет в 63 % случаев выявляется гипоагрегация, которая нарастает по мере увеличения длительности артериальной гипертензии и сопровождается более высокими значениями уровня триглицеридов, а в 37 % - гиперагрегация, частота которой увеличивается на фоне стрессовых ситуаций до 57% в пробе с ристомицином и 50% - с АДФ.
3. При оценке коагулограмм у пациентов, длительно страдающих СД 2 типа с АГ, в 67% случаев диагностируется удлинение активированного частичного тромбопластинового времени и в 34% случаев –тромбинового времени, что свидетельствует о гипокоагуляции, нарастающей по мере увеличения у них уровней глюкозы и холестерина в крови, длительности артериальной гипертензии, а укорочение протромбинового времени, имевшее место в 69% случаев указывает на гиперкоагуляцию у большей части женщин, больных диабетом.
4. У женщин, длительно болеющих гипертонической болезнью изменения в плазменно-коагуляционном звене выраженнее, чем при гипертензии на фоне диабета и отмечается как гиперкоагуляция (низкие значения протромбинового времени в 62% случаев и увеличение фибриногена в 71%), так и гипокоагуляция (удлинение активированного частичного тромбопластинового времени в 71% случаев и удлинение тромбинового времени у 58% женщин), частота которой нарастает по мере увеличения давности АГ.

5. У женщин, больных СД 2 типа более 10 лет с АГ по сравнению с добровольцами и больными гипертонической болезнью, отмечаются наиболее низкие скоростные показатели артериолярного кровотока, как базальные, так и реактивные, которые увеличиваются при наличии ИБС у всех обследованных (в 1,2 раза), а у пациентов с ГБ при нарастании давности заболевания (более 15 лет), напротив, уменьшаются (в 1,2 раза), кроме этого у всех обследованных наблюдается нарушение реактивности сосудов, на что указывает снижение систолической скорости на фоне ишемической пробы (процент редукции -15,5% на 8 минуте при СД и -15,6% при ГБ).

6. Выявлена взаимосвязь между параметрами агрегации тромбоцитов и микроциркуляцией у женщин, длительно болеющих СД 2 типа с АГ и гипертонической болезнью, так при гипоагрегации у всех обследованных зафиксированы более низкие значения скоростных показателей артериолярного кровотока и отсутствие на фоне ишемической пробы их достаточного прироста на 2-й минуте и выраженное снижение на 8-й минуте по сравнению с группой больных с гиперагрегацией.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Максимальная степень агрегации по кривой среднего размера агрегата, полученная при спонтанной агрегации тромбоцитов рекомендуется к использованию в качестве экспресс-теста для оценки патологии гемостаза: значения Lm менее 1,23 отн. ед. позволяют диагностировать гипоагрегацию, а более 1,58 отн. ед – гиперагрегацию тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью [18].

2. Применение 5 мкмоль/л АДФ и ристомицина при оценке агрегации тромбоцитов дают возможность выявить скрытые нарушения морфофункциональной недостаточности кровяных пластинок, которые в состоянии относительного покоя не проявляются, что может использоваться как нагрузочный фармакологический тест у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью.

3. Наиболее информативными показателями, рекомендуемыми для оценки нарушений коагуляции, являются активированное частичное тромбиновое время, тромбиновое время и протромбиновое время как у больных с сахарным диабетом, так и гипертонической болезнью.

4. Указанные выше показатели агрегации тромбоцитов и коагулограмм позволят установить патологию в этом звене и спрогнозировать возможные изменения в гемостазе с целью решения вопроса о назначении антиагрегационной и антикоагуляционной терапии у пациентов с сахарным 2 типа и гипертонической болезнью.

5. Снижение реактивности сосудов (отсутствие прироста систолической скорости на фоне ишемической пробы) при проведении непрерывноволновой ультразвуковой доплерографии сосудов ногтевого валика увеличивает возможность ранней диагностики поражений сосудов микроциркуляторного русла и гемостаза у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа с АГ и гипертонической болезнью, что позволит повысить эффективность лечения у данных пациентов.

#### **Перспективы разработки темы**

Перспективным представляется дальнейшее изучение особенностей сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звена гемостаза и микроциркуляции у мужчин, больных СД 2 типа с АГ и ГБ, а также у пациентов с СД 1 типа в том числе с сосудистыми осложнениями (микро- и макроангиопатии).

### **СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Белякова, Н.А. «Новая методика оценки агрегации тромбоцитов в клинической практике» / Н.А.Белякова, А.Н.Каукова, Д.А. Миллер, И.Г. Цветкова // -Регистрационный номер 01-086-2017, дата регистрации 26.06.2017.

2. Горбачева, С.А. Состояние микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа с сосудистыми осложнениями / С.А. Горбачева, Н.А. Белякова, И.Г. Цветкова, А.Н. Каукова // В книге:

Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий. Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса. - М., 2013. -С. 86.

3. Каукова, А.Н. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа / А.Н. Каукова, Н.А.Белякова, Д.А.Миллер, И.Г. Цветкова, А.Л. Старцев// В книге: Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий. Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса. - М.,2013. -С. 389.

