

УДК 616.12-005-616.379-008:616.151.5

DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154852

Золотухіна Ю.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Особливості змін згортальної та фібринолітичної активності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із супутнім цукровим діабетом 2-го типу залежно від наявності діабетичних судинних ускладнень

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):734-739. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154852

**Резюме. Мета.** Вивчення маркерів ендогенної коагуляції/фібринолізу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та порівняння цих показників стосовно мікросудинних ускладнень. **Матеріали та методи.** Обстежено 54 пацієнти з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу (розподілено на дві групи: з ускладненнями та без них), яких було госпіталізовано в кардіологічне та ендокринологічне відділення Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті. **Результати.** При оцінюванні показників у двох групах (ІХС + ЦД 2-го типу та ІХС + ЦД 2-го типу + діабетичні ускладнення) у згортальній системі було виявлено подовжений протромбіновий час (на 7,64 % у пацієнтів без мікросудинних ускладнень і на 7,49 % — з ускладненнями) та значне підвищення вмісту фібриногену (на 36 та 42 % відповідно), але вірогідних змін між групами не було. Під час дослідження показників антикоагулянтної системи крові встановлено, що активність антитромбіну III і протеїну С у групі пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу та діабетичними ускладненнями була нижчою (на 26 та 19,4 % відповідно) від значень контрольної групи. З боку фібринолітичної системи було виявлено значне пригнічення фібринолітичної активності плазми крові. **Висновки.** Отримані дані вказують на пригнічення фібринолітичної та антикоагулянтної активності плазми крові, що найбільше проявлялося у пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу та мікросудинними ускладненнями. Зв'язок між фібринолізмом і судинними захворюваннями залежить від стану судинного русла, що є значним збільшенням ризику розвитку макро- та мікросудинних уражень у пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу.

**Ключові слова:** тромбоз; гемостаз; ішемічна хвороба серця; фібринолітична система; цукровий діабет 2-го типу

### Вступ

Початок XXI сторіччя відзначається зміною і переглядом багатьох уявлень про причини, механізми розвитку і стратегії лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ). Найпоширеніші захворювання — ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), пов'язані з порушенням серцевого ритму і серцевою недостатністю, розглядаються у єдиному взаємозв'язку [1].

Вивчення особливостей розвитку і прогресування ССЗ, у тому числі клінічні дослідження, що базувались на принципах доказової медицини, спри-

яли створенню теорії серцево-судинного єдиного взаємозв'язку або безперервного розвитку ССЗ під впливом факторів ризику смерті [2].

Уперше концепцію серцево-судинного взаємозв'язку сформулювали В. Дзау і Е. Браунвальд (1991), які першими звернули увагу на наявність зв'язку між АГ та іншими ССЗ.

Справді, АГ, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ожиріння, дисліпідемія окремо є самостійними факторами ризику ССЗ, однак частіше виникає їх поєднання в одній людині, а інколи й у найближчих родичів хворого [1].

У свою чергу, ЦД 2-го типу асоціюється з підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу та ІХС, що є основною причиною смерті пацієнтів із ЦД [3, 4]. Тромбоз є основною причиною смерті у 80 % пацієнтів із ЦД, серед них 75 % осіб померли внаслідок серцево-судинних ускладнень, а інші 25 % — через цереброваскулярні події та периферичні судинні ускладнення.

Добре відомо, що судинний ендотелій відіграє важливу роль у регуляції місцевих гемостатичних процесів. Він є складним органом, основні функції його — бар'єрна, вазотонічна, секреторна та гемостатична. В ендотеліальній клітині секретуються прокоагулянтні та антикоагулянтні фактори (табл. 1).

Саме дисфункція клітин ендотелію, яку деякі дослідники визначають як початкову ланку виникнення ангіопатії, артеріо- та атеросклерозу, може бути самостійною причиною формування захворювань з ішемічними симптомами (інфаркт міокарда, стенокардія, порушення мозкового та периферичного кровообігу). В їх основі лежить дисбаланс тону судин та розлади ендотеліальної регуляції гемостазу, що зумовлює активацію тромбоутворення, виникнення коагулопатії [6], в інших ситуаціях — інтенсивне виділення факторів росту та хронічні дегенеративно-дистрофічні процеси у деяких структурах стінки судин у відповідь на ураження, участь у реакціях запалення, що, зазвичай, мають прокоагулянтну спрямованість [7].

