

## ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

*В.В. Шкарин<sup>1</sup>, Ф.В. Самедов<sup>1</sup>, О.И. Анфиногенова<sup>2</sup>, С.И. Кубанов<sup>2</sup>,  
К.В. Нужная<sup>2</sup>, Д.А. Доменюк<sup>3</sup>, А.Н. Акинчиц<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Ставрополь;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь

**Аннотация.** Сахарный диабет, как один из основных факторов риска болезней органов кровообращения, значительно увеличивает вероятность формирования цереброваскулярной патологии, поэтому совершенствование диагностики гемореологических нарушений является приоритетным направлением медицины. По результатам исследования 68 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения на фоне сахарного диабета 2-го типа установлено, что при увеличении стажа заболевания, хронической гипергликемии и повышении уровня HbA1c, комплекс гемореологических расстройств усиливается. Развитие порочного круга в патогенезе эндокринопатии создает предпосылки для дальнейшего прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения, реологические свойства крови, гипергликемия.

## HEMORHEOLOGICAL FEATURES IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS

*V.V. Shkarin<sup>1</sup>, F.V. Samedov<sup>1</sup>, O.I. Anfinogenova<sup>2</sup>, S.I. Kubanov<sup>2</sup>,  
K.V. Nuzhnaya<sup>2</sup>, D.A. Domenyuk<sup>3</sup>, A.N. Akinchitz<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>FSBE HE "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd;

<sup>2</sup>FSAEI HE "North Caucasus Federal University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol;

<sup>3</sup>FSBE HE "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol

**Abstract.** Diabetes mellitus, as one of the main risk factors for diseases of the circulatory system, significantly increases the likelihood of the formation of cerebrovascular pathology, therefore, improving the diagnosis of hemorheological disorders is a priority area of medicine. According to the results of a study of 68 patients with acute cerebrovascular accidents against the background of type 2 diabetes mellitus, it was found that with an increase in the length of the disease, chronic hyperglycemia and an increase in the level of HbA1c, the complex of hemorheological disorders increases. The development of a vicious circle in the pathogenesis of endocrinopathy creates the prerequisites for the further progression of micro- and macrovascular complications.

**Keywords:** diabetes, acute violation of cerebral circulation, rheological properties of blood, hyperglycemia.

Медицинская и социальная значимость проблемы острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) обусловлена существенной долей в общей структуре заболеваемости, высокой смертностью, инвалидизацией, стойкой утратой трудоспособности, социально-психологической дезадаптацией пациентов, экономическими потерями государства на лечение и реабилитацию [7]. Согласно данным Росстата, в структуре общей смертности населения РФ доля пациентов, скончавшихся от ОНМК, составила 15,9 % (2,8 случаев на 1000 жителей), уступая только летальности от сердечно-сосудистой патологии [4].

Одним из ключевых факторов риска развития ОНМК является сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД2), при этом в условиях гипергликемии происходит гликозилирование белков, увеличение индекса атерогенности плазмы, активация коагуляционных и депрессия фибринолитических, противосвертывающих свойств крови, сокращение атромбогенного резерва, дисрегуляция гемостаза и гемореологии. Базовыми механизмами формирования цереброваскулярной патологии у больных с СД2 являются не только микроциркуляторные нарушения, но и атеросклероз мелких и крупных мозговых артерий. Важно отметить, что

апоптоз клеток, сосудистое хроническое воспаление, активация синтеза молекул межклеточной адгезии создают предпосылки для дальнейшего прогрессирования атеросклеротических поражений [3].

В патогенезе развития поздних диабетических осложнений, связанных с расстройствами микроциркуляции и поражением сосудистого русла органов и систем, авторы выделяют не только структурно-функциональные изменения в сосудистой стенке, но и гемокоагуляционные и реологические нарушения, при этом наиболее чувствительным является эритроцитарное и тромбоцитарное звено. Циркулирующие тромбоциты и эритроциты представлены в виде популяций, которые различаются множеством параметров (устойчивость клеток, возраст клеток), а переход физиологического состояния в патологическое сопровождается изменением структуры, свойств клеточных популяций и их взаимосвязей [5].

