

**Состояние свертывающей и антисвертывающей системы
крови больных гангреной нижних конечностей, вызванный
сахарным диабетом осложненным сепсисом
Мамажанов Б.О., Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К.**

В современной медицине одной из наиболее сложных и актуальных является проблема сахарного диабета, ввиду значительного распространения его, а также повышенной смертности от этого заболевания.

В настоящее время детально разработаны вопросы клиники сахарного диабета, создана новая классификация и хорошо изучены обменные процессы, большое внимание уделено лечению больных, создано много противодиабетических пероральных препаратов, различных видов инсулина, делаются и небезуспешные попытки хирургического лечения.

Благодаря современной рациональной терапии больных сахарным диабетом наметилась тенденция к снижению частоты диабетической комы, но стала возрастать частота и летальность от сердечно – сосудистых (диабетические микро – и макроангиопатии) и других осложнений сахарного диабета.(5) Часто наблюдается сочетание сахарного диабета с ишемической болезнью сердца, протекающей нередко атипично и своевременно не диагностируемой, в то же время утяжеляющей течение его и приводящей к смертному исходу. Если к настоящему времени подробно исследована взаимосвязь атеросклероза и специфических диабетических поражений сосудов, то мало изучен вопрос о состоянии остальных внутренних органов (легкие, печень, желудок, почки, кишечник), которые на фоне глубоких и сложных нарушений обмена при сахарном диабете вовлекаются в общий патологический процесс. (8)

В организме активаторная и ингибиторная функции фибринолитической системы находятся в динамическом равновесии. В постоянном взаимодействии компонентов, обеспечивающих активную фазу фибринолиза, с ингибиторами этого процесса играет важную роль. Это один из принципов организации системы – принцип саморегуляции (1).

При патологических условиях взаимодействие между факторами, ведущими к свертыванию крови, и фибринолизом нарушается. При этом могут возникать угроза тромбообразования, тромбоэмболические осложнения. При сахарном диабете часто отмечаются тромботические и тромбоэмболические осложнения.

Многоплановое обследование больных сахарным диабетом дало возможность подойти к решению вопросов об особенностях нарушений функционального состояния внутренних органов и предложить патогенетически направленную терапию.

Цель настоящего исследования: изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови при сахарном диабете.

На основании изучения системы гемостаза у больных сахарным диабетом большинство исследователей пришли к выводу о наличии у них гиперкоагуляционного состояния крови (7). Исследованию свертывающей системы и фибринолиза при сахарном диабете следует уделять должное внимание не только с точки зрения своевременной диагностики и профилактики их нарушений, но и с позиций возможного участия гемореологических расстройств в процессах становления и прогрессирования диабетических ангиопатий.

Между тем результаты исследований состояния гемостаза при сахарном диабете противоречивы. Активность фибринолиза при этом заболевании изучена недостаточно. Практическую важность и целесообразность при сахарном диабете приобретает комплексность изучения свертывания крови и фибринолиза, что позволит определить пути рациональной противотромботической терапии больных диабетом, направленной на предупреждение и лечение внутрисосудистого тромбообразования.

При сахарном диабете в крови постоянно существует состояние гиперкоагуляции, достоверная склонность к гиперагрегационной активности форменных элементов (тромбоциты, эритроциты) в кровотоке (2).

Следует подчеркнуть, что классическая коагулология не смогла дать клинике надежных критериев тромбогенной опасности, особенно на ранних доклинических этапах ее возникновения. Это объясняется нечеткостью, непостоянством, а также недостаточной надежностью изменений общих коагуляционных показателей (Еремин Г.Ф. и др., 1988). По мнению З.С. Баркагана и соавт (1981), диагностика тромбозов, выбор адекватной противотромботической терапии должны базироваться не на исследованиях рутинной коагулологии, а на оценке состояния критических факторов тромбогенности: растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), антитромбина - III (АТ - III), антиплазмина, продуктов деградации фибрина / фибриногена.