Дисфункція ендотелію виникає і у хворих на ЦД 2-го типу. Синдром інсулінорезистентності може бути одним з основних механізмів діабетичної дисфункції ендотелію [2]. У пацієнтів із ЦД 2-го типу спостерігається прокоагулянтний стан, що, можливо, сприяє розвитку катастрофічних подій ССЗ. При ЦД відзначають підвищення рівня фібриногену, факторів VII, IX, XII, калікреїну та фактора Віллебранда. Цей гіперкоагуляційний стан може бути викликаний дисбалансом між гемостатичними факторами в плазмі та поверхнею ендотеліальних клітин [8].

На сьогодні внесок змін у системі гемокоагуляції стосовно розвитку мікро- та макросудинних ускладнень при ЦД залишається суперечливим. Зокрема, в більшості сучасних досліджень відзначають пригнічення фібринолізу, що призводить до посилення коагуляції [9].

Причиною гіпофібринолізу може бути як зменшення експресії активатора тканинного плазміногену (ТПА), що є найважливішим активатором плазміногену, так і підвищений рівень інгібітору активатора плазміногену типу 1 (ІАП-1), який вважається незалежним фактором серцево-судинного ризику при ЦД 2-го типу.

Тому метою дослідження було вивчення маркерів ендогенної коагуляції/фібринолізу у пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу та порівняння цих показників стосовно мікросудинних ускладнень.

## Матеріали та методи

В дослідженні обстежено 54 пацієнти з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу, яких було розподілено на дві групи: з ускладненнями (n = 35) та без них (n = 19). Хворих з ознаками ІХС було госпіталізовано в кардіологічне та ендокринологічне відділення Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця» (клінічної бази кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця). До контрольної групи увійшли 25 відносно здорових осіб, порівнянних за віком і статтю (табл. 2).

Діагноз ІХС було встановлено на основі підтверджуючих даних перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) або внаслідок серцевої недостатності, встановленої при ЕхоКГ та за допомогою стандартних опитувальників. До критеріїв виключення відносили відсутність згоди пацієнта на участь у дослідженні, призначення лікування антитромботичними засобами (окрім ацетилсаліцилової кислоти) впродовж попередніх кількох місяців. Пацієнтів із супутньою патологією у стадії декомпенсації (підозра на гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка печінкова та ниркова недостатність, онкологічні захворювання, діагностовані раніше захворювання системи гемостазу) у дослідження не залучали. В усіх обстежуваних хворих була АГ II стадії.

Аналіз даних проводили за допомогою контрольних карт, в які вносили паспортні, антропометричні дані, фактори ризику, особливості розвитку та перебігу захворювання, в тому числі ускладнення, результати лабораторних та інструментальних обстежень, програми лікування й реабілітації. Всі дані з карт обстеження хворих заносили до бази даних,

Таблиця 1. Основні функції ендотелію [5]

Функція ендотелію	Основні механізми
Атромбогенність судинних стінок	Оксид азоту (NO), активатор тканинного плазміногену (ТПА), тромбомодулін та ін.
Тромбогенність судинної стінки	Фактор Віллебранда, інгібітор активатора плазміногену типу 1 (ІАП-1), ІАП-2 та ін.
Регуляція адгезії лейкоцитів	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 та інші молекули адгезії
Регуляція тону судин	Ендотелін, NO, PGI та інші фактори
Регуляція росту судин	VEGF, FGFb та інші фактори

створеної у програмі Statistica 13.0. В дослідженні були використані дані, отримані в рамках клініко-інструментального обстеження пацієнтів (ЕКГ у 12 відведеннях; функціональний стан міокарда, ступінь гіпертрофії лівого шлуночка, а також показники внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки — за даними ЕхоКГ на апараті Aloka-2000 (Японія)).