По данным литературы, у пациентов с длительным стажем эндокринопатии гемореологические нарушения проявляются повышением вязкости плазмы и цельной крови, увеличением агрегационной активности эритроцитов, не устойчивостью мембраны эритроцитов к разрушению, низкой способностью эритроцитов к деформации, а также избыточным формированием лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов [6].

Специалистами доказано, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), как параметра контроля углеводного обмена и маркера кардиоваскулярных нарушений, является независимым фактором риска развития ОНМК, а вероятность его развития у женщин выше, чем у мужчин [1].

Значительное число работ отечественных и зарубежных авторов посвящено вопросам ранней диагностики диабетических ангиопатий, разработке алгоритмов индивидуального доклинического прогнозирования, выбора оптимальной тактики лечения и профилактики васкулярных осложнений из-за токсического действия гипергликемии [2, 8]. Однако сведения об особенностях структуры популяций тромбоцитов и эритроцитов периферической крови, а также данные о корреляциях гематологических показателей и длительности эндокринопатии у больных с СД2 и ОНМК представляют научный интерес и не являются полными и систематизированными.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности тромбоцитарного и эритроцитарного звена периферической крови у больных с цереброваскулярной патологией на фоне сахарного диабета 2-го типа.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были 68 больных – 37 женщин, 31 мужчина; средний возраст  $(61,4 \pm$

$13,3)$  год – с ОНМК (ишемический инсульт 75 %, транзиторная ишемическая атака 25 %) и СД2. Верификация диагноза ОНМК проведена по результатам магнитно-резонансной томографии и клинической картины. Обследуемые разделены на три группы: I группа – стаж СД2  $\leq 1$  мес.; II группа – стаж СД2 около 1 года; III группа – стаж СД2  $\geq 2$  лет. Пациенты поступили в неврологическое отделение ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1» в первые сутки от момента развития острой неврологической симптоматики. Забор крови из локтевой вены проводили в момент поступления пациента до проведения тромболитической терапии. Преаналитический этап лабораторных исследований проводили в соответствии с Приказом МЗ РФ от 26.03.2003 № 220 «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов». Исследование гематологических показателей проводилось с использованием автоматического гематологического анализатора «SiemensAdvia 2120i». У всех пациентов в день поступления проводилась оценка реактивных изменений в мазке крови, окрашенной по Романовскому – Гимзе. Изучение морфометрических параметров клеток периферической крови проводили на аппаратно-программном комплексе Мекос-Ц3 (световая микроскопия,  $\times 1000$ ) («МЕКОС»). Определение процентного содержания HbA1c проводилось с использованием анализатора гликозилированного гемоглобина Quo-Lab («EKF-diagnostic»). Установление базовых показателей гемостаза осуществлялось на автоматическом коагулометре «Systemx» CS-2100i.

Полученные данные обработаны методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2019 с определением значимости различий при достигнутом уровне  $p \leq 0,05$ , при условии, что наблюдаемый критерий Фишера ( $F_{\text{набл.}}$ ) больше критического критерия Фишера ( $F_{\text{крит.}}$ ). Анализ взаимосвязи показателей пойкилоцитоза и гликированного гемоглобина проведен с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) и Спирмена ( $r_s$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматриваемые показатели эритроцитарного и тромбоцитарного звена периферической крови представлены в табл. 1–3.

Сравнительный анализ гематологических показателей системы эритрона (табл. 1) свидетельствует не только о существенном повышении RDW (индекс распределения эритроцитов) и НСТ (гематокритное число), но и возрастающем анизо- и пойкилоцитозе, а также изменении соотношения плазмы и эритроцитарной массы в сторону прироста последней при

увеличении стажа эндокринопатии. Установленная тенденция указывает на ускорение процесса старения клеток в условиях гипоксии и увеличение вязкости периферической крови. Остальные гематологические параметры не выявили достоверных изменений в эритроцитарных индексах.