Материал и методы исследования.

У 109 больных сахарным диабетом в возрасте 17 – 78 лет (преимущественно старше 35 лет) с различной степенью тяжести и длительностью заболевания нами проведено исследование состояния свертывания крови и активности фибринолиза, агрегационной функции тромбоцитов, эритроцитов. Результаты проведенные в таблице свидетельствуют о том, что при сахарном диабете достоверно имеется гиперфибриногенемия на что и указывали другие исследователи (6). На основании определения уровня РКМФ в плазме судили об интенсивности образования в крови тромбина, определяющего фибринообразование и способного оказывать влияние на агрегацию тромбоцитов. У больных сахарным диабетом имелось достоверное нарастание концентрации РКМФ, особенно выраженное при декомпенсации обменных процессов, при наличии клинических признаков диабетических ангиопатий, а также у больных старше 40 лет. Последнее обстоятельство, на наш взгляд, связано и с наличием в этой группе больных клинических признаков атеросклероза, который, как известно, протекает с повышенной активностью свертывания крови. Нарастание количества РКМФ в крови позволяет уже на субклинических стадиях судить об активности тромбина в кровеносном русле и латентном внутрисосудистом тромбообразовании. Эти

комплексы, ускоряющие превращение фибриногена в фибрин, усугубляют состояние гиперкоагуляции и способствуют распространению тромботических отложений в кровеносном русле (Коваленко А.Н., 1983).

Об активности прокоагулянтных компонентов гемостаза у больных сахарным диабетом свидетельствует повышение содержания плазменных факторов свертывания крови V и X, выявленное и Л. И. Князевой (1983). Известно, что фактор V (проакцелерин), используемый для образования тромбопластина, принимает участие в цепи реакций, способствующих образованию тромбина. Уровень его у больных сахарным диабетом оказался достоверно повышенным по сравнению с таковым у здоровых лиц и больных сахарным диабетом оказался достоверно повышенным по сравнению с таковым у здоровых лиц и больных атеросклерозом без признаков сахарного диабета. Его содержание коррелировало с тяжестью заболевания, состоянием компенсации обменных процессов, наличием сосудистых изменений. Значительно было повышено и содержание в сыворотке крови фактора X (тромботропина) – ключевого фактора свертывания крови, нарастающего с тяжестью диабета и его декомпенсацией. Статистически достоверных изменений фактора II обнаружено не было (табл. 1). Его уровень не зависел от клинических проявлений заболевания. Следует полагать, что это, возможно, связано с тем, что в крови человека физиологическая концентрация протромбина (фактор II) превышает почти в три раза уровень протромбина, необходимый для нормального свертывания крови (Кудряшев Б.А.).

Практическое значение приобретает исследование АТ – III у больных сахарным диабетом, активность которого составляет около 80% от всей антикоагулянтной активности плазмы (Баркаган З.С. и др., 1982). Это физиологический ингибитор гемокоагуляции универсального спектра действия. Уменьшение его активности менее 85% приводит к появлению состояния гиперкоагуляции, а менее 40 – 60% - к внутрисосудистому тромбообразованию (Митреев Ю.Г., Спесивцева В.Г., Князева Л.И. 1983 г.) у больных сахарным диабетом обнаружили значительное снижение его уровня, что прямо

коррелировало с клиническими проявлениями заболевания. Особенно низкая концентрация АТ – III (63,2%, см. табл.) отмечено при диабетических микроангиопатиях, что свидетельствует о выраженной активности свертывающей системы крови с тенденцией к внутрисосудистому тромбообразованию.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при сахарном диабете имеет место патологическая внутрисосудистая микрогемокоагуляция, протекающая с активацией прокоагулянтного, тромбоцитарного и эритроцитарного звеньев гемостаза.