З метою виявлення особливостей змін гемокоагуляції досліджувалась венозна кров, взята з літрової вени при надходженні хворого у відділення до початку лікування. Забір крові здійснювали з дотриманням усіх вимог, що висувають для коагуляційних досліджень, тобто проводили полістироловим шприцом у полістиролові центрифужні градуїровані пробірки з пробкою, що містили один об'єм стабілізатора (3,8% розчин натрію цитрату) і 9 об'ємів крові. Дослідження, згідно із загальноприйнятими методиками, проводили у бідній на тромбоцити плазмі. Для отримання безтромбоцитної плазми цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 обертів/хвилину (1500 g) протягом 20 хвилин [10].

Стан згортальної ланки гемостазу вивчали за допомогою визначення тромбінового часу (ТЧ), протромбінового часу (ПТЧ) й активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), яке проводили за стандартними коагуляційними методиками [16], що ґрунтуються на визначенні часу утворення згустка в разі штучного внесення в плазму факторів згортання крові. Для ТЧ таким чинником був тромбін (кінцева концентрація 10 Од), для ПТЧ — тромбoplastин та кальцію хлорид (0,025 моль/л), для АЧТЧ — еритрофосфатидил-коаліновий реактив та кальцію хлорид (0,025 моль/л). Використовували реактиви фірми Human (Німеччина).

Рівень фібриногену визначали за допомогою хронометричного методу, заснованого на визначенні часу згортання розведеної цитратної плазми надлишком високоактивного тромбіну (реактиви фірми Human (Німеччина)).

Антикоагулянтний потенціал крові оцінювали за допомогою визначення вмісту природних антикоагулянтів — АТ III та протеїну С (ПС). Методики визначення природних антикоагулянтів проводили із застосуванням біохімічного аналізатора Humalyser

Junior (Human, Німеччина). Використовувались реактиви фірми «Ренам» та «Технологія-Стандарт» (Росія).

Фібринолітичну (плазмінову) систему крові вивчали шляхом визначення часткового еуглобулінового лізису (ЧЕЛ), XIIа-залежного фібринолізу (Хагеман-залежний фібриноліз (ХЗФ)), активності проферменту плазміну — плазміногену (ПГ), вмісту ІАП-1.

ЧЕЛ визначали шляхом виміру часу спонтанного лізису згустка (в умовах виключення інгібуєної дії антиплазмінів), що отримується з еуглобулінової фракції плазми при додаванні до неї розчину хлориду кальцію.

Для вивчення потенційної здатності ПГ до активації застосовували метод визначення ХЗФ, який ґрунтується на тому факті, що лізис еуглобулінів, отриманих з обробленої каоліном плазми, прискорюється. За допомогою каоліну активується так званий місток: фактор XII → калікреїн → плазміноген, після чого визначають ЧЕЛ за такої активації.

Активність ПГ визначали оптичним амідолітичним методом із застосуванням хромогенного субстрату. Принцип методу полягає у тому, що при додаванні стрептокінази до розведеного зразка досліджуваної плазми утворюється плазміноген-стрептокіназний комплекс, який має властивість розщеплювати хромогенний субстрат. Швидкість гідролізу нітроанілінового зв'язку хромогенного субстрату залежить від концентрації у зразку плазміногену. Зміни оптичної щільності на спектрофотометрі реєстрували при довжині хвилі 405 нм після додавання оцтової кислоти [16].

Вміст ІАП-1 визначали із застосуванням іммобілізованих моноклональних антитіл проти ІАП-1 за допомогою імуноферментного аналізу, дотримуючись принципу подвійного антитіла, подібного до ELISA, описаного Declerc та співавт. із використанням покритого антитіла (МА-7D4B7). Визначення активності ІАП-1 проводили за допомогою приладу для проведення імуноферментних аналізів Sunrise-RC (Tekan, Австрія) із використанням реактивів фірми Biopool TintElize (США).

Всі методики, засновані на визначенні часу згортання, проводили з використанням кулькового коагулометра Amelung KC 1A.

Таблиця 2. Характеристика обстежуваних хворих

Показники	Групи	ІХС + АГ + ЦД 2-го типу без ускладнень	ІХС + АГ + ЦД 2-го типу з ускладненнями	Контроль	Р
Кількість, n		19	35	25	$P_1 > 0,05$
Вік, роки		58,05 ± 9,97*	59,20 ± 7,49*	48,6 ± 15,1	$P_1 > 0,05$
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>		29,28 ± 4,81*	28,80 ± 4,22*	24,2 ± 7,3	$P_1 > 0,05$
Глюкоза натще, ммоль/л		8,65 ± 2,65*	8,63 ± 2,40*	5,18 ± 0,40	$P_1 > 0,05$
Глікований гемоглобін, %		7,13 ± 1,96	7,030 ± 1,005	4,96 ± 0,49	$P_1 > 0,05$

Примітки: \* — вірогідність відносно групи контролю при  $p < 0,05$ ;  $P_1$  — порівняння показників між групами ІХС + ЦД 2-го типу без діабетичних ускладнень та ІХС + ЦД 2-го типу з ускладненнями.

З метою аналізу стану антикоагулянтної та фібринолітичної системи крові оцінювали такі показники: активність проферменту плазміну — ПГ, вмісту ІАП-1, ЧЕЛ, ХЗФ, АЧТЧ, АТ III, ТЧ, ПС. Для виведення нормативних показників коагуляції крові нами було обстежено 25 практично здорових осіб (контрольна група), порівнянних за віком та статтю із досліджуваними хворими.

Для отримання результатів статистичного аналізу використовували стандартні методики оцінки вірогідності відмінностей у порівнюваних обстежуваних групах. Порівняння показників між групами проводили за допомогою непараметричного U-тесту Манна — Уїтні та точного критерію Фішера. Різницю між показниками вважали вірогідною при значенні  $p < 0,05$ . Математична обробка результатів проведена на персональному комп'ютері IBM/PC із використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010 та пакета програм статистичної обробки Statistica for Windows v.13.0 (StatSoft, США).

## Результати

У процесі дослідження було вивчено стан згортальної, антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові у пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу залежно від наявності діабетичних ускладнень.

Так, при оцінюванні показників згортаючої системи було виявлено подовжений ПЧ у двох групах хворих (на 7,64 % у пацієнтів без мікросудинних ускладнень та на 7,49 % — з ускладненнями) та значне підвищення фібриногену (на 36 та 42 % відповідно), але вірогідних змін між групами не було.

Дослідженням показників антикоагулянтної системи крові встановлено, що активність АТ III і ПС у групі хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу з діабетичними ускладненнями була значно нижчою

(на 26 та 19,4 % відповідно) за значення контрольної групи.

З боку фібринолітичної системи було виявлено пригнічення фібринолітичної активності плазми крові (табл. 3).

Рівень ІАП-1 у плазмі пацієнтів із ІХС і ЦД 2-го типу з діабетичними мікросудинними ускладненнями був значно вищим (на 20,3 %), а у таких самих пацієнтів без діабетичних мікросудинних ускладнень підвищення відбулось дещо менше (на 16,9 %). Показник фібринолізу ЧЕЛ був значно подовжений у пацієнтів з ІХС і ЦД 2-го типу (на 46,8 та 58,3 % відповідно), ніж у здорових людей. ХЗФ у 2,4 раза був довший у хворих із ускладненнями проти контролю (табл. 3).

## Обговорення

Посилена активація системи згортання може виникати у пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу. Напевно, ця активація згортання крові є важливим чинником виникнення судинних ускладнень при ЦД. У великих епідеміологічних дослідженнях прокоагулянтні фактори (фібриноген та фактор VII) описані як незалежні предиктори подій серцево-судинної системи в діабетичних та недіабетичних хворих. У нашому дослідженні було встановлено, що рівень фібриногену в плазмі у хворих на ЦД був вищий (на 36 % у пацієнтів без ускладнень та 42 % — з ускладненнями), ніж у контролі. Аналогічно інші автори [11] продемонстрували, що рівень фібриногену був значно вищий у хворих на ЦД 2-го типу з ретинопатією або нефропатією, ніж у пацієнтів без цих ускладнень.