Анализ препаратов периферической крови с помощью АПК «МЕКОС-Ц3» демонстрирует статистически достоверное ( $P \leq 0,001$ ,  $F_{\text{набл.}} > F_{\text{крит.}}$ ) повышение коэффициента анизоцитоза (нормоциты 54 %; микроциты 44 %; макроциты 2 %) и пойкилоцитоза (эхиноциты 46 %; акантоциты 28 %; эллиптоциты 3 %; дискоциты 15 %; обратимо измененные формы 8 %).

Полученные данные формулы эритроцитов подтверждаются достоверным повышением диаметра, площади эритроцитов, значительным увеличением фактора формы, что свидетельствует о прогрессирующих дегенеративных изменениях мембраны эритроцитов в результате длительных метаболических нарушений (увеличения концентрации HbA<sub>1c</sub>, воздействия системы перекисного окисления липидов). Кроме того, выявлено увеличение количества агрегированных форм эритроцитов и эритроцитарно-тромбоцитарных конгломератов, что говорит об усилении их адгезивных и агрегационных свойств вследствие деформации и увеличении вязкости крови.

Таблица 1

Данные гематологического исследования эритроцитарного звена периферической крови на АГА и на АПК «МЕКОС-Ц3»

Показатели	I группа, n = 19	II группа, n = 21	III группа, n = 28	P при $F_{\text{набл.}} > F_{\text{крит.}}$
<i>Гематологический анализатор</i>				
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,73 ± 0,12	4,57 ± 0,20	4,73 ± 0,16	≥0,5
MCV, фл	89,8 ± 0,7	89,2 ± 1,4	91,9 ± 1,9	≥0,5
RDW, %	13,5 ± 0,3	14,9 ± 0,4	15,9 ± 0,3	≤0,001
HCT, %	38,2 ± 0,9	40,3 ± 0,9	42,6 ± 1,0	≥0,001
HGB, г/л	145 ± 7	145 ± 4	151 ± 5	≥0,5
MCH, пг	31,0 ± 0,7	32,0 ± 0,7	31,9 ± 0,7	≥0,5
MCHC, г/л	350 ± 7	344 ± 2	344 ± 1	≥0,5
<i>АПК «МЕКОС-Ц3»</i>				
Коэффициент овалоцитоза	0,84 ± 0,02	0,83 ± 0,01	0,84 ± 0,01	≥0,5
Коэффициент пойкилоцитоза, %	9 ± 1	16 ± 1	44 ± 3	≤0,001
Коэффициент анизоцитоза, %	7 ± 0,4	7,5 ± 0,4	10 ± 0,4	≤0,001
Площадь эритроцитов, мкм <sup>2</sup>	143,6 ± 0,3	146,4 ± 0,2	150,5 ± 0,2	≥0,05
Средний диаметр эритроцита, мкм	7,5 ± 0,2	7,3 ± 0,2	6,5 ± 0,1	≤0,05
Фактор формы эритроцита	33,6 ± 1,2	40,9 ± 1,0	43,4 ± 1,0	≤0,001

Сравнительная оценка тромбоцитарных индексов позволяет выявить статистически достоверное повышение PCT (тромбокрит), PDW, MPV (средний объем тромбоцитов), что свидетельствует о нарастающем тромбоцитозе, увеличении степени анизоцитоза тромбоцитов, росте числа их юных и гигантских форм. Это свидетельствует об усилении активации системы гемостаза на фоне увеличения стажа эндокринопатии, осложненной ОНМК.

Изучение мазков периферической крови также показало высокий анизоцитоз тромбоцитов (макротромбоциты 25 %, нормальные тромбоциты 75 %) с появлением их гигантских форм в стадии декомпенсации у пациентов с разным стажем эндокринопатии на фоне ОНМК. Появление большого числа макротромбоцитов у пациентов с ангиопатиями при СД 1-го типа уже с 1 месяца развития заболевания свидетельствует о высокой нагрузке на мегакариоцитарный росток красного костного мозга, вследствие чего незрелые гипогранулированные тромбоциты отделяются от

мегакариоцита. Ответная реакция организма заключается в компенсации гипогрануляции тромбоцитов их размерами, приводя к появлению макротромбоцитов.

