УДК: 616.379-008.64:616.151.5

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 -ТИПА

Шагазатова Барно Хабибуллаевна – д.м.н., профессор
Баҳадиров Саид Комилович – соискатель
Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)
Мамасодиков Бахтиёр Рустамович - студент
Центральноазиатский Университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Данная научная статья посвящена исследованию особенностей системы гемостаза и эндотелия при сахарном диабете 2 -типа (СД2). В работе рассматриваются изменения тромбоцитов и коагуляционного каскада, а также их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2. Особое внимание уделяется эндотелиальной дисфункции, тромбоцитарной активности и гиперкоагуляционному состоянию при СД2. Исследование предоставляет ценные данные для более глубокого понимания патофизиологических механизмов СД2 и может быть полезным как для медицинских специалистов, так и для исследователей в области диабетологии и кардиологии.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 - типа, эндотелиальная дисфункция, тромбоциты, коагуляционный каскад, гиперкоагуляция, сердечно-сосудистые заболевания, гемостаз, гипергликемия, инсулинорезистентность, воспаление.*

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2 -ТУРДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ

Шагазатова Барно Хабибуллаевна - т.ф.д., профессор
Баҳадиров Саид Комилович - мустақил тадқиқотчи
Тошкент Тиббиёт Академияси (Тошкент, Ўзбекистон)
Мамасодиков Бахтиёр Рустам ўғли - талаба
Марказий Осиё Университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Изоҳ. *Ушбу илмий мақола 2-тур қандли диабет (ҚД2) шароитида гемостаз тизими ва эндотелий функцияларининг хусусиятларини ўрганишга бағишланган. Тадқиқотда тромбоцитлар ва коагуляцион каскаддаги ўзгаришлар ҳамда уларнинг ҚД2 билан касалланган беморларда юрак-қон томир касалликлари ривожланишидаги роли таҳлил қилинади. Махсус эътибор эндотелиал дисфункция, тромбоцитлар фаоллиги ва ҚД2 даги гиперкогуляцион ҳолатга қаратилади. Ушбу тадқиқот ҚД2 нинг патофизиологик механизмларини янада чуқурроқ тушунишга ёрдам беради ва диабетология ҳамда кардиология соҳаларидаги тиббиёт мутахассислари ва илмий тадқиқотчилар учун катта аҳамиятга эга бўлиши мумкин.*

Калит сўзлар: *2-тур қандли диабет, эндотелиал дисфункция, тромбоцитлар, коагуляцион каскад, гиперкогуляция, юрак-қон томир касалликлари, гемостаз, гипергликемия, инсулин қаршилиги, яллиғланиш.*

HEMOSTASIS SYSTEM IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Shagazatova Barno Khabibullaevna - D.M.Sc., professor
Bakhadirov Said Komilovich - independent researcher
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)
Mamasodikov Bakhtiyor Rustam Ugli - student
Central Asian University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *This scientific article is dedicated to the study of the characteristics of the hemostasis system and endothelium in type 2 diabetes mellitus (T2DM). The paper examines changes in platelets and the coagulation cascade, as well as their role in the development of cardiovascular diseases in patients with T2DM. Special attention is given to endothelial dysfunction, platelet activity, and the hypercoagulable state in T2DM. The study provides valuable data for a deeper understanding of the pathophysiological mechanisms of T2DM and can be useful for both medical professionals and researchers in the fields of diabetology and cardiology.*

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, platelets, coagulation cascade, hypercoagulability, cardiovascular diseases, hemostasis, hyperglycemia, insulin resistance, inflammation.*

Неуклонный рост распространенности сахарного диабета (СД) явился причиной принятия ряда международных документов, в том числе двух резолюций ООН не только в связи с последствиями, которые несет в себе хроническая неконтролируемая гипергликемия [10]. СД 2 типа приравнен к сердечно-сосудистым заболеваниям в связи с тем, что при данном заболевании в разы растет риск таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркты и инсульты, а среди причин смерти среди больных с СД до 60% составляют коронарные нарушения, до 20% - острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу и тромбозы периферических сосудов [17]. Кроме того, исследование OASIS показало, что риск смерти по причине сердечно-сосудистой катастрофы у пациентов с СД без ИБС в анамнезе приравнен к риску лиц без СД, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания [2]. Финские исследователи показали, что смертность от первого перенесенного острого инфаркта миокарда у больных с СД происходит с тем же риском, с каким происходит смертность у пациентов без СД, но с повторным инфарктом миокарда [23].

В связи с этим большое внимание ученых направлено на изучение состояния эндотелия сосудов при СД, особенно 2 типа, а также не систему гемостаза.