Патогенетичний механізм активації згортання крові при ЦД не цілком зрозумілий. У сучасній медичній літературі описують, що підвищення рівнів компонентів антикоагулянтної системи, пов'язане з

**Таблиця 3. Зміни фібринолітичного та антикоагулянтного потенціалу крові пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу з ускладненнями та без них**

Показники	Групи	ІХС + АГ + ЦД 2-го типу без ускладнень	ІХС + АГ + ЦД 2-го типу з ускладненнями	Контроль	Р
АЧТЧ, с		24,58 ± 3,13	22,20 ± 2,21	24,620 ± 2,099	$P_1 > 0,05$
Протромбіновий час, с		12,60 ± 1,46*	12,60 ± 1,26*	13,62 ± 3,34	$P_1 > 0,05$
Тромбіновий час, с		10,05 ± 0,91	8,16 ± 0,18	10,62 ± 0,94	$P_1 > 0,05$
Фібриноген, г/л		3,850 ± 0,996**	4,01 ± 1,10**	2,83 ± 0,36	$P_1 > 0,05$
Антитромбін III, %		84,12 ± 0,92	71,96 ± 1,73*	97,46 ± 6,29	$P_1 > 0,05$
Протеїн С, мг/л		0,86 ± 0,02	0,83 ± 0,04*	1,03 ± 0,16	$P_1 > 0,05$
ЧЕЛ, хв		289,32 ± 2,54**	311,83 ± 1,85**	197,00 ± 8,41	$P_1 > 0,05$
Час ХІІА-залежного фібринолізу, хв		15,32 ± 0,99**	21,74 ± 1,04**	8,92 ± 2,23	$P_1 > 0,05$
Плазміноген, %		85,68 ± 13,42	76,57 ± 0,99	94,08 ± 8,69	$P_1 > 0,05$
ІАП, нг/мл		28,22 ± 2,97*	29,05 ± 1,59	24,15 ± 1,47*	$P_1 > 0,05$

**Примітки:** \* — вірогідність відносно групи контролю; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ;  $P_1$  — порівняння показників між групами ІХС + ЦД 2-го типу без діабетичних ускладнень та ІХС + ЦД 2-го типу з ускладненнями.



гіперглікемією, викликає депресивну біологічну активність антикоагулянтного білка АТ ІІІ у діабетичних і недіабетичних об'єктів [12]. У нашому дослідженні продемонстровано знижений рівень АТ ІІІ та ПС (на 26 та 19,4 % відповідно) у пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу та мікросудинними ускладненнями щодо контролю.

Вище зазначалось, що ендотеліальна дисфункція є початковою ланкою виникнення ангіопатії, артеріо- та атеросклерозу і може бути самостійною причиною формування захворювань з ішемічними симптомами (ІМ, стенокардія, порушення мозкового та периферичного кровообігу). В їх основі лежить дисбаланс тону судин та розлади ендотеліальної регуляції гомеостазу, що зумовлює активацію тромбоутворення, виникнення коагулопатії, в інших ситуаціях — інтенсивне виділення факторів росту та хронічні дегенеративно-дистрофічні процеси в деяких структурах стінки судин у відповідь на ураження, участь у реакціях запалення, що, зазвичай, мають прокоагулянтну спрямованість [13]. ІАП-1 є найважливішим серед ендотеліальних білків. Хоча золотого стандарту для ендотеліальної дисфункції немає, але наявний високий рівень у плазмі ІАП-1 широко розглядається як маркер загальної ендотеліальної дисфункції при ІХС, АГ та ЦД 2-го типу, що асоціюється з підвищеним рівнем макросудинної смертності.

Фібринолітична активність крові переважно визначається вмістом ПГ, його інгібіторним та активаторним потенціалом. Показник ЧЕЛ фактично є відображенням відношення активності ПГ й ІАП-1. Серед інгібіторів ІАП-1 вважається найбільш потужним, і тому був обраний для визначення.

Попередні дослідження фібринолітичної системи при ЦД показують суперечливі результати, що часто при ЦД 2-го типу пов'язані з глибиною депресії фібринолізу та високим рівнем ІАП-1 [11, 15]. Інші автори [15] повідомляють, що і коагуляція, і фібриноліз одночасно підсилюються у пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу.

У пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу нами було виявлено вірогідне зростання вмісту ІАП-1 на 16,9 % — без ускладнень та на 20,5 % — з мікросудинними ускладненнями щодо контролю.

При збереженому балансі між ланками гемокоагуляційного гомеостазу активація згортання призводить одночасно до посилення фібринолізу, що підтримує рідкий агрегатний стан крові, запобігає тромбоутворенню та відбувається внаслідок ХЗФ. Серед обстежених хворих спостерігалось подовження часу ХЗФ порівняно з контролем на 71 % у хворих без ускладнень та в 2,4 раза — у пацієнтів з мікросудинними ускладненнями. Така спрямованість підтверджувалась і показниками ЧЕЛ, що був подовжений на 46,8 та 58,3 % відповідно. Отже, отримані нами дані вказують на пригнічення фібринолітичної та антикоагулянтної активності плазми крові, що найбільше проявлялось у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу та мікросудинними ускладненнями.

## Висновки

При виявленні різноспрямованих змін показників плазмінової системи можемо констатувати, що у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу і мікросудинними ускладненнями та без них спостерігається значне посилення коагуляції, пригнічення фібринолітичної та антикоагулянтної активності, що, в свою чергу, сприяє збільшенню ризику судинних захворювань. Крім того, це дослідження за своєю структурою є першим, де оцінюються групи пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу без мікросудинних ускладнень та з такими. При оцінюванні цих груп виявлено, що у хворих із діабетичними ускладненнями досліджувані показники були змінені дещо більше відносно контролю, але вірогідних змін між групами не знайдено.

Наші результати демонструють гіперкоагуляційний і гіпофібринолітичний стан у пацієнтів з ІХС і супутнім ЦД 2-го типу. Зв'язок між фібринолізом і судинними захворюваннями залежить від стану судинного русла, що сприяє значному збільшенню розвитку макро- та мікросудинних уражень.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadis C. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Jan;10(1):19-32.
2. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Celik S, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract.* 2005 Jan-Feb;14(1):22-30. doi:10.1159/000081919.
3. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1777-803. doi: 10.2337/dci15-0012.
4. Kampoli AM, Tousoulis D, Briasoulis A, Latsios G, Pappageorgiou N, Stefanadis C. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des.* 2011;17(37):4147-4158.
5. Derosa G, D'Angelo A, Salvadeo SA, et al. Modification of vascular and inflammation biomarkers after OGTT in overweight healthy and diabetic subjects. *Microvasc Res.* 2010 Mar;79(2):144-9. doi: 10.1016/j.mvr.2010.01.002.
6. Derosa G, D'Angelo A, Salvadeo SA, et al. Oral glucose tolerance test effects on endothelial inflammation markers in healthy subjects and diabetic patients. *Horm Metab Res.* 2010 Jan;42(1):8-13. doi: 10.1055/s-0029-1237728.
7. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2106-2111. doi: 10.1681/ASN.2005121288.
8. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med.* 2007;262(2):157-172. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x.

9. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):34. doi:10.1186/s12933-017-0515-9.

10. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: from a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes.* 2015 May 15;6(4):598-612. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.598.

11. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Elevation of fibrinogen and thrombin-antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Complications.* 2018;14(3):121-126.

12. Donath MY, Dalmas É, Sauter NS, Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab.* 2013 Jun 4;17(6):860-72. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.001.

13. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar;19(3):433-42. doi: 10.1681/ASN.2007091048.

14. McBane RD, Hardison RM, Sobel BE; BARI 2D Study Group. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial). *Am J Cardiol.* 2010 Jan 1;105(1):17-24. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.08.643.

15. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Gyure KA, Sorkin JD, Macko RF. Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. *Diabetes.* 2002 Jun;51(6):1957-63. doi: 10.2337/DIABETES.51.6.1957.

Отримано 06.12.2018 ■

Золотухина Ю.А.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

### Особенности изменений свертывающей и фибринолитической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия диабетических сосудистых осложнений

**Резюме.** Цель. Изучение маркеров эндогенной коагуляции/фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа и сопоставление этих показателей относительно микрососудистых осложнений. **Материалы и методы.** Обследованы 54 пациента с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа (распределены на две группы: с сосудистыми осложнениями и без них), которые были госпитализированы в кардиологическое и эндокринологическое отделения Киевской клинической больницы на железнодорожном транспорте. **Результаты.** При оценивании показателей в двух группах больных (ИБС + СД 2-го типа и ИБС + СД 2-го типа + диабетические осложнения) в свертывающей системе обнаружено удлиненное протромбиновое время (на 7,64 % у пациентов без микрососудистых осложнений и на 7,49 % — с осложнениями) и значительное повышение содержания фибриногена (на 36 и 42 % соответственно), однако достоверных изменений между группами не выявлено. Исследование показа-

телей антикоагулянтной системы крови позволило установить, что активность антитромбина III и протеина С в группе больных с диабетическими осложнениями была ниже (на 26 и 19,4 % соответственно) значений контрольной группы. Со стороны фибринолитической системы выявлено значительное угнетение фибринолитической активности плазмы крови. **Выводы.** Полученные данные указывают на подавление фибринолитической и антикоагулянтной активности плазмы крови, что наиболее проявлялось у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа и микрососудистыми осложнениями. Связь между фибринолизом и сосудистыми заболеваниями зависит от состояния сосудистого русла, что является значительным увеличением риска развития макро- и микрососудистых повреждений у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа.

**Ключевые слова:** тромбоз; гемостаз; ишемическая болезнь сердца; фибринолитическая система; сахарный диабет 2-го типа

Yu.A. Zolotukhina

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Peculiarities of changes in the coagulation and fibrinolytic activity in patients with coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes mellitus, depending on the presence of diabetic vascular complications

**Abstract. Background.** The purpose of this work was to study endogenous coagulation/fibrinolysis markers in patients with coronary heart disease (CHD) and concomitant type 2 diabetes mellitus (DM) and to compare these indices with respect to microvascular complications. **Materials and methods.** We have examined fifty four patients with CHD and concomitant type 2 DM (divided into 2 groups, with and without complications), who were hospitalized in the cardiology and endocrinology unit of the Kyiv Clinical Railway Hospital. **Results.** Prolonged prothrombin time in the coagulation system was detected in two groups (CHD + type 2 DM and CHD + type 2 DM + diabetic complications): by 7.64 % — in patients without microvascular complications and by 7.49 % — with complications, as well as and a significant increase in fibrinogen (by 36 and 42 %, respectively), but no significant changes were observed between the groups.

The study of the anticoagulant blood system indexes revealed that the activity of antithrombin III and protein C in patients with CHD and concomitant type 2 DM with diabetic complications was lower (by 26 and 19.4 %, respectively) compared to the control group. A significant inhibition of the fibrinolytic activity of the blood plasma was detected. **Conclusions.** The obtained data indicate an inhibition of fibrinolytic and anticoagulant plasma activity, which was most pronounced in patients with CHD and concomitant type 2 DM with microvascular complications. The correlation between fibrinolysis and vascular diseases may depend on the condition of the vascular bed, which significantly increases with the development of macro- and microvascular lesions in patients with CHD and concomitant type 2 DM.

**Keywords:** thrombosis; hemostasis; coronary heart disease; fibrinolytic system; type 2 diabetes mellitus