Л.И. Князева (1982) проводила у больных сахарным диабетом исследование биоэлектрических свойств эритроцитов – электрокинетического потенциала и электрофоретической подвижности их в кровотоке, что определяет их физиологическую устойчивость в кровеносном русле. Она обнаружила значительное снижение дзетта – потенциала и электрофоретической подвижности эритроцитов, что четко коррелировало с нарастанием тяжести заболевания, компенсация обменных процессов и выраженностью сосудистых изменений. Эти изменения указывали на суспензионную стабильности крови, склонность эритроцитов к агрегатобразованию в кровотоке, что явилось выражением тромбогенного потенциала крови у этих больных. Причем даже компенсация углеводного обмена при сахарном диабете с помощью противодиабетических гипогликемизирующих препаратов не обеспечивала нормального функционирования системы гемостаза в прокоагулянтном и особенно в тромбоцитарном и эритроцитарном звеньях гемостаза.

Гемокоагуляционный гемостаз – это относительное динамическое равновесие между прокоагулянтами, фибринолитическими агентами плазмы, форменными элементами крови и сосудистой стенкой. Поэтому для полноты характеристики изменений гемостаза у больных сахарным диабетом Князева Л.И. (1983) определяла активность фибринолиза по объективным его критериям лабораторного исследования – продуктам дегидратации фибрина и быстродействующего плазмина (ПДФ и АП). Полученные данные

свидетельствуют о стабильности содержания антиплазмина в плазме больных сахарным диабетом, которые не зависело от тяжести течения заболевания, степени компенсации обменных процессов, наличия сосудистых изменений

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что у больных сахарным диабетом имеет место патологически усиленное хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови. Оно при сахарном диабете протекает с активацией прокоагулянтного (достоверное повышение РКМФ в плазме крови, значительное потребление АТ –III, гиперфибриногенемия), тромбоцитарного и эритроцитарного звеньев гемостаза (высокая гиперагрегационная активность тромбоцитов, эритроцитов), с синдромом высокой вязкости крови, вторичной активацией фибринолиза (по данным фибринолитической активности крови и уровню ПДФ, АП).

Следует отметить, что традиционная противодиабетическая терапия (инсулин, пероральные противодиабетические средства), как показали наши исследования и работы других авторов (3), не устраняют угрозу тромбообразования при сахарном диабете. Компенсация заболевания лишь снижает несколько интенсивность хронического внутрисосудистого микросвертывания крови, причем речь идет в основном о прокоагулянтном, а не клеточном звене гемостаза (3, 4). Это свидетельствует о необходимости включения в комплексную терапию больных сахарным диабетом средств противотромботического действия.

В комплексную терапию больных сахарным диабетом мы включали следующие препараты: диамикрон (гликлазид имеющий гипогликемизирующее и реологической направленности действие), микристин, ацетилсалициловую кислоту, гепарин или фраксипарин. Диамикрон назначали в дозе, определяемой уровнем сахара крови и мочи (в среднем – 40 – 240 мг); микристин – из расчета 20 – 30 мг на 1 кг массы тела (в среднем 0,5 – 2 таблетки), ацетилсалициловую кислоту – 0,25 – 0,75 г в зависимости от выраженности гемореологических нарушений. Курс лечения – до 15 дней. Его можно повторять с учетом состояния гемостаза и фибринолиза. Гепарин назначали подкожно (вокруг

пупка) по 5 тыс. ЕД (малые дозы) 4 раза в день (через 6 ч.) в течении 10 – 12 дней с постепенной отменой препарата, доза снижалась на 2,5 тыс. ЕД в 2-3 дня. Повторение курса решалось индивидуально. Гепарин в малых дозах хорошо переносится больными, осложнений мы не наблюдали. Результаты лечения противотромботическими препаратами приведены в табл. 2.

Таблица 2.

Влияние различных видов терапии на показатели свертывающей системы крови и фибринолиза у больных сахарным диабетом.

Показатели	до лечения	Традиционная противодиабети- ческая терапия	Гепаринотерапия		
			$M \pm m$	P_1	P_2
Число больных	45	25	20		
	55	40	15		
РКМФ, ед. экст	$0,0997 \pm 0,047$	$0,743 \pm 0,041$	$0,640 \pm 0,016$	$>0,05$	$>0,05$
Факторы свертывания крови, %	$0,879 \pm 0,014$	$0,710 \pm 0,046$	$0,580 \pm 0,014$	$>0,05$	$>0,05$
II	$165,26 \pm 6,28$	$159,86 \pm 5,98$	$84,71 \pm 5,65$	$<0,01$	$<0,01$
	$160,86 \pm 5,35$	$148,0 \pm 6,28$	$81,33 \pm 4,34$	$<0,01$	$<0,01$
V	$185,65 \pm 5,87$	$167,66 \pm 7,18$	$102,0 \pm 5,65$	$<0,01$	$<0,01$
	$169,66 \pm 6,25$	$149,44 \pm 6,40$	$86,33 \pm 4,56$	$<0,01$	$<0,01$
X	$313,9 \pm 20,22$	$307,3 \pm 20,71$	$148,5 \pm 9,73$	$<0,01$	$<0,01$
	$362,1 \pm 21,40$	$346,36 \pm 22,04$	$168,4 \pm 12,3$	$<0,01$	$<0,01$
АТ-III, %	$72,77 \pm 3,15$	$80,67 \pm 3,89$	$110,5 \pm 3,40$	$<0,01$	$<0,01$
	$68,18 \pm 3,08$	$78,74 \pm 2,90$	$101,0 \pm 7,63$	$<0,01$	$<0,01$
Общий фибринолитический анализ крови.	$183 \pm 4,52$	$198 \pm 3,97$	$210 \pm 4,25$	$>0,5$	$<0,01$
	$172 \pm 4,52$	$184 \pm 3,82$	$198 \pm 3,74$	$>0,5$	$<0,01$
АП, %	$110,16 \pm 4,79$	$102,30 \pm 3,29$	$98,29 \pm 3,51$	$>0,5$	$>0,5$
	$105,23 \pm 4,15$	$105,59 \pm 4,77$	$99,50 \pm 3,19$	$>0,5$	$>0,5$
ПДФ, мкг/мл	$9,86 \pm 0,96$	$7,50 \pm 1,04$	$5,30 \pm 0,70$	$<0,01$	$>0,5$
	$16,66 \pm 1,56$	$11,11 \pm 1,56$	$5,83 \pm 0,98$	$<0,01$	$<0,01$

Примечание. В числителе приведены данные больных со среднетяжелой формой диабета, в знаменателе – с тяжелой. P_1 – достоверность относительно показателей до лечения, P_2 – относительно показателей традиционной противодиабетической терапии.

Результаты противотромботической терапии (антиагреганты, гепарин или их сочетание) свидетельствуют о нормализующем влиянии этих препаратов на

свертывание крови, фибринолиз, гемореологические характеристики. При включении в комплексную терапию при сахарном диабете антиагрегантов отмечался положительный реологический эффект у всех больных. Достоверно улучшались показатели вязкости крови и плазмы, агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Действие ацетилсалициловой кислоты, микристина, диамикрона на гемореологию было однонаправленным по конечному эффекту. При применении каждого из этих препаратов уменьшались повышенные показатели вязкости крови у больных сахарным диабетом более чем в 2 раза при низких напряжениях сдвига и более чем в 1,5 раза при высоких. Мы не выявили существенных различий в действии микристина и ацетилсалициловой кислоты на Гемореологические показатели, не наблюдали осложнений.

При лечении малыми дозами гепарина отмечено нормализующее его влияние на показатели преимущественно плазменно – коагуляционного звена гемостаза. Обнаружена нормализация уровня АТ – III, то есть восстанавливался антикоагуляционный потенциал крови, достоверно снижалось содержание РКМФ в плазме крови, нормализовались показатели факторов V и X, обладающие значительной тромбогенностью. Наблюдалось также снижение концентрации ПДФ до нормальных величин. Все это свидетельствует о стабилизации свертывания крови и фибринолиза у больных сахарным диабетом. Под действием гепарина улучшалась агрегационная функция тромбоцитов и эритроцитов, повышался электрокинетический потенциал крови.