Статистически значимое снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и повышение уровня фибриногена при гиперфибриногенемии в сравниваемых группах указывает на гиперпродукцию фибриногена, а также ускоренное его превращение в фибрин, подтверждая усиление активации α-гранул тромбоцитов, ведущее к нарушениям параметров коагуляционного гемостаза (табл. 2). Анализ индуцированной агрегации тромбоцитов с различными индукторами не выявил достоверных изменений в степени агрегации тромбоцитов, однако наблюдалось значительное увеличение размеров тромбоцитарных агрегатов с каждым из индукторов (АДФ, коллаген и ристоцетин) (табл. 2). Увеличение размеров агрегатов с АДФ 1 мкмоль/л и с коллагеном указывает на повышенную готовность систем активации тромбоцитов, в результате чего при стимуляции

агрегации тромбоцитов с АДФ происходит усиление абсорбции между агрегирующими элементами, а при стимуляции коллагеном – повышение реактивности тромбоцитов и сокращения стадии их агрегационной задержки. Увеличение агрегатов тромбоцитов при индукции с ристоцетином может быть связано с повышенным высвобождением фактора Виллибранда

из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов, что приводит к усиленной агглютинации тромбоцитов.

С целью определения корреляционных связей между повышением уровня HbA1c и пойкило-, анизоцитозом эритроцитов проведен анализ взаимосвязи с помощью коэффициента Пирсона (rP) и Спирмена (rS) (табл. 3).

Таблица 2

Показатели системы гемостаза и агрегации тромбоцитов

Показатели	I группа, n = 19	II группа, n = 21	III группа, n = 28	P при F <sub>набл.</sub> > F <sub>крит.</sub>
<i>Показатели системы гемостаза</i>				
АЧТВ, с	36,3 ± 1,2	35,8 ± 0,5	34,2 ± 0,3	≥0,001
МНО	1,28 ± 0,14	1,17 ± 0,09	1,15 ± 0,08	≤0,5
ПТИ, %	97 ± 1	98 ± 1	99 ± 1	≤0,05
ПТВ, с	12,9 ± 0,5	12,9 ± 0,3	13,0 ± 0,3	≥0,5
Фибриноген, г/л	4,2 ± 0,2	4,52 ± 0,18	5,77 ± 0,16	≤0,001
<i>Агрегация</i>				
АДФ 1 ммоль/л, %	78 ± 2	82 ± 1	80 ± 5	≤0,5
мкм	8 ± 0,01	8,4 ± 0,4	11,9 ± 0,9	≤0,001
Коллаген, %	87 ± 2	78 ± 4	83 ± 4	≤0,5
мкм	8,1 ± 0,4	8,9 ± 0,4	11,1 ± 0,6	≤0,001
Ристоцетин, %	89 ± 3	93 ± 2	98 ± 3	≤0,1
мкм	7,6 ± 0,2	8,4 ± 0,2	9,5 ± 0,5	≥0,001

Таблица 3

Корреляционные коэффициенты показателей пойкило-, анизоцитоза и гликированного гемоглобина

Период	Зависимости концентрации HbA1c от	
	пойкилоцитоза	анизоцитоза
<i>Коэффициент Пирсона</i>		
СД2 ≤1 мес.	<0,1	<0,1
СД2 около 1 года	>0,6	>0,7
СД2 ≥2 лет	>0,9	>0,7
<i>Коэффициент Спирмена</i>		
СД2 ≤1 мес.	<0,1	<0,1
СД2 около 1 года	>0,5	>0,7
СД2 ≥2 лет	>0,9	>0,7

Согласно шкале Чеддока, между коэффициентом пойкилоцитоза эритроцитов и уровнем HbA1c у пациентов III группы выявлена «сильная» корреляция, в то время как у пациентов II группы – «заметная» корреляция (табл. 3). Высокая («сильная») корреляция также наблюдается у пациентов II и III группы между коэффициентом анизоцитоза и уровнем HbA1c. Полученные результаты указывают, что у пациентов со стажем СД2 более 1 года в стадии декомпенсации отмечается усиление процесса старения функционального пула эритроцитов при увеличении уровня HbA1c, которое приводит к повышенной агрегации эритроцитов, увеличению вязкости крови и развитию микро- и макроангиопатий. Важно отметить,