4. **Каукова, А.Н. Особенности системы гемостаза и артериолярного кровотока у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа// А.Н. Каукова, Н.А.Белякова, Д.А.Миллер// Сибирский медицинский журнал.- М., 2014. - С. 31-35.**

5. Каукова ,А.Н. Агрегационные показатели у женщин с артериальной гипертензией/ А.Н.Каукова, Н.А.Белякова, Д.А.Миллер// Сборник тезисов в книге XI Всероссийский конгресс « Артериальная гипертония: от теории к практике».- М.,2015.- С.7.

6. Каукова ,А.Н. Гемостаз и артериолярный кровоток у больных сахарным диабетом 2 типа/ А.Н.Каукова, Н.А.Белякова, Д.А.Миллер// В книге: Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. - М.,2015.– С. 138.

7. **Каукова, А.Н. Состояние микроциркуляции и факторы, влияющие на нее у больных гипертонической болезнью/ А.Н. Каукова, Н.А.Белякова, Д.А.Миллер, О.А.Васюткова// - Сибирский медицинский журнал.- М.,2015.-С. 50-53.**

8. **Каукова, А.Н. Состояние системы гемостаза и факторы, влияющие на него у больных гипертонической болезнью// А.Н.Каукова, Н.А.Белякова, Д.А.Миллер.- Интермедикал.- М., 2015.- С. 35-38.**

9. Каукова ,А.Н. Показатели артериолярного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией/ А.Н.Каукова, Н.А.Белякова, А.В. Ларева, О.А.Васюткова // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов.- М.2016.–С. 176.

10. Каукова ,А.Н. Факторы, влияющие на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа/ А.Н.Каукова, Н.А.Белякова, О.А.Васюткова// В книге: Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. - М.2016. -С .215.

11. Каукова ,А.Н. Состояние артериолярного кровотока у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью/ А.Н.Каукова, Н.А.Белякова, Д.А.Миллер, О.А.Васюткова, И.Г.Цветкова// Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием “Инновационные технологии в эндокринологии».- М.,2017.- С.170.

12. Каукова, А.Н. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620254 на тему Показатели гемостаза у женщин, больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией от 13.02.2018 / А.Н.Каукова, Н.А.Белякова, А.В.Ларева, М.Б.Лясникова, О.А.Васюткова, О.В.Коновалова, Е.Б.Мухина.

13. Каукова, А.Н. Частота микро- и макрососудистых осложнений у женщин больных сахарным диабетом 2 типа с гипо и гиперагрегацией/ А.Н.Каукова,И.Г.Цветкова// Сборник тезисов. XIIIМеждународный (XXII Всероссийский) Пироговский научный медицинской конференции студентов и молодых ученых.- М.,2018.-С. 260-261.

14. **Цветкова, И.Г. Нарушения микроциркуляции у больных с диабетической кардиальной автономной нейропатией/ И.Г. Цветкова, Н.А. Белякова, А.Н. Каукова, А.В. Ларева, О.А. Васюткова// Сибирский медицинский журнал. — 2016. — №5. — С. 18–21.**

15. **Цветкова, И.Г. Нарушения автономной иннервации сердечно-сосудистой системы и гемостаза: их роль в изменении микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа/ И.Г. Цветкова, А.Н. Каукова, Н.А. Белякова, О.А. Васюткова, О.В. Коновалова, А.В. Ларева // Фарматека. — 2017. — № 16. — С. 46–50.**

16. Цветкова, И.Г. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620255 на тему Функциональные параметры артериолярного кровотока у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа от 13.02.2018/ И.Г. Цветкова, А.Н.Каукова, Н.А.Белякова, А.В.Ларева, М.Б.Лясникова, О.А.Васюткова, Н.О. Милая.

### СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония (гипертензия)  
 АД – артериальное давление  
 АДФ-аденозиндифосфат  
 АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время  
 ГБ - гипертоническая болезнь  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДН – диабетическая нефропатия  
 ДР – диабетическая ретинопатия  
 ЗД- здоровые  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ОХ – общий холестерин  
 ПВ-протромбиновое время  
 САТ - спонтанная агрегация тромбоцитов  
 СД – сахарный диабет  
 ТГ – триглицериды  
 ТВ -тромбиновое время  
 Ф- фибриноген  
 ХИГМ- хроническая ишемия головного мозга  
 HbA1c – гликозилированный гемоглобин  
 Lm в отн.ед.- максимальная степень агрегации по кривой среднего размера агрегата  
 Lm в % - максимальная степень агрегации по кривой светопропускания  
 M – выборочное среднее  
 p – вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы  
 rxy – коэффициент корреляции Пирсона  
 Vd – диастолическая максимальная скорость артериолярного кровотока  
 Vm– средняя скорость за средний цикл артериолярного кровотока  
 Vs – систолическая максимальная скорость артериолярного кровотока  
 Vm от.ед/мин. -максимальная скорость агрегации в минуту по кривой среднего размера агрегата  
 Vm в %/мин. - максимальная скорость агрегации по кривой светопропускания