Работ, посвященных изучению системы гемостаза и эндотелия при СД 2 типа, много. Так, Grant P.G. [24] ещё в работе 2007 года показал, что при СД имеет место эндотелиальная дисфункция, усиления адгезии и агрегации тромбоцитов, увеличение уровня ряда факторов свертывания крови, фибриногена, снижение активности антикоагулянтной системы, угнетение фибринолиза, изменение межклеточных кооперацией.

Напомним, что мембрана тромбоцитов состоит из гликопротеинов, интегринов, фосфолипидов и других рецепторов [12], основными из которых являются G-протеиновые, тирозинкиназные рецепторы, интегрины, богатые лейцином молекулы адгезии и рецепторы адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов.

После активации тромбоциты подвергаются конформационным изменениям, в результате которых появляются псевдоподии – это простая контактная активация. Для дальнейшего процесса первичного гемостаза необходима дальнейшая активация, дегрануляция и адгезия тромбоцитов. Происходит уплощение мембраны тромбоцитов, на поверхности которых образуется отрицательный заряд, который усиливает агрегацию [16].

Хорошо известно, что при СД происходят морфологические и структурно-функциональные изменения тромбоцитов, такие как увеличение их среднего объёма, повышение чувствительности к агрегирующим агентам и резистентность к антиагрегантам, усиление адгезивных свойств, способности к спонтанной агрегации. В качестве факторов, повышающих реактивность тромбоцитов при СД, рассматриваются гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, дислипидемия, инсулинорезистентность, дефицит инсулина и воспаление [19].

Одним из самых простых механизмов, объясняющих активацию образования тромбоцитов, предполагается усиление притока глюкозы в мегакариоциты и ускорение процессов их деления [14].

В то же время содержание глюкозы в тромбоците и в крови быстро выравнивается, что приводит при гипергликемии к избыточному образованию супероксидов, активации протеинкиназы и снижению уровня NO [1]. При гипергликемии в цитоплазме тромбоцитов образуются крупные отложения гликогена, что повышает готовность их к агрегации и вязкому метаморфозу.

Также нельзя забывать и о роли неферментативного гликирования белков, что на поверхности тромбоцитов приводит к изменению их вязкостных свойств, запускает экспрессию гликопротеинов b, IIb/IIIa, ряда адгезивных белков, Р-селектина [13]. А гликирование белков мембраны эритроцитов приводит к снижению ее эластичности и усилению риска образования сладжей. Такие же процессы гликирования происходят и на поверхности эндотелия сосудов и базальной мембраны, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, потере эластичности сосудов и способности их менять просвет по NO-зависимому механизму [26]. Этим процессом можно было бы объяснить состояние гиперкоагуляции при плохо контролируемом диабете. Однако ряд исследований показывает, что сдвиг в сторону гиперкоагуляции происходит при СД 2 типа независимо от достижения целевых уровней гликемии. При сопоставимом уровне гликемии эндотелиальная дисфункция более выражена у пациентов с СД 2, чем при СД 1 типа [9]. И если при СД 1 типа при достижении строгих целевых уровней гликемии функция эндотелия восстанавливается практически полностью, то при СД 2 типа этого не происходит, что заставляет задуматься о других причинах – помимо гипергликемии – лежащих в основе эндотелиальной дисфункции именно при СД 2 типа.

Возможно, в этом играет роль гиперинсулинемия. Есть работы, которые показали, что в физиологических концентрациях инсулин оказывает прямой подавляющий эффект на активность тромбоцитов, а при повышении его концентрации повышается активность тромбоцитов [4]. Высказываются предположения, что в нарушении структуры тромбоцитов при СД играет роль повышение уровня внутриклеточного

кальция и его ионизация. Напомним, что ионизация внутриклеточного кальция запускает образование из арахидоновой кислоты тромбоксана – стимулятора агрегации тромбоцитов – и простациклина – ингибитора агрегации тромбоцитов. В условиях инсулинорезистентности снижается уровень экспрессии простациклинового рецептора. В итоге равновесие между двумя образующимися веществами с противоположным действием сдвигается в сторону увеличения образования тромбоксана, таким образом, агрегация тромбоцитов усиливается [3].

Кроме того, большое значение имеют структурные изменения самих тромбоцитов и их производных. Работы последних лет показали, что при активации из тромбоцитов образуются микрочастицы, или микропузырьки размером 0,02-0,1 мкм [15]. Эти пузырьки содержат те же мембранные белки и рецепторы, что и сами тромбоциты. При образовании микропузырьков, фосфолипидная мембрана тромбоцитов теряет свою симметрию, происходит экстернализация фосфатидилсерина. Эти микропузырьки обеспечивают взаимодействие тромбоцитов с субэндотелиальным матриксом и обеспечивают образование тромбина [5]. При ряде патологий, в частности, при инфаркте миокарда и при СД 2 типа, число данных микровезикул увеличено

Pretorius L. и соавт. в своей работе показали ускорение времени начала образования сгустка, а также его окончательного формирования у лиц с СД. При микроскопии авторы отметили больше отложений нитей фибрина в сгустке, что делает его более плотным и обширным по размерам [25].

Петрик Г.Г. с соавт. показал, что при СД2, независимо от наличия и выраженности ангиопатий, наблюдается увеличение агрегационной активности тромбоцитов и укорочение активированного частичного тромбопластинового времени [8]. Однако скорость, степень агрегации и площадь под агрегационной кривой у пациентов без ангиопатий не имеют достоверной связи с концентрацией глюкозы, общего белка и его фракций, ФБ, липидами крови. А при наличии микро- и макрососудистых поражений при СД2 происходит дополнительное увеличение концентрации ФБ, α2-глобулинов и снижение уровня α 1-глобулинов. На этой стадии болезни выявляется отрицательная связь между параметрами агрегации тромбоцитов и ФБ, скоростью агрегации и концентрацией α1-глобулинов.

Помимо тромбоцитарного звена, изменение показателей свертывания крови при СД выявляется на всех этапах коагуляционного каскада и характеризуется повышением концентрации тканевого фактора, протромбиновых фрагментов, фибриногена, фактора Виллебранда, VII, VIII, IX, XI, XII факторов свертывания, активацией калликреин-кининовой системы [11].

В этих изменениях также доказана роль неконтролируемой гликемии. Хроническая гипергликемия характеризуется увеличением концентрации фактора Виллебранда, тогда как нормализация концентрации глюкозы сопровождается снижением его активности [11].

И, так же, как и в случае изучения изменения свойств тромбоцитов, ряд авторов показал, что нормализация гликемии не приводит к нормализации показателей внутренней системы гемостаза. Так, Corrado E и соавт. сообщают о повышении уровня фибриногена и СРБ у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, что сохраняется при достижении целевых уровней гликемии, однако имеет положительную зависимость от длительности диабета, уровня НвА1с и толщиной медии [20].

Помимо факторов коагуляции, при СД наблюдается снижение активности антитромбина III, а также повышенное образование тромбин-антитромбиновых комплексов, протеина С, тромбомодулина [10].

Folsom AR и соавторы провели 6-летнее исследование на популяции Исследования Риска Атеросклероза в Сообществах (Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)) – 440 мужчин и 549 женщин [22]. Авторы обнаружили повышение уровня фибриногена с возрастом, у лиц с СД, курильщиков и лиц со сниженным уровнем ЛПВП или триглицеридов. При этом авторы указывают, что у женщин, получающих ЗГТ, повышение уровня фибриногена было менее выражено. Коагуляционная активность фактора VII была повышена в молодом возрасте, у женщин, у лиц с избыточным весом/ожирением или диабетом, у бросивших курить, у лиц, у которых уровень триглицеридов плазмы снизился, а также у женщин, получавших ЗГТ.

Угнетение фибринолиза при СД 2 типа связывают с гликированием плазминогена, что снижает его чувствительность к профибринолитическим ферментам. Также сообщается о снижении экспрессии тканевого активатора плазминогена и повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [18].

При этом снижение фибринолитической активности может быть причиной развития и прогрессирования атеросклероза [6], что еще больше усиливает риск сердечно-сосудистых катастроф.

Имеются предположения, что дислипидемия с повышением уровня ЛПОНП, в состав которых входит аполипопротеин Е, приводит к тому, что последний, схожий по физико-химическим свойствам с плазминогеном, конкурентным способом препятствует образованию плазмина из плазминогена и снижает фибринолитический ответ [21].

Исследования последних лет внесли некоторые прояснения по особенностям гиперкоагу-

ляционного статуса при СД. Так, Pretorius L. и соавт. показали не только образование тромбов в виде плотных депозитов, которые появляются в системе микроциркуляции при повышенном уровне провоспалительных маркеров [25], но и тот факт, что такие отложения при СД 2 типа являются по природе амилоидными, то есть обычные молекулы фибрина подвергаются структурным изменениям.

Знание факта сдвига системы коагуляции в сторону гиперкоагуляции может повлиять на выбор тактики терапии и первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СД 2 типа. Хотя данные литературы и рекомендации сообществ противоречивы и ограничиваются назначением антиагрегантов только при наличии высокого сердечно-сосудистого риска (выше 10%) [7], а не при наличии диабета как такового.