что для больных с ОНМК и стажем СД2 более года при уровне HbA1c до 8 % характерен более выраженный анизоцитоз эритроцитов, в то время как у пациентов с содержанием HbA1c более 10 % пойкилоцитоз преобладает над анизоцитозом. По нашему мнению, данное состояние обусловлено запуском компенсаторных механизмов, направленных на устранение гипоксии и поддержание гомеостаза.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, у пациентов со стажем СД2 более года и ОНМК изменения реологических свойств периферической крови (усиление агрегации эритроцитов; увеличение трансформации эритроцитов в необратимые

и обратимые формы; повышение вязкости плазмы и цельной крови; избыток лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов; повышение адгезивности эритроцитов к эндотелиальным клеткам сосудистых стенок), в результате накопления продуктов метаболизма углеводов, составляют основу патогенетических механизмов развития поздних диабетических ангиопатий. Объективная оценка содержания HbA<sub>1c</sub>, как ключевого диагностического критерия течения ОНМК у больных с нарушениями углеводного обмена, обеспечит своевременную диагностику эндокринопатии для назначения адекватной индивидуализированной патогенетической коррекции реологических расстройств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волченкова Т.В., Колчу И.Г., Исакова Е.В., Котов С.В. Углеводный обмен у больных с церебральным инсультом // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – №4. – С. 35–37.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и соавт. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии, по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 144–159.
3. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2-го типа // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 4–8.
4. Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3. – С. 17–20.
5. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes – 2018 // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41. – P. 86–104.
6. Hu X., De Silva T.M., Chen J., Faraci F.M. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in is-chemic stroke // Circ Res. – 2017. – Vol. 120, no. 3. – P. 449–471.
7. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: A report from the American Heart Association // Circulation. – 2015. – Vol. 131, no. 4. – P. 29–322.

8. Phipps M.S., Jastreboff A.M., Furie K., Kernan W.N. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes // Curr Diab Rep. – 2012. – Vol. 12 (3). – P. 314–323.

#### REFERENCES

1. Volchenkova T.V., Kolchu I.G., IsakovaYe.V., Kotov S.V. Uglevodnyyobmen u bol'nykh s tserebral'nyminsul'tom [Carbohydrate metabolism in patients with cerebral stroke]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2010, no. 4, pp. 35–37. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Sakharnyy diabet v Rossiyskoy Federatsii: rasprostranennost', zabolevayemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura sakha-rosnizhayushchey terapii, po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta, status 2017 g. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of sugar-reducing therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017]. *Sakharnyy diabet* [Diabetes], 2018, vol. 21, no. 3, pp. 144–159. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Tanashyan M.M., Antonova K.V., Lagoda O.V. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya i sakharnyy diabet 2 tipa [Acute cerebrovascular accidents and type 2 diabetes mellitus]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* [Annals of Clinical and Experimental Neurology], 2014, vol. 8, no. 3, pp. 4–8. (In Russ.; abstr. in Engl.).
4. Yarosh A.S., Pirogova L.A., Filina N.A. Sovremennoye sostoyaniye problem ostrykh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya [Modern state of the problem of acute disorders of cerebral circulation]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University], 2014, no. 3, pp. 14–20. (In Russ.; abstr. in Engl.).
5. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*, 2018, vol. 41, pp. 86–104.
6. Hu X., De Silva T.M., Chen J., Faraci F.M. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in is-chemic stroke. *Circ Res*, 2017, vol. 120, no. 3, pp. 449–471.
7. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 4, pp. 29–322.
8. Phipps M.S., Jastreboff A.M., Furie K., Kernan W.N. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. *Curr Diab Rep*, 2012, Jun, vol. 12(3), pp. 314–323.

#### Контактная информация

**Дмитриенко Сергей Владимирович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии ИНМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru