

**НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ****А. А. Полянцев, Д. В. Фролов, Д. В. Линченко, Т. А. Скобельдина, В. С. Ованенко***Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра общей хирургии с урологией*

Сахарный диабет характеризуется целым рядом изменений со стороны системы гемостаза, обуславливающих повышенный риск тромботических осложнений и может рассматриваться как отдельное тромбофилическое состояние. Цель обзора – выявление данных закономерностей для снижения риска сосудистых осложнений.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, тромбофилические состояния, 3-селектин, фактор VII, ингибитор активатора плазминогена 1, протеин С и S.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-16-22

**HEMOSTATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS****A. A. Poliantsev, D. V. Frolov, D. V. Linchenko, T. A. Skobeldina, V. S. Ovanenko***Volgograd State Medical University,  
Department of General Surgery with Urology*

Diabetes mellitus is characterized by a number of changes in the hemostatic system, causing an increased risk of thrombotic complications. It can be considered as a separate thrombophilic condition. The purpose of the review is to identify the relevant patterns in order to reduce the risk of vascular complications.

*Key words:* diabetes mellitus, thrombophilic state, P-selectin, Factor VII, plasminogen activator inhibitor 1(PAI-1), Protein C and S.

Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием с общемировой тенденцией к росту, приобретающим черты неинфекционной эпидемии. По прогнозам ряда авторов, число заболевших к 2025 г. превысит 300 миллионов человек. В структуре заболевания сахарный диабет типа 2 составляет 85–90 % от общего числа больных. Социальная значимость СД огромна и обусловлена, прежде всего, широким распространением, хроническим течением, трудностями лечения, высокой инвалидизацией и смертностью в результате развития осложнений. Большое количество исследований, проведенных в различных странах, продемонстрировали, что сахарный диабет является мощным фактором риска развития кардиальной патологии, что позволяет приравнять его к эквивалентам ИБС [23].

В настоящее время от сосудистых поражений, возникающих при этом заболевании, погибает 65–80 % пациентов. В большинстве случаев СД начинается как болезнь обмена веществ, а заканчивается как генерализованная сосудистая патология, что позволяет ряду авторов включать поражения сосудов в само определение СД. Американская кардиологическая ассоциация поставила СД в один ряд с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Все это делает необходимым своевременное выявление и активное ведение пациентов, страдающих данным заболеванием, с целью снижения риска возникновения и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений.

Сахарный диабет характеризуется разнообразными изменениями в системе гемостаза, что, в свою очередь, обуславливает выраженное атеротромботическое

состояние, подтвержденное огромным количеством работ по этой теме в мировой литературе. При сахарном диабете страдают практически все звенья свертывающей системы крови, что приводит к развитию протромботического состояния и тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям [5].

**Изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза при сахарном диабете**

Тромбоциты играют важную роль в развитии тромбоза и атеросклеротической бляшки. Нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза являются ключевыми факторами в развитии острых ишемических расстройств у пациентов с СД, имеющих сердечно-сосудистую патологию. Наряду с общими принципами тромбообразования в его патогенез вовлечены механизмы, взаимосвязанные с нарушением углеводного обмена: гипергликемия, дефицит инсулина и инсулинорезистентность, метаболические и клеточные нарушения [31, 41]. Эти механизмы увеличивают риск тромбообразования и вероятность развития острого коронарного синдрома (ОКС) [10]. При этом прогноз последнего достоверно хуже в сравнении с пациентами с ИБС, не имеющими СД [41]. Диабетические расстройства запускают естественные механизмы активации тромбоцитов и снижают уровни эндогенных ингибиторов активности тромбоцитов [3, 4].

Собственную роль в нарушении функции тромбоцитов играет хроническая гипергликемия. В норме образование тромбоцитарного сгустка проходит 4 стадии: спазм поврежденной артерии, адгезия и агрегация тромбоцитов, ретракция зарождающегося тромба. Его морфологический субстрат формируют тромбин и сериновая протеаза. Последняя регулирует агрегацию тромбоцитов

через экспрессию G-протеинсвязанной протеазы-1 (PAR-1). В условиях повышенного уровня глюкозы в крови, в том числе за счет осмотического действия, происходит гликирование поверхностных белков тромбоцитов с последующим повышением концентрации медиаторов, стимулирующих их активацию – протеинкиназы C и PAR-1, что приводит к чрезмерному образованию тромбина, изменению структуры кровяных пластинок и повышению их адгезивных свойств [45]. При этом постепенно повышается уровень P-селектина, крупной молекулы, экспрессируемой тромбоцитами, что приводит к развитию тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии. У лиц со стабильными формами ИБС P-селектин повышен, достигая максимальной концентрации в случае развития ОКС [29]. У пациентов с СД даже в отсутствие ИБС концентрация P-селектина превышает нормальный уровень и зависит от длительности заболевания.

При хронической гипергликемии меняется не только морфология тромбоцитов, но и ускоряется их продукция. Соответственно, концентрация ретикулярных форм, менее устойчивых к внешним воздействиям, также увеличена [42]. Эти данные согласуются с результатами пилотного клинического исследования, проведенного S. Guthikonda и соавт. [22], показавшего, что чем выше процент циркулирующих ретикулярных тромбоцитов, тем ниже чувствительность к основным составляющим сопровождающей двойной антитромботической терапии как к аспирину, так и к клопидогрелу.

Дефицит инсулина и инсулинорезистентность также оказывают влияние на функциональные возможности тромбоцитов. Если при СД1 типа (СД1) происходит аутоиммунное разрушение β-клеток поджелудочной железы и возникает абсолютный дефицит секреции инсулина, то для СД2 типа (СД2), составляющего 90–95 % всех случаев диабета, характерны резистентность к действию инсулина и компенсаторная реакция в виде его гиперсекреции. В итоге, формируется инсулинорезистентное состояние, которое влияет на изменение функции тромбоцитов с помощью различных механизмов [36,25]. Один из них связан с субстратом инсулинового рецептора (СИР), который представляет собой крупный цитоплазматический белок.

Ранее предполагалось, что он является специфическим только для инсулина, но в последние годы доказано, что СИР представляет собой основу для многих рецепторных систем, в том числе для инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), сходного по структуре с проинсулином. Инсулиноподобным этот гормон назван в связи со способностью активизировать поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью, аналогично инсулину. *In vitro* тромбоциты не только экспрессируют СИР и ИФР-1, но и стимулируют фосфорилирование рецепторов ИФР-1, тирозиновых остатков СИР и протеинкиназы C. Этот процесс является дозозависимым: чем выше инсулинорезистентность, тем более выражено влияние СИР и ИФР-1 на повышение агрегационных свойств тромбоцитов.

Другим инсулин-опосредованным механизмом, влияющим на создание аномальной структуры тромбоцита при СД, является повышение концентрации внутриклеточного кальция и его ионизация [26]. В норме ионизированный кальций через активизацию таких ферментов, как фосфолипазы C и A запускает каскад арахидоновой кислоты с последующим образованием тромбоксана и простаглицина (простаглицина I2). В условиях инсулинорезистентности и относительного дефицита инсулина его взаимодействие с тромбоцитами через СИР и ИФР-1 уменьшает экспрессию простаглицинового рецептора [36, 25]. При этом нарушается равновесие между простаглицлином, мощным ингибитором агрегации тромбоцитов и стимулятором их агрегации тромбоксаном в пользу последнего.

Значение инсулинорезистентности в развитии дисфункции тромбоцитов продемонстрировано на примере тиазолидиндионов: розиглитазон увеличивает чувствительность тромбоцитов к секретируемому эндотелием монооксиду азота и уменьшает экспрессию P-селектина [37, 39], тем самым подтверждая гипотезу, что польза от снижения уровня глюкозы зависит от пути, которым это было достигнуто.

Ожирение, особенно висцеральное, – частый спутник СД. При ожирении количество и средний объем тромбоцитов существенно выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный индекс массы тела. Помимо этого, пептидный гормон жировой ткани лептин, количество которого зависит от выраженности ожирения, усиливает адгезию тромбоцитов посредством лептиновых рецепторов [9].

Результаты многочисленных исследований позволили сформулировать гипотезу тесной связи тромбоцитарной окклюзии артерий вследствие формирования или повреждения атеросклеротической бляшки и факторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли (TNF-α), C-реактивный протеин, интерлейкин-6. Эти факторы влияют на свертывающую систему крови через экспрессию рецептора тромбоцитов FcγR1IA [9]. У пациентов с СД, даже в отсутствие ИБС уровни маркеров воспаления повышены. В таких условиях чрезмерное образование оксидантов – супероксидных анионов – приводит к подавлению синтеза антиоксидантов, в том числе тромбоцитарных, и к экспрессии интегринов адгезии тромбоцитов – P-селектина, а также поверхностных протеинов и гликопротеинов (ГП): Ib и IIb/IIIa.

Таким образом, при СД система агрегационного гемостаза характеризуется дисрегуляцией целого ряда сигнальных путей, как со стороны взаимодействия рецептора и поверхностной мембраны клеток свертывающей системы крови, так и со стороны последующих внутриклеточных изменений. При этом сам тромбоцит чрезвычайно изменчив и зависит не только от наследственных, но и приобретенных факторов, где существенную роль играет хроническая гипергликемия и ее последствия. Очевидно, что эти процессы влияют на более высокую вероятность развития ОКС и худший его

прогноз, а также недостаточную эффективность стандартной антиагрегантной терапии у пациентов с СД.

## **Нарушения в коагуляционном гемостазе при сахарном диабете**

Повышенная реактивность тромбоцитов – не единственная причина атеротромботических осложнений. Нарушения в системе гемостаза у больных СД2 наблюдаются на всех уровнях. Одними из частных нарушений являются количественные изменения плазменных факторов коагуляционной системы. Аномалии прокоагуляции, такие как повышенный синтез факторов коагуляции в плазме крови (фактор VII и тромбин) и коагулянтов, сконцентрированных в зоне повреждения (тканевой фактор), избыточное снижение уровня эндогенных антикоагулянтов (протеин С и тромбомодулин), а также усиление синтеза ингибитора фибринолиза повышают риск тромбообразования у пациентов с СД [13, 41].

Фактор VII является предиктором сердечно-сосудистых событий. Концентрация активированного фактора VII у больных СД2 в среднем на 6 % выше, чем у больных без диабета, что убедительно было показано в популяционном исследовании ARIC (the atherosclerosis risk in communities) [18]. Это подтверждается рядом исследований, в которых была выявлена корреляция между плазменной концентрацией фактора VII и уровнем глюкозы крови. В работе Ceriello и соавт. [11] было выявлено повышение содержания фактора VII у пациентов с СД1, при этом нормализация уровня гликемии натошак приводила к снижению данного показателя. В работе С. Erem с соавт. [16] было обнаружено достоверное повышение уровня фактора VII у пациентов с СД2, при этом уровень активного фактора VII был выше у больных СД2 с нефропатией в сравнении с пациентами СД2 без нефропатии.

Имеет место строгая прямая корреляция между уровнем гиперинсулинемии натошак и VII фактором у мужчин и женщин, которая была убедительно представлена в большом популяционном исследовании (The Framingham Offspring Study) 1991–1995 гг. [28]. Не вызывает сомнений и взаимосвязь концентрации фактора VII с развитием острого инфаркта миокарда. У мужчин с повышенным уровнем фибриногена риск развития инфаркта миокарда в 1,6 раз выше, чем без повышения данного показателя. Такие данные были опубликованы в исследовании PROCAM [8].

Высокий уровень фибриногена связан с риском развития макрососудистых осложнений. В большинстве исследований, посвященных изучению состояния гемостаза у пациентов с СД2, было обнаружено увеличение уровня фибриногена плазмы [19]. Asang N. и соавт. [6] выявили увеличение уровня фибриногена в среднем на 100 мг/дл у пациентов с СД в сравнении с контрольной группой, при этом наблюдалась прямая связь уровня фибриногена со сроком давности заболевания, схожие результаты были опубликованы в работе отечественных ученых [4].

Наличие или отсутствие метаболического синдрома у больных с СД2 не оказывает влияния на уровень

фибриногена. Одинаковое повышение его уровня было зафиксировано у пациентов обеих групп. Такие данные опубликовали в своей работе Nakag-Icindic и соавт. [33].

Corrado и соавт [12] в своей работе выявили прямую корреляционную связь между уровнем фибриногена и степенью утолщения интимы-медии сонной артерии у пациентов с СД, что является ранним маркером атеросклеротического поражения сосудов. Тем самым доказав, что повышение уровня фибриногена может рассматриваться как независимый прогностический фактор поражения сосудов. В шестилетнем исследовании ARIC было подтверждено, что сахарный диабет является протромботическим состоянием, и повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений связано с повышением уровня фибриногена (A. Folsom и соавт.) [18].

В Rotterdam Study различия в уровне фибриногена в группе больных СД2 и в группе контроля обнаружено не было. После поправки на пол, возраст, ИМТ, ОТ/ОБ было выявлено увеличение уровня фибриногена у пациентов, получающих инсулинотерапию. Данные результаты могут быть связаны с худшим метаболическим контролем у этой группы больных.

## **Нарушения в фибринолитической системе при сахарном диабете**

При СД2 отмечается снижение фибринолитического резерва плазмы вследствие повышения содержания ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). Снижение фибринолитической активности может приводить к более длительному контакту стенок сосудов с микротромбами и митогенами, образующимися при формировании сгустка, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза (J. McGill и соавт) [32]. Во многих исследованиях показано, что причиной высокого уровня PAI-1 является инсулинорезистентность в рамках сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе или даже у пациентов с нормогликемией, что приводит к развитию протромботического состояния и сердечно-сосудистому риску (B. Potter van Loon с соавт., Gray с соавт., T. K. Nordt, I. Juhan-Vague, K. Landin) [35, 20, 27, 30]. В настоящее время доказано влияние уровня триглицеридов на ген активатор PAI-1, а триглицериды сами по себе являются одним из основных маркеров инсулинорезистентности (P. G. Grant) [21]. Высокий уровень PAI-1 рассматривается как один из важнейших параметров метаболического синдрома и является независимым предиктором инфаркта у мужчин с ИБС.

Гипергликемия также способствует повышению уровня PAI-1 (A. Pandolfi) [34]. В исследовании P. Heldgaard [24] было выявлено, что повышение уровня глюкозы натошак в пределах нормальных значений у пациента без СД приводит к значительному увеличению уровня PAI-1.

В крупном исследовании IRAS (Festa и соавт. [17]) была обнаружена достоверная корреляция PAI-1 с уровнем инсулина и его предшественника вне зависимости

от состояния углеводного обмена. В этой же работе было показано, что уровень PAI-1 коррелирует с состоянием толерантности к глюкозе независимо от пола, возраста, этнической группы. У здоровых людей прогрессивное увеличение уровня PAI-1 связано с развитием сахарного диабета. Эта взаимосвязь была независима от других факторов риска развития диабета. Эти результаты важны с точки зрения новых патофизиологических перспектив и новых подходов к профилактике сахарного диабета.

В исследовании Y. Aso с соавт. [7] уровень PAI-1 достоверно коррелировал с ИМТ, уровнем триглицеридов, степенью инсулинорезистентности и СРБ. Также уровень PAI-1 достоверно коррелирует с возрастом больных СД2. При исследовании факторов гемостаза у близких родственников больных СД2 A. Trifiletti с соавт. [43] обнаружили увеличение уровня PAI-1 в сравнении с контрольной группой. Следовательно, эти люди имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции.

СД2 ассоциируется с целым рядом метаболических состояний, таких как дислипидемия, ожирение, системное воспаление. Типичное для СД нарушение липидного профиля по типу «диабетической триады» проявляется гипертриглицеридемией, а также повышением уровней липопротеидов очень низкой плотности. В структуру последней входит аполипопротеин Е, сходный по своим физико-химическим свойствам с плазминогеном, что дает ему возможность препятствовать образованию плазмينا из плазминогена конкурентным способом и уменьшать фибринолитический ответ на образование внутрисосудистого тромба [14]. В свою очередь, выраженность диабетической дислипидемии тесно связана с гиперинсулинемией, в условиях которой происходит усиление липолиза в жировой ткани и растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов.

У пациентов с сахарным диабетом помимо увеличения уровня PAI-1, что приводит к состоянию гипофибринолиза, также обнаруживаются и другие изменения в системе фибринолиза. Например, отмечается снижение уровня плазмينا у пациентов СД2 и данное изменение коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена (Small с соавт.) [40]. В работах V. Umraichitra с соавт., F. Dentali с соавт., было показано значимое снижение активности тканевого активатора плазминогена у пациентов СД2 [44, 14].

При сахарном диабете также обнаружены значимые нарушения в **антикоагулянтной системе**, затрагивающие протеин С, протеин S и антитромбин III. Целью проспективного исследования G. Schemthaler и соавт. [38] было изучение влияния улучшения гликемического контроля на показатели антикоагулянтной системы у пациентов с сахарным диабетом. В этом исследовании была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем протеина С и протеина S с холестерином и триглицеридами и обратная корреляция протеина

С с уровнем гликемии. Ефимов Е. В. [45] отметил пониженную активность естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеинов С и S. Одновременно с этим резистентность фактора Va к активированному протеину С остается повышенной у больных с синдромом диабетической стопы.

Каукова А. Н. с соавт. в своем исследовании пришли к выводу, что функциональное состояние крови у больных СД2 типа характеризуется нарушениями гемостаза и реологии крови как в сторону гипоагрегации и гипокоагуляции, так и гиперагрегации с гиперкоагуляцией, что, по-видимому, следует рассматривать, как проявление хронического ДВС-синдрома у этих больных [2]. Однако, на сегодняшний день, данный термин считается спорным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД характеризуется целым рядом изменений со стороны системы гемостаза, обуславливающих повышенный риск тромботических осложнений. Одними из главных причин данных изменений являются: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и неудовлетворительная компенсация углеводного обмена у пациентов. Изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза: гиперагрегация тромбоцитов (за счет гипергликемии и (или) инсулинорезистентности, ожирения, увеличения числа юных форм, повреждения эндотелия и снижения его антиагрегационных свойств. Гиперкоагуляция при СД проявляется увеличением концентрации и активности коагуляционных факторов VII, фибриногена. Снижена активность фибринолитической системы за счет повышения содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена, уменьшение образования плазминогена. Антикоагулянтная система при СД «хромает» за счет снижения активности протеинов С, S и антиромбина III.

В связи с этим данная эндокринная патология может рассматриваться как отдельное тромбофилическое состояние. Вероятность тромбоэмболических осложнений варьирует в широких пределах. Выявление данных закономерностей, их анализ и построение специфической терапии позволит значительно снизить риск развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений.

Достижения современной эндокринологии позволяют уменьшить основные предикторы тромбообразования при сахарном диабете, такие как гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Однако пациентов с окклюзионно-стенотическими и тромботическими поражениями артериального русла становится только больше, особенное внимание привлекают больные работоспособного возраста. Мы в своих дальнейших исследованиях попытаемся продемонстрировать – какие другие протромботические факторы могут приводить к более быстрой и клинически тяжелой окклюзии магистральных артерий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов Е.В. Мониторинг системы гемостаза у больных синдромом диабетической стопы на фоне хирургического лечения // Медицинский совет. – 2014. – № 4. – С. 36–39.
2. Каукова А.Н., Белякова Н.А., Миллер Д.А. Особенности системы гемостаза и артериального кровотока у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 125, № 2. – С. 31–35.
3. Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Показатели белкового и липидного спектров и гемостаза у больных сахарным диабетом 1 типа с различной выраженностью ангиопатий // Сахарный диабет. – 2010. – №2 – С. 77–80.
4. Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Показатели метаболизма и гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от выраженности ангиопатий // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 2. – С. 15–19.
5. Солун М.Н., Киричук В.Ф., Духт Н.И. Особенности микроциркуляторного гемостаза при сахарном диабете // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 6. – С. 67–70.
6. Acang N., Jalil F.D. Hypercoagulation in diabetes mellitus / / Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993; 24 Suppl 1: 263-266.
7. Aso Y., Wakabayashi S., Matsutomo R. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9):2211-6.
8. Assmann G., Cullen P., Heinrich J. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of PROCAM. *Isr J Med Sci*. 1996; 32(6): 364-70.
9. Belostocki K., Pricop L., Redecha P.B., Aydin A., Leff L., Harrison M.J., et al. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fc $\gamma$  receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58(2):384-388. DOI:http://dx.doi.org/10.1002/art.23200
10. Carr M.E. Diabetes mellitus a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001; 15:44-54.
11. Ceriallo A., Giugliano D., Quatraro. Blood glucose may condition VII level in diabetic and normal subjects. *Diabetologia*. 1988; 31(12):889-91.
12. Corrado E., Rizzo M., Muratori I. Association of elevated fibrinogen and CRP levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Arch Med Res*. 2006; 37(98): 1004-9.
13. Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation*. 2003 September 23, 2003; 108(12): 1527-1532. DOI:http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32
14. 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. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00485-2
15. Dentaly F., Romualdy E., Ageno W. The metabolic syndrom and risk of thrombosis. *Haematologica*. 2007; 92(3):297-9.
16. Erem C., Hacihasanoglu 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.
17. Festa A., D. Agostino R.B., Mykkanen L. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999; 19: 562-568.
18. Folsom A., Wu K., Rasmussen M. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 year. *Thrombosis*. 2000; 20:601.
19. Ganda O.P., Arkin C.H. Hyperfibrinogenaemia an important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care*. 1992; 15:1245-1250.
20. Gray R., Panahloo A., Mohamed-Ali V. Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1997 Apr; 130(1-2): 171-178.
21. Grant P.J. *J Intern Med*. 2007; 262(2):157-72.
22. Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M., Arikani M., Tellez A., DeLao T., et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Aug 26; 52 (9): 743-749. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.031
23. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. Mortality from coronary heart disease in subjects with type – 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl. J Med*. 1998; 339:229-234.
24. Heldgaard P.E., Sidelmann J.J., Hindsberger N. Relationship of glucose concentrations with PAI-1 and t-PA in subjects with normal glucose tolerance. *Diabet Med*. 2006; 23(8): 887-93.
25. Hunter R.W., Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(12):2123-2130. DOI:http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03637.x
26. Ishida M., Ishida T., Ono N., Matsuura H., Watanabe M., Kajiyama G., et al. Effects of Insulin on Calcium Metabolism and Platelet Aggregation. *Hypertension*. 1996 August 1, 1996; 28(2):209-212. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.28.2.209
27. Juhan-Vague I., Thompson S.G., Jespersen J. Involvement of hemostatic in the insulin resistance syndrom. *Arterioscler thromb*. 1993; 13:1865-1873.
28. Kannel W.B., D Agostino R.B., Wilson P.W. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J*. 1990; 120:672-676.
29. Keating F.K., Sobel B.E., Schneider D.J. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2003; 92 (11):1362-1365. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.033
30. Landin K., Stigendal L., Eriksson E. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated PAI-1. *Metabolism*. 1990; 39:1044-1048.
31. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. Impact of diabetes on Long – term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS. *Circulation*. 2000 Aug 29; 102(9):1014-9.
32. Mc Gill J., Schneider D., Arfken C. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes*, Vol 43, Issue 1 104-10.
33. Nakag-icindic E, Valjevac A, Lepara O. Metabolic syndrom and plazma fibrinogen in type 2 diabetic patients. *Med Arh*. 2007; 61(1):7-10.
34. Pandolfi A., Giaccari A., Cilli C. Acute hyperglycemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase PAI-1. *Acta Diabetol*. 2001; 38:71-6.
35. Potter van Loon B., Kluff C., Radder J., Blankenstein M., Meinders A. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin-resistance. *Metabolism*. 1993 Aug; 42(8):945-949.
36. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Apr; 32(4):528-530. DOI:http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1942.
37. Randriamboavonjy V., Pistrosch F., Bolck B., Schwinger R.H.G., Dixit M., Badenhop K., et al. Platelet Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and  $\mu$ -Calpain Activity Are Altered in Type 2 Diabetes Mellitus and Restored by Rosiglitazone. *Circulation*. 2008 January 1, 2008; 117(1):52-60. DOI:http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719807
38. Scherthaner G., Vukovich T., Knobl P. The effect of near – normoglycaemic control on plasma levels of coagulation factor

VII and anticoagulant protein C and S in diabetes patients. *Br J Haematol.* 1989; 73(3):356-9.

39. Sibbing D., von Beckerath O., Schomig A., Kastrati A., von Beckerath N. Impact of Body Mass Index on Platelet Aggregation After Administration of a High Loading Dose of 600 mg of Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of cardiology.* 2007; 100(2): 203-205. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.081>

40. Small M., Lowe G., MacCuish A., Forbes C. Thrombin and plasmin activity in diabetes mellitus and their association with glycaemic control. // *Q J Med.* 1987 Dec; 65 (248):1025-1031.

41. Stratmann B., Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease.* 2005 Feb;2(1):16-23. DOI:<http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2005.001>

42. Tschoepe D., Roesen P., Kaufmann L., Schauseil S., Kehrel B., Ostermann H., et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *European journal of clinical investigation.* 1990; 20(2Part1):166-170. DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb02264.x>

43. Trifiletti A., Lasco A., Scanardi R. Hemostasis and fibrinolysis factors in first-degree relatives of patients type 2 diabetes. *Pathophysiol haemost Thromb.* 2002; 32(3):127-30.

44. Umpaichitra V., Hussain M.M., Castells S. PAI-1 and t-PA in minority adolescents with type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Res.* 2006; 59(5):746-50.

45. Winocour P.D., Watala C., Perry D.W., Kinlough-Rathbone R.L. Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins. *Thromb Haemost.* 1992; 68:577-582.

## REFERENCES

1. Efimov E.V. Monitoring sistemy gemostaza u bol'nyh sindromom diabeticheskoy stopy na fone hirurgicaleskogo lechenija [Monitoring of the system of hemostasis in patients with diabetic foot syndrome on the background of surgical treatment] *Medicinskij sovet.* 2014, no4, C. 36-39 (In Russ.)

2. Kaukova A.N., Beljakova N.A., Miller D.A. Osobennosti sistemy gemostaza i arterial'nogo krovotoka u zhenshin, bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa [Features of the system of hemostasis and arterial blood flow in women with type 2 diabetes mellitus] *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk).* 2014, T. 125, no2, S. 31-35 (In Russ.)

3. Petrik G.G., Pavlishuk S.A. Pokazateli belkovogo i lipidnogo spektrov i gemostaza u bol'nyh saharnym diabetom 1 tipa s razlichnoj vyrazhennost'ju angiopatij [Indicators of protein and lipid spectra and hemostasis in patients with type 1 diabetes mellitus with different severity of angiopathy] *Saharnyj diabet.* 2010, no2, C. 77-80 (In Russ.)

4. Petrik G.G., Pavlishuk S.A. Pokazateli metabolizma i gemostaza u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa v zavisimosti ot vyrazhennosti angiopatij [Metabolic and hemostatic parameters in patients with type 2 diabetes depending on the severity of angiopathy] *Problemy jendokrinologii.* 2010, no 2, S. 15-19 (In Russ.)

5. Solun M.N., Kirichuk V.F., Diht N.I. Osobennosti mikrocirkuljatornogo gemostaza pri saharnom diabete [Features of microcirculatory hemostasis in diabetes mellitus] *Fundamental'nye issledovanija.* 2008, no 6, S. 67-70 (In Russ.)

6. Acang N., Jalil F.D. Hypercoagulation in diabetes mellitus // *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24 Suppl 1: 263-266.

7. Aso Y., Wakabayashi S., Matsutomo R. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28(9):2211-6.

8. Assmann G., Cullen P., Heinrich J. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of PROCAM. *Isr J Med Sci.* 1996; 32(6): 364-70.

9. Belostocki K., Pricop L., Redecha P.B., Aydin A., Leff L., Harrison M.J., et al. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fcγ receptor type II isoforms on neutrophils

in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 58(2):384-388. DOI:<http://dx.doi.org/10.1002/art.23200>

10. Carr M.E. Diabetes mellitus a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications.* 2001; 15:44-54.

11. Ceriello A., Giugliano D., Quattraro. Blood glucose may condition VII level in diabetic and normal subjects. *Diabetologia.* 1988; 31(12):889-91.

12. Corrado E., Rizzo M., Muratori I. Association of elevated fibrinogen and CRP levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Arch Med Res.* 2006; 37(98): 1004-9.

13. Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation.* 2003 September 23, 2003; 108(12): 1527-1532. DOI:<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32>

14. 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. DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00485-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00485-2)

15. Dentaly F., Romualdy E., Ageno W. The metabolic syndrom and risk of thrombosis. *Haematologica.* 2007; 92(3):297-9.

16. Erem C., Hacıhasanoglu 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.

17. Festa A., D. Agostino R.B., Mykkanen L. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1999; 19: 562-568.

18. Folsom A., Wu K., Rasmussen M. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 year. *Thrombosis.* 2000; 20:601.

19. Ganda O.P., Arkin C.H. Hyperfibrinogenemia an important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care.* 1992; 15:1245-1250.

20. Gray R., Panahloo A., Mohamed-Ali V. Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 1997 Apr; 130(1-2): 171-178.

21. Grant P.J. *J Intern Med.* 2007; 262(2):157-72.

22. Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M., Arikan M., Tellez A., DeLao T., et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008 Aug 26; 52 (9): 743-749. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.031>

23. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. Mortality from coronary heart disease in subjects with type – 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl. J Med.* 1998; 339:229-234.

24. Heldgaard P.E., Sidelmann J.J., Hindsberger N. Relationship of glucose concentrations with PAI-1 and t-PA in subjects with normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2006; 23(8): 887-93.

25. Hunter R.W., Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(12):2123-2130. DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03637.x>

26. Ishida M., Ishida T., Ono N., Matsuura H., Watanabe M., Kajiyama G., et al. Effects of Insulin on Calcium Metabolism and Platelet Aggregation. *Hypertension.* 1996 August 1, 1996; 28(2):209-212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.28.2.209>

27. Juhan-Vague I., Thompson S.G., Jespersen J. Involvement of hemostatic in the insulin resistance syndrom. *Arterioscler thromb.* 1993; 13:1865-1873.

28. Kannel W.B., D Agostino R.B., Wilson P.W. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J.* 1990; 120:672-676.

29. Keating F.K., Sobel B.E., Schneider D.J. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2003; 92 (11):1362-1365. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.033>
30. Landin K., Stigendal L., Eriksson E. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated PAI-1. *Metabolism*. 1990; 39:1044-1048.
31. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. Impact of diabetes on Long – term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS. *Circulation*. 2000 Aug 29; 102(9):1014-9.
32. Mc Gill J., Schneider D., Arfken C. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes*, Vol 43, Issue 1 104-10.
33. Nakag-Icindic E, Valjevac A, Lepara O. Metabolic syndrome and plasma fibrinogen in type 2 diabetic patients. *Med Arh*. 2007; 61(1):7-10.
34. Pandolfi A., Giaccari A., Cilli C. Acute hyperglycemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase PAI-1. *Acta Diabetol*. 2001; 38:71-6.
35. Potter van Loon B., Klufft C., Radder J., Blankenstein M., Meinders A. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin-resistance. *Metabolism*. 1993 Aug; 42(8):945-949.
36. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Apr; 32(4):528-530. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1942>
37. Randriamboavonjy V., Pistrosch F., Bolck B., Schwinger R.H.G., Dixit M., Badenhoop K., et al. Platelet Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and  $\mu$ -Calpain Activity Are Altered in Type 2 Diabetes Mellitus and Restored by Rosiglitazone. *Circulation*. 2008 January 1, 2008; 117(1):52-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719807>
38. Scherthaner G., Vukovich T., Knobl P. The effect of near – normoglycaemic control on plasma levels of coagulation factor VII and anticoagulant protein C and S in diabetes patients. *Br J Haematol*. 1989; 73(3):356-9.
39. Sibbing D., von Beckerath O., Schomig A., Kastrati A., von Beckerath N. Impact of Body Mass Index on Platelet Aggregation After Administration of a High Loading Dose of 600 mg of Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of cardiology*. 2007; 100(2): 203-205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.081>
40. Small M., Lowe G., MacCuish A., Forbes C. Thrombin and plasmin activity in diabetes mellitus and their association with glycaemic control. // *Q J Med*. 1987 Dec; 65 (248):1025-1031.
41. Stratmann B., Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2005 Feb;2(1):16-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2005.001>
42. Tschoepe D., Roesen P., Kaufmann L., Schauseil S., Kehrel B., Ostermann H., et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *European journal of clinical investigation*. 1990; 20(2Part1):166-170. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb02264.x>
43. Trifiletti A., Lasco A., Scanardi R. Hemostasis and fibrinolysis factors in first – degree relatives of patients type 2 diabetes. *Pathophysiol haemost Thromb*. 2002; 32(3):127-30.
44. Umpaichitra V., Hussain M.M., Castells S. PAI-1 and t-PA in minority adolescents with type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Res*. 2006; 59(5):746-50.
45. Winocour P.D., Watala C., Perry D.W., Kinlough-Rathbone R.L. Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins. *Thromb Haemost*. 1992; 68:577-582.

## Контактная информация

**Фролов Денис Владимирович** – д. м. н., доцент кафедры общей хирургии с урологией, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: [folden@icloud.com](mailto:folden@icloud.com)