Таким образом, достоверная тенденция к уменьшению выраженности хронического внутрисосудистого микросвертывания крови у больных сахарным диабетом на фоне применения противотромботической терапии, отсутствие побочных эффектов при умелом использовании препаратов с антиагрегантным и антикоагулянтным эффектом действия, позволяют их рекомендовать включать в комплексное лечение больных сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Абылаев Ж., нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом. – Автореф. дис. канд. М., 1980.
2. Бобырева Л.Е. // Проблема эндокринологии. – 1996. - №6. – С. – 14 – 20.
3. Галкина Л.К. Состояние хронического внутрисосудистого свертывания крови у больных сахарным диабетом. – Автореф. дис. канд., М., 1982
4. Голубятникова Г.А., Королева Т.В. Гемореологические показатели у больных сахарным диабетом. – Вопросы эндокринологии . М: Медицина 1982, с.56 - 61
5. Каримов. Ш. И., Бабаджанов. Б.Д., Исламов. М.С., Жанабаев. Б.Б., Бабабеков. А. Р. Отдаленные результаты лечения диабетической ангиопатии и критической ишемии нижних конечностей \ \ Патология 2001. №1. с 60 – 63.
6. Королева Т.В. Состояние вязкости крови и ее медикаментозная коррекция у больных сахарным диабетом. – Автореф. дис. канд. М., 1983.
7. Специвцева В.Г., Голубятникова Г.А., Мамаева Г.Г., и др. Сосудистые изменения микроциркуляции у больных сахарным диабетом. – В кн.: Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом и пути их коррекции. Ташкент : Медицина 1982, с 53-58.
8. Ennis D. M. // Endocrinologist. – 1996. vol. 6, №2. – P. 95 – 101.

Таблица 1.

Показатели свертывающей системы крови у больных сахарным диабетом в зависимости от наличия диабетических ангиопатий

Группы обследованных	Число обследо- Ванных	Статисти- ческий по- казатель	Фибриноген г/л	РКМФ ед. экст.	Факторы свертывания крови %			АТ III, %
					II	V	X	
Контрольная группа	20	M ± m	3,7±0,059	0,019±0,05	140,00±8,65	111,30±6,34	138,0±3,72	112,10±4,81
Больные сахарным диабетом. Без признаков диабетической ангиопатий.	42	M ± m	4,0±0,021	0,797±0,020	162,50±5,26	164,84±6,25	310,6±21,38	74,36±2,14
		P ₁	>0,5	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
		P ₁₋₄	>0,5	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01
С признаками макроангиопатий.	19	M ± m	4,28±0,037	0,940±0,05	174,15±7,30	173,00	362,1±20,22	70,80±3,11
		P ₂	>0,5	<0,001	<0,01	±6,28	<0,001	<0,01
		P ₂₋₄	>0,5	<0,01	<0,01	<0,01	---	<0,01
		P ₂₋₁	>0,5	<0,01	>0,5	<0,01	>0,5	>0,5
С признаками микроангиопатий.	46	M ± m	4,98±0,027	0,810±0,042	158,00±9,28	>0,5	313,9±21,40	63,20±2,17
		P ₃	<0,01	<0,001	>0,5	168,75±8,38	<0,01	<0,01
		P ₃₋₄	<0,01	<0,01	>0,5	<0,01		<0,01
		P ₃₋₁	<0,01	<0,01	>0,5	<0,01	>0,5	<0,01
Больные атеросклерозом без признаков сахарного диабета	20	P ₃₋₂		<0,01	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
		M ± m	4,1±0,049	0,715±0,081	143,50±8,65	>0,5	---	92,90±7,69
		P ₄	>0,5	<0,01	>0,5	122,00±7,60	---	>0,5
						>0,5		

