

УДК 616.12-005-616.379-008:616.151.5

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.155751

СОСТОЯНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И СВЕРТЫВАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО КОМПЕНСАЦИИ

© Ю. А. Золотухина

Цель работы: Оценить и проанализировать показатели антикоагулянтной и свертывающей активности крови в различных группах пациентов с ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа в зависимости от стадии компенсации последнего.

Материалы и методы: В ходе исследования антикоагулянтной и свертывающей системы обследовано 52 больных, которые были госпитализированы в кардиологическое и эндокринологическое отделение Киевской клинической больницы на железнодорожном транспорте № 2 филиала «Центр охраны здоровья» Публичного акционерного общества «Украинская железная дорога» (клинической базы кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца) с клиническими признаками ИБС. Больных разделили на три группы: 27 пациентов - с ИБС и с СД2го типа в стадии субкомпенсации, 14-стадии компенсации и 11-стадии декомпенсации.

Результаты: Проанализировав данные, на всех стадиях компенсации наблюдалось сокращение всех показателей коагуляционного гемостаза: АЧТВ - на 6,94 % (стадия компенсации (I)) ($p < 0,05$) и на 13,7 % (стадия декомпенсации (III)) ($p < 0,01$), ПТВ – на 9,14 % (I) ($p < 0,01$), на 6,43 % (стадия субкомпенсации (II)) ($p < 0,05$), на 10,3 % (III) ($p < 0,001$), ТВ – на 15,54 % (I) ($p < 0,001$), на 19,2 % (II) ($p < 0,001$), на 20,9 % (III) ($p < 0,001$), а также повышение уровня фибриногена на 32,16 % (I) ($p < 0,001$), на 36,04 % (II) ($p < 0,001$), на 48,06 % (III) ($p < 0,001$), что свидетельствует об ускорении процессов свертывания сразу в трех звеньях: сокращение периодов генерации активного тромбина по внутренним и внешним механизмам при одновременной активации процессов фиброгенеза (фактора IIА и фибрина). Антикоагулянтный потенциал был снижен: АТ III на 16,5 % (I) ($p < 0,001$), на 22,7 % (II) ($p < 0,001$), на 23,6 % (III) ($p < 0,001$), а ПС – на 18,63 % (I та II) ($p < 0,001$). Следует отметить, что при сравнении групп между собой выявлено достоверное снижение АТ III между стадиями субкомпенсации и декомпенсации на 8,5 %

Выводы: Следует отметить, что у пациентов с коморбидным состоянием ИБС с СД 2-го типа гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза происходили на фоне угнетения собственного антикоагулянтного потенциала крови. Изменения свертывающего потенциала при сочетании СД 2-го типа отмечалось ускорением процессов свертывания сразу во всех трех этапах свертывания (протромбиназо-, тромбино- и фибринообразования)

Ключевые слова: тромбоз, гемостаз, ишемическая болезнь сердца, антикоагулянтная система, свертывающая система, сахарный диабет 2-го типа

1. Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД 2-го типа) – это хроническое метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением углеводного обмена и развитием высокого уровня глюкозы в крови вследствие снижения чувствительности тканей организма к инсулину и нарушение его выработки.

Наиболее характерным признаком инсулинорезистентности является гипергликемия при абсолютной или относительной гиперинсулинемии. Возможно, что инсулинорезистентность является патофизиологической основой других метаболических нарушений, и вместе с гиперинсулинемией может быть ключевым звеном в этиологии и патогенезе таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Поэтому часто у пациентов с ИБС при СД 2-го типа появляется риск развития АГ, и наоборот [1, 2].

По данным Американской диабетической ассоциации (АДА) риск прогрессирования сосудистых

осложнений СД значительно возрастает в зависимости от уровня гликемии (табл. 1) [3].

Таблица 1

Риск прогрессирования сосудистых осложнений СД в зависимости от уровня гликемии (данные Американской диабетической ассоциации)

Риск	НbA1c (%)	Гликемия натощак (ммоль/л)	Гликемия через 2 часа после еды (ммоль/л)
Низкий	>6,5	>5,5	>7,5
Умеренный	>6,5–7,5	>5,5–6,5	>7,5–9,0
Высокий	>7,5	>6,5	>9,0

Примечание: НbA1c – гликозилированный гемоглобин

При увеличении уровня гликозилированного гемоглобина (НbA1c) на 1 % риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 10 % [3].

Сахарный диабет является весомым и независимым фактором риска ИБС. Чаще всего у больных с ИБС наблюдается СД 2-го типа (90 % случаев). Сочетание СД с ИБС является прогностически неблагоприятным, особенно при неконтролируемой гликемии [1, 3].

Убедительные данные о значении гипергликемии как независимого фактора риска были получены в испытании San Antonio Heart Study, где был показан прямолинейный характер связи между гликемией и сердечно-сосудистой смертностью. В этом исследовании пациенты с СД в верхнем квартиле уровня глюкозы натощак имели риск сердечно-сосудистой смертности в 4,7 раза выше, чем пациенты из первых двух квартилей [4, 5]. Данное повышение риска сохранялось с учетом поправки на другие потенциальные факторы риска.

Результаты исследования DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe, 2003) доказали, что сердечно-сосудистый риск и гликемия линейно связаны между собой уже начиная с нормальных уровней глюкозы, причем с риском коррелирует как гликемия натощак, так и постпрандиальная. Поэтому и среди больных на ИБС нарушение регуляции обмена глюкозы (диабет и предиабет) встречаются чаще, чем нормальная регуляция обмена глюкозы [6].

Общепринятый целевой диапазон гликемии у больных на ИБС окончательно не определен. По результатам различных клинических исследований, для большинства больных обоснованы следующие рекомендации:

- уровень гликемии 6,5–7,8 ммоль/л;
- при наличии медицинских, организационных, социальных факторов, препятствующих достижению строгого контроля гликемии, допустим ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л;
- необходимо избегать гликемии ниже 4,0–5,0 ммоль/л [7, 8].

Интенсивный контроль гликемии целесообразен у всех больных со значительной гипергликемией (с содержанием глюкозы в плазме крови >10,0 ммоль/л, хотя может быть полезен и у лиц с менее выраженной гипергликемией) [9].

АНА (American Heart Association) рекомендует считать целевым уровень глюкозы плазмы крови для больных СД 2-го типа от 5,0 до 7,8 ммоль/л при условии, что это не сопровождается опасностью гипогликемии.

Другой частью международной классификации является выделение стадий декомпенсации углеводного обмена: компенсированный, субкомпенсированный и некомпенсированный (табл. 2) [10].

Система гемостаза при СД изучается уже более 20 лет. Установлено, что СД является протромбогенным состоянием, которое связано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Но, причины нарушения гемостаза при СД до конца не известны [10].

Неблагоприятные кардиоваскулярные эффекты гипергликемии связанные с: эндотелиальной дис-

функцией; нарушением микроциркуляции; нарушением секреции инсулина и потребление глюкозы клетками гиперактивностью тромбоцитов, повышением уровня факторов свертывания, снижением фибринолитической активности; повышением уровней цитокинов; активацией липолиза и увеличением в крови уровня свободных жирных кислот снижением гликолиза и окисления глюкозы развитием оксидативного стресса [4, 11, 12].

Таблица 2

Гликемические показатели в зависимости от стадии компенсации СД 2-го типа

Показатели	Компенсация		Субкомпенсация	Декомпенсация	
	Идеальная	Стандартная			
HbA1c, %	<6	<7,0	7,0–7,5	>7,5	
Глюкоза, ммоль/л	Натощак	≤6	<6,5	6,5–7,5	>7,5
	Через 2 часа после еды	≤7,5	<8,0		8,0–10,0

2. Обоснование исследования

На сегодняшний день, остается актуальным изучение особенностей гемостаза при ИБС в сочетании с СД 2-го типа и факторов риска тромбозов в данной категории больных.

Проявление особенностей регуляторных механизмов плазменного гемостаза у больных на ИБС с сопутствующим СД 2-го типа имеет теоретический и практический интерес, поскольку позволит, с одной стороны, установить их взаимосвязь с клиническими проявлениями и таким образом прогнозировать возникновение и развитие осложнений, а с другой – разработать дополнительные диагностические, лечебные, профилактические подходы к ведению данной категории больных.

Проблема сочетания этих двух прогностически сложных состояний, все чаще попадает во внимание клиницистов и ученых. Но в литературе недостаточно имеются данные о состоянии коагуляционного звена гемостаза у больных на ИБС, ассоциированной СД 2-го типа в зависимости от стадии компенсации. Патогенез тромботических осложнений при этих патологиях до конца не выяснен.

СД является независимым фактором риска ССЗ как у мужчин, так и у женщин, что и было продемонстрировано в нескольких крупных исследованиях. Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при СД в 2–5 раз превышает популяционный даже при отсутствии классических факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение. Все это указывает на наличие специфических, ассоциированных с СД факторов риска, требующих углубленного изучения и адекватной коррекции [13, 14]. Крупное клиническое исследования UKPDS (U.K.Prospective Diabetes

Study) позволило определить наиболее значимые факторы риска возникновения ИБС и ее осложнений у больных СД 2 типа. К ним относятся (в порядке убывания значимости) повышение уровня липопротеинов низкой плотности; АГ; курение; низкий уровень липопротеинов высокой плотности; повышение уровня гликозилированного гемоглобина [15].

Повышенный риск развития ССЗ при нарушении толерантности к глюкозе не полностью объясняется сопутствующим повышением традиционных факторов риска развития атеросклероза. В исследовании The Framingham Offspring Study оценивали связь между уровнем инсулина натощак и гемостатическими факторами у пациентов с нормальным и нарушенным уровнем глюкозы. В результате было обнаружено, что повышенный уровень инсулина натощак связан с нарушением фибринолиза и гиперкоагуляцией у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе. Избыточный риск ССЗ, связан с гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе, может быть частично обусловлен повышенным потенциалом острого тромбоза [16].

Наличие СД 2-го типа значительно отягощает течение ИБС, поэтому такие больные должны находиться под более строгим медицинским контролем и наблюдением. Изучение ассоциированных с СД 2-го типа факторов, утяжеляющих течение ИБС, посвящено большое количество исследований. При этом антикоагулянтный и свертывающий потенциал крови у больных ИБС с сопутствующим СД 2-го в зависимости от его стадии компенсации изучены еще недостаточно. Это является основой для дальнейших научных изысканий.

Несмотря на большой фактический материал, накопленный по данной проблеме, в литературе появляются лишь единичные сведения о состоянии и функционировании антикоагулянтного и свертывающего звена системы гемостаза у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа на разных этапах компенсации.

3. Цель исследования

Оценить и проанализировать показатели антикоагулянтной и свертывающей активности крови в различных группах пациентов с ИБС и с сопутствующим СД 2-го типа в зависимости от компенсации последнего.

4. Материалы и методы.

Нами было обследовано 52 больных ИБС и с сопутствующим СД 2-го типа, которые были разделены на три группы: 27 больных с ИБС в сочетании СД 2-го типа в стадии субкомпенсации, 14 – стадии компенсации и 11 – стадии декомпенсации проходили лечение в период 2015 года в кардиологическом и

эндокринологическом отделениях Киевской клинической больницы на железнодорожном транспорте № 2 филиала «Центр охраны здоровья» Публичного акционерного общества «Украинская железная дорога» (клинической базы кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца) с клиническими признаками ИБС. В контрольную группу вошли 25 относительно здоровых лиц, сопоставленных по возрасту и полу (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика обследуемых больных

Показатели групп	ИБС+СД 2-го типа стадия компенсации (I)	ИБС+СД 2-го типа стадия субкомпенсации (II)	ИБС+СД 2-го типа стадия декомпенсации (III)	Контроль
Количество	14	27	11	25
Возраст, года	58,05±9,97*	59,2±7,49**	59,4±5,2***	48,6±15,1
Индекс массы тела, кг/м ²	28,8±4,22*	29,28±4,81**	29,4±4,6***	24,2±7,3
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,65±2,65*	8,63±2,4**	8,66±2,6***	5,18±0,4
Гликозирированный гемоглобин, %	7,13±1,96	7,03±1,005	7,2±1,6	4,96±0,49

Примечание: * – достоверность относительно группы контроля; * – $p < 0,05$ (достоверность между I группой и контролем); ** – $p < 0,05$ (достоверность между II группой и контролем); *** – $p < 0,05$ (достоверность между III группой и контролем)

Диагноз ИБС был установлен на основе подтверждающих данных перенесенного ИМ или с сердечной недостаточностью, установленной на ЭхоКГ, и с помощью стандартных опросников. К критериям исключения относили отсутствие согласия пациента на участие в исследовании, назначение лечения антитромботическими средствами (кроме ацетилсалициловой кислоты) в течение предыдущих нескольких месяцев. Пациентов с наличием сопутствующей патологии в стадии декомпенсации (подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, с диагностированными ранее заболеваниями системы гемостаза) в исследование не привлекали. Во всех обследуемых больных присутствовала АГ II стадии.

Анализ данных проводили с помощью контрольных карт, в которые вносили паспортные, антропометрические данные, факторы риска, особенности развития и течения заболевания, в том числе осложнения, результатами лабораторных и инструментальных обследований, схемы лечения и реабилитации. Все данные с карт обследования больных заносили в базу данных, созданной в программе STATISTICA 13.0. В исследовании были использованы данные, полученные в рамках клинко-инструментального обследования пациентов (ЭКГ в 12 отведениях; функциональ-

ное состояние миокарда, степень гипертрофии левого желудочка, а также показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики – по данным ЭхоКГ на аппарате «Aloka-2000» (Япония).

С целью выявления особенностей изменений гемокоагуляции исследовалась венозная кровь, взятая из локтевой вены при поступлении больного в отделение до начала лечения. Забор крови осуществляли с соблюдением всех требований, которые выдвигают для коагулологических исследований, то есть проводили полистироловым шприцем в полистироловые центрифужные градуированные пробирки с пробкой, содержащие 1 объем стабилизатора (3,8 % раствора натрия цитрата) и 9 объемов крови. Исследования, согласно общепринятых методик, проводили в бедной тромбоциты плазме. Для получения безтромбоцитарной плазмы цитратную кровь центрифугировали при скорости 3000 оборотов/мин (1500 g) в течение 20 минут [17, 18].

Состояние свертывающего звена гемостаза изучали с помощью определения тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПТВ) и активированного частично ТВ (АЧТВ), которые проводили по стандартным коагулологическим методикам [19], основанные на определении времени образования сгустка в случае искусственного внесения в плазму факторов свертывания крови. Для ТВ таким фактором был тромбин (конечная концентрация 10 Ед), для ПТВ – тромбопластин и кальция хлорид (0,025 моль/л), для АЧТВ – эритрофосфатидил-коалиновый реактив и кальция хлорид (0,025 моль/л). Использовали реактивы фирмы Human, Германия.

Уровень фибриногена определяли с помощью хронометрического метода [17, 19], который основан на определении времени свертывания разбавленной цитратной плазмы избытком высокоактивного тромбина (реактивы фирмы Human, Германия).

Антикоагулянтный потенциал крови оценивали с помощью определения содержания естественных антикоагулянтов – АТ-III и протеина С (ПС). Методики определения естественных антикоагулянтов проводили с применением биохимического анализатора «Humalyser Junior» (фирмы Human, Германия). Использовались реагенты фирмы РЕНАМ и ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ (Россия).

Для получения результатов статистического анализа использовали стандартные методики оценки достоверности различий в сравниваемых обследуемых группах. Сравнение показателей между группами проводили с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни и точным критерием Фишера. Разницу между показателями считали достоверной при значении $p < 0,05$. Математическая обработка результатов проведена на персональном компьютере IBM/PC с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2010 и пакета программ статистической обработки «Statistica for Windows v.13,0» (Stat Soft, USA).

5. Результаты и обоснование результатов исследования

В ходе исследования проведен анализ свертывающего и антикоагулянтного звена гемостаза у больных с ИБС в сочетании с СД 2-го типа относительно стадии компенсации.

При анализе данных свертывающего и антикоагулянтного потенциала относительно стадий компенсаций СД 2-го типа мы получили следующие данные. У больных на ИБС в сочетании с СД 2-го типа на всех стадиях компенсации наблюдалось сокращение всех показателей коагуляционного гемостаза: АЧТВ – на 6,94 % (II) ($p < 0,05$) и на 13,7 % (III) ($p < 0,01$), ПТВ – на 6,43 % (I) ($p < 0,05$), на 9,14 % (II) ($p < 0,01$), на 10,3 % (III) ($p < 0,001$), ТВ – на 15,54 % (I) ($p < 0,001$), на 19,2 % (II) ($p < 0,001$), на 20,9 % (III) ($p < 0,001$), а также повышение уровня фибриногена на 32,16 % (I) ($p < 0,001$), на 36,04 % (II) ($p < 0,001$), на 48,06 % (III) ($p < 0,001$), что свидетельствует об ускорении процессов свертывания сразу в трех звеньях: сокращение периодов генерации активного тромбина по внутренним и внешним механизмам, при одновременной активации процессов фиброгенеза (фактора ПА и фибрина). Антикоагулянтный потенциал был снижен: АТ III на 16,5 % (I) ($p < 0,001$), на 22,7 % (II) ($p < 0,001$), на 23,6 % (III) ($p < 0,001$), а ПС – на 18,63 % (II та III) ($p < 0,001$). Следует отметить, что при сравнении групп между собой выявлено достоверное снижение АТ III между стадиями субкомпенсации и декомпенсации на 8,5 % ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели свертывающей и антикоагулянтной активности крови у больных относительно стадии компенсации СД 2-го типа (M±σ)

Показатели	ИБС+СД 2го типа стадия компенсации (I) n=14	ИБС+СД 2го типа стадия субкомпенсации (II) n=27	ИБС+СД 2го типу стадия декомпенсации (III) n=11	Контроль n=25
АЧТВ,сек	23,52±2,93	22,93±2,34*	21,27±2,76**	24,64±2,14
ПТВ,сек	12,8±1,45*	12,43±1,09**	12,27±1,55***	13,68±1,38
ТВ, сек	9,02±1,14***	8,63±0,88***	8,45±0,63***	10,68±0,99
Фибриноген, г/л	3,74±1,04***	3,85±1,05***	4,19±1,16***	2,83±0,36
АТ III	81,4±16,3***	75,37±5,56***	74,49±6,07***	97,48±6,42
ПС,мг/л	0,98±0,38	0,83±0,03***	0,83±0,02***	1,02±0,16

Примечание: * – достоверность относительно группы контроля; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

6. Обсуждение результатов исследования

Следует отметить, что у пациентов с коморбидным состоянием ИБС с СД 2-го типа гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза происходили на фоне угнетения собственного антикоагулянтного потенциала крови. Изменения свертывающего потенциала при сочетании СД 2-го типа отмечалось ускорением процессов свертывания сразу на всех трех этапах свертывания (протромбиназо-, тромбино- и фибринообразования).

Усиление активации системы свертывания у пациентов с СД 2-го типа в последнее время считается важным фактором, способствующим возникновению СС осложнений при диабете.

В крупных эпидемиологических исследованиях прокоагулянтные факторы (фибриноген и фактор VII) были описаны как независимые предикторы СС событий у пациентов с СД 2-го и без диабета. В настоящем исследовании было обнаружено повышение уровня фибриногена на 32,16 % (I) ($p < 0,001$), на 36,04 % (II) ($p < 0,001$), на 48,06 % (III) ($p < 0,001$) у больных ИБС с СД 2-го типа, чем у контрольных субъектов. В равной степени Асакава и др. [20] показали, что уровень фибриногена был значительно выше у пациентов с диабетом с ретинопатией или нефропатией, чем у пациентов без этих осложнений [21, 22]. Полученным результатам соответствуют наблюдения Квасника Дж. и соавт. [23], Асакава Х. и соавт. [20] и Хью Дж. и соавт. [24]. Однако мы не обнаружили достоверных различий уровня фибриногена между группами пациентов.