Поэтому дальнейшие исследования особенностей системы коагуляции при СД 2 типа остаются актуальными и, возможно, приведут к решению проблемы высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетоном МВ и метформином. Сахарный диабет. 2007;10(3):33-39
2. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2015;18(4):12-21
3. Бакунович А. В., Буланова К. Я., Лобанок Л. М. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов // Журн. Белорус. гос. ун-та. Экология. 2017. № 4. С. 40–51
4. Дементьева А.Н., Лебедева А.Е., Мутакаева П.Х., Орцухаева Л.Т. Влияние гипергликемии на функциональную активность тромбоцитов Фундаментальные и прикладные аспекты развития современной науки. Сборник научных статей по материалам XII Международной научно-практической конференции. Уфа, 2023. С. 245-249
5. Добровольский А. Б., Титаева Е. В. Образование тромбина и его функции в системе гемостаза // Атеротромбоз. 2013. №1
6. Литвинов Рустем Игоревич Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза // Казанский мед.ж.. 2013. №5.
7. Новиков Владимир Иванович, Новиков Кирилл Юрьевич Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца // Consilium Medicum. 2018. №4.
8. Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Показатели метаболизма и гемостаза у больных сахарным диабетом 2-го типа с различной выраженностью ангиопатий. Ж.Пробл.Энд. 2. – 2010 г. – С.15-19
9. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):47-55
10. Резолюция ООН по сахарному диабету. Сахарный диабет. 2007;10(1):2-3.
11. Рубаненко А.О., Рубаненко О.А. Значение определения плазменной концентрации фактора фон Виллебранда в прогнозировании риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Гематология и трансфузиология. 2022;67(3):419-425.]
12. Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете // Research'n Practical Medicine Journal. 2018. №3
13. Семелев В.Н., Тыренко В.В., Никитин В.Ю., Сухина И.А., Юркин А.К., Тараканова Л.А., Демьяненко Н.Ю. Определение количества гликопротеиновых рецепторов iib/iiia и экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов методом проточной цитофлуориметрии у больных острым миелоидным лейкозом // Гены и клетки. 2016. №3.
14. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2018;20(6):785-796.
15. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. Медицинская иммунология. 2019;21(1):9-20
16. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Влияние дегрануляции тромбоцитов на формирование местного воспалительного процесса // Журнал медико-биологических исследований. 2019. №3
17. Степанченко О.А., Баринов Е.Х., Хохлова Т.Ю., Горбачев А.В. Основные причины смертности у лиц с сахарным диабетом. Факторы риска и клинические ошибки // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2022. №3 (32)v
18. Шевцова А.И., Ткаченко В.А. Конечные продукты гликирования и их рецепторы при сердечно-сосудистых заболеваниях // Журнал ГрГМУ. 2019. №1
19. Ярек-Мартынова И.Р., Мартынов М.Ю., Саркисова К.Г., Кокшарова Е.О., Мишина Е.Е., Ясаманова А.Н., Шестакова М.В. Влияние контролируемого перехода от гипергликемии до гипогликемии на агрегацию тромбоцитов и активность физиологических антикоагулянтов и фактора

Виллебранда у больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2018;21(2):84-91.

20. Connor DE, Exner T, Ma DD, Joseph JE. The majority of circulating platelet-derived microparticles fail to bind annexin V, lack phospholipiddependent procoagulant activity and demonstrate greater expression of glycoprotein Ib. Thromb Haemost. 2010;103(5):1044–52.

21. De Man F.H., Nieuwland R., van der Laarse A., Romijn F., Smelt A.H.M., Gevers Leuven J.A., et al. Activated platelets in patients with severe hypertriglyceridemia: effects of triglyceridelowering therapy. Atherosclerosis. 2000; 152(2):407-414.

22. Folsom AR, Wu KK, Rasmussen M, Chambless LE, Aleksic N, Nieto FJ. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 years: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Feb;20(2):601-6.

23. Fumeaux D, Becerra ME, Philippe J, Louis-Simonet M. L'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques [Aspirin as primary prevention for diabetic patients]. Rev Med Suisse. 2010 Feb 3;6(234):244-8. French. PMID: 20334083

24. Grant PG. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J Intern Med 2007; 262: 157–72.

25. Pretorius L., Thomson G.J.A., Adams R.C.M., Nell T.A., Willem A. Laubscher W.A., Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol (2018) 17:141.

26. Sudic D, Razmara M, Forslund M. et al. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. Br J Haematol 2006; 133 (3): 315–22.