Патогенетический механизм активации свертывания при диабете не совсем понятен. Изменение потенциала антикоагулянтной системы, связан с гипергликемией, что может играть важную роль, например, гипергликемия, провоцирует пониженную биологическую активность антикоагулянтного протеина АТ-III у пациентов с диабетом и без диабета [25]. Причиной этой дисфункции АТ-III была предложена структурная модификация из-за ферментативного гликирования. В различных исследованиях сообщалось, что уровни АТ-III в плазме были снижены [12] или не изменились [24]. В этих исследованиях был обнаружен повышенный комплекс тромбин-антитромбин. Нами было продемонстрировано снижение антикоагулянтного потенциала: АТ III на 16,5 % (I) ($p < 0,001$), на 22,7 % (II) ($p < 0,001$), на 23,6 % (III) ($p < 0,001$) у пациентов с диабетом относительно контроля. Поскольку АТ-III является ингибитором коагуляции, то его увеличение может быть компенсаторной реакцией на прокоагулянтное

состояние при СД 2-го типа. Нарушение антикоагулянтного ПС также может вызывать гиперкоагуляцию у больных диабетом. Было обнаружено, что уровни антигена в плазме ПС и его кофактора протеина S либо снижаются, либо увеличиваются в различных исследованиях в зависимости от типа диабета. В то время как пониженные уровни антигена ПС в плазме были описаны у пациентов с СД 1-го типа, а повышенные у пациентов с СД 2-го типа [26]. У наших больных ИБС и с сопутствующим СД 2-го типа активность ПС снизилась на 18,63 % (II та III) ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. Считается, что гипергликемия это одна из основных причин патологических изменений ПС.

В данном исследовании больные ИБС с СД 2-го типа в стадии декомпенсации имели более выраженные указанные изменения, что возможно и есть причинной частого развития макро – и микрососудистых осложнений в этой группе.

7. Выводы

1. При изучении показателей свертывающей активности крови во всех трех группах больных наблюдалось ускорение процессов свертывания сразу в трех звеньях: сокращение периодов генерации активного тромбина по внутренним и внешним механизмам при одновременной активации процессов фибриногенеза.

2. Также гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза происходили на фоне угнетения собственного антикоагулянтного потенциала крови (АТ III на 16,5 % (I) ($p < 0,001$), на 22,7 % (II) ($p < 0,001$), на 23,6 % (III) ($p < 0,001$), а ПС – на 18,63 % (I та II) ($p < 0,001$)).

3. В группе больных с СД 2-го типа в стадии декомпенсации изменения показателей антикоагулянтной и свертывающей активности крови были наиболее выражены угнетение собственного антикоагулянтного потенциала крови АЧТВ – на 13,7 % (III) ($p < 0,01$), ПТВ – на 10,3 % (III) ($p < 0,001$), ТВ – на 20,9 % (III) ($p < 0,001$), повышение уровня фибриногена на 48,06 % (III) ($p < 0,001$), снижение АТ III на 23,6 % (III) ($p < 0,001$).

4. Следует отметить, что при сравнении групп между собой выявлено достоверное снижение АТ III между стадиями субкомпенсации и декомпенсации на 8,5 %. Антикоагулянтная активность плазмы оценивается уровнем АТIII и является мощным ингибитором тромбина, фактора Ха и частично других ферментных факторов свертываемости. Возможно, снижение АТIII и есть причиной частого развития макро- и микрососудистых осложнений.

Литература

1. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа у больных метаболическим синдром: особенности влияния на липидный спектр / Кузин А. И. и др. // Артериальная гипертензия. 2014. № 9 (2). С. 67–70.
2. Каминский А. В., Самойлов А. А. Синдром инсулинорезистентности у больных на сахарный диабет 2 типу и его медикаментозная коррекция // Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. 2002.
3. Watkins P. J. ABC of diabetes. London: BMJ Pub. Group, 2003. 101 p.
4. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) / Turner R. C. et. al. // BMJ. 1998. Vol. 316, Issue 7134. P. 823–828. doi: <http://doi.org/10.1136/bmj.316.7134.823>

5. Serum Insulin and Inflammatory Markers in Overweight Individuals with and without Dyslipidemia / Barter P. et. al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007. Vol. 92, Issue 6. P. 2041–2045. doi: <http://doi.org/10.1210/jc.2006-2219>
6. Chiha M., Njeim M., Chedrawy E. G. Diabetes and Coronary Heart Disease: A Risk Factor for the Global Epidemic // International Journal of Hypertension. 2012. Vol. 2012. P. 1–7. doi: <http://doi.org/10.1155/2012/697240>
7. Kishore P., Kim S. H., Crandall J. P. Glycemic Control and Cardiovascular Disease: What's a Doctor to Do? // Current Diabetes Reports. 2012. Vol. 12, Issue 3. P. 255–264. doi: <http://doi.org/10.1007/s11892-012-0268-5>
8. Кайдашев И. П. Nf-kb-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, лиу потоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // Международный эндокринологический журнал. 2011. № 3. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17762>
9. Мартышин О. О. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания связаны с уровнем магния в крови // Український медичний часопис. 2017. URL: <https://www.umj.com.ua/article/114861/saharnyj-diabet-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya-svuzazany-s-urovнем-magniya-v-krovi>
10. Северина А. С., Шестакова М. В. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2004. № 1. С. 62–67.
11. Schneider D. J., Nordt T. K., Sobel B. E. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients // Diabetes. 1993. Vol. 42, Issue 1. P. 1–7. doi: <http://doi.org/10.2337/diabetes.42.1.1>
12. Coagulation and Fibrinolysis Parameters in Type 2 Diabetic Patients with and without Diabetic Vascular Complications / Erem C. et. al. // Medical Principles and Practice. 2004. Vol. 14, Issue 1. P. 22–30. doi: <http://doi.org/10.1159/000081919>
13. Wilson P. W. F., Meigs J. B., Sullivan L. Prediction of Incident Diabetes Mellitus in Middle-aged Adults: The Framingham Offspring Study // Archives of Internal Medicine. 2007. Vol. 167, Issue 10. P. 1068. doi: <http://doi.org/10.1001/archinte.167.10.1068>
14. Multiple Risk Factor Intervention Trial Revisited: A New Perspective Based on Nonfatal and Fatal Composite Endpoints, Coronary and Cardiovascular, During the Trial / Stamler J. et. al. // Journal of the American Heart Association. 2012. Vol. 1, Issue 5. doi: <http://doi.org/10.1161/jaha.112.003640>
15. King P., Peacock I., Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes // British Journal of Clinical Pharmacology. 2001. Vol. 48, Issue 5. P. 643–648. doi: <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x>
16. Hyperinsulinemia, Hyperglycemia, and Impaired Hemostasis / Meigs J. B. et. al. // JAMA. 2000. Vol. 283, Issue 2. P. 221–228. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.283.2.221>
17. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва: Ньюдиамед, 2008. 289 с.
18. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
19. Лабораторная диагностика системы гемостаза / Козлов А. А. и др. Москва: Литтерра, 2011. 136 с.
20. 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 // Journal of Diabetes and Its Complications. 2000. Vol. 14, Issue 3. P. 121–126. doi: [http://doi.org/10.1016/s1056-8727\(00\)00075-1](http://doi.org/10.1016/s1056-8727(00)00075-1)
21. Carr M. E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state // Journal of Diabetes and Its Complications. 2001. Vol. 15, Issue 1. P. 44–54. doi: [http://doi.org/10.1016/s1056-8727\(00\)00132-x](http://doi.org/10.1016/s1056-8727(00)00132-x)
22. Protein C activation in NIDDM patients / Gabazza E. C. et. al. // Diabetologia. 1996. Vol. 39, Issue 12. P. 1455–1461. doi: <http://doi.org/10.1007/s001250050598>
23. Haemostasis, cytoadhesive molecules (sE-selectin and sICAM-1) and inflammatory markers in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) / Kvasnicka J. et. al. // Sb Lek. 1998. Vol. 99, Issue 2. P. 97–101. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10536488>
24. Variations and clinical significance of coagulation and fibrinolysis parameters in patients with diabetes mellitus / Junbin H. et. al. // Journal of Tongji Medical University. 1998. Vol. 18, Issue 4. P. 233–235. doi: <http://doi.org/10.1007/bf02886480>
25. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects // Diabetologia. 1993. Vol. 36, Issue 11. P. 1119–1125. doi: <http://doi.org/10.1007/bf00401055>
26. Dresslerova I., Vojacek J. Diabetes mellitus and ischemic heart disease. Vnitr Lek. 2010. Vol. 56, Issue 4. P. 301–306. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20465100>

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Мальчевська Т. Й.
Дата надходження рукопису 27.12.2018*

Золотухина Юлія Александровна, аспірант, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, г. Київ, Україна, 01601; Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2 філіала «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізнична дорога», пр. Воздухофлотський, 9, г. Київ, Україна, 03049