

МОНИТОРИНГ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА ФОНЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

В отечественной и иностранной литературе вопросам нарушения гемостаза при синдроме диабетической стопы уделяется много внимания [1–3]. В то же время некоторые аспекты этой проблемы до сих пор остаются невыясненными [4, 5]. Все это обуславливает актуальность исследования гемостаза у больных с синдромом диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, система гемостаза

Цель исследования: изучить состояние коагуляционно- и фибринолитического звена системы гемостаза у больных с разными формами синдрома диабетической стопы.

Материал исследования: было изучено состояние показателей коагуляционного звена системы гемостаза у 235 больных синдромом диабетической стопы (СДС), при этом у 185 пациентов отмечались гнойно-некротические осложнения СДС, 50 больных были с неосложненными формами СДС. В группу сравнения ($n = 40$) вошли больные с эритематозной рожей.

Методы исследований. В соответствии с поставленными в работе задачами проводилось исследование прокоагулянтного, антикоагулянтного звеньев системы гемостаза и компонентов системы фибринолиза. Исследования осуществляли на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 (Беларусь).

Исследование прокоагулянтного звена системы гемостаза проводилось с помощью следующих методов:

Определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) проводилось по методу Proctor. **Определение протромбинового индекса (ПТИ)** проводилось по А. Quick с использованием реагентов фирмы «Ренам» (Россия).

Фибриноген крови определялся по методу Клауса с использованием реактивов фирмы «Ренам» (Россия).

Исследование антикоагулянтного звена системы гемостаза проводилось с помощью следующих методов:

1. Определение активности антитромбина III в плазме проводилось экспресс-методом с использованием реагентов фирмы «Технология-стандарт» (Россия).

2. Определение протеинов С и S проводилось с помощью Парус-теста фирмы «Технология-стандарт» (Россия). По полученным данным рассчитывают нормализованное отношение (НО) по формуле:

$$НО = C(1) \times B(2) / B(1) \times C(2) \times K, \text{ где } K = 0,75-1,10.$$

3. Определение резистентности фактора Va к активированному протеину С. Использовался набор реагентов фирмы «Технология-стандарт» (Россия). Аналогично предыдущему методу рассчитывают нормализованное

отношение. В норме оно превышает 0,8. Все значения НО ниже 0,8 свидетельствуют о резистентности фактора Va к действию протеина С.

Исследование фибринолитической активности крови:

1. Определение XIIIa-калликреин-зависимого фибринолиза. Использовался набор реагентов фирмы «Технология-стандарт» (Россия).

2. Определение спонтанного эуглобулинового фибринолиза. Использовался набор реагентов фирмы «Технология-стандарт» (Россия). Статистические исследования проведены с применением программы «Stat Soft». Достоверность различий оценивалась с помощью среднего и стандартного отклонений.

Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, у больных осложненными формами СДС имеется достоверное ($p_1 < 0,0001$) снижение тромбинового времени, которое составило $12,29 \pm 1,36$ с. У больных с неосложненными формами СДС оно также было укорочено ($p_1 < 0,05$) и составило $13,35 \pm 2,48$ с, в то время как у лиц с эритематозной рожей оно составляло $15,3 \pm 3,15$ с. Статистический анализ показал, что у больных с осложненными формами СДС по сравнению с пациентами, у которых не было осложнений, тромбиновое время достоверно ниже ($p_2 < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прокоагулянтное звено коагуляционного механизма системы гемостаза в дооперационный период

При изучении прокоагулянтного звена получены следующие данные (*табл. 1*).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с осложненными и неосложненными формами СДС коагуляционный потенциал крови увеличен, что может быть обусловлено или возрастанием прокоагулянтной, или снижением антикоагулянтной активности крови, или сочетанием одновременно того и другого.

В группе больных СДС с гнойными осложнениями имеет место достоверное ($p_1 < 0,001$) по отношению к группе сравнения укорочение активированного парциального тромбопластинового времени, которое составило $36,74 \pm 6,09$ с. У группы больных с неосложненными формами СДС оно также достоверно ($p_1 < 0,005$) уменьшалось до $39,79 \pm 4,18$ с по сравнению с данными лиц с эритематозной рожей ($43,5 \pm 4,62$ с). У больных с осложненными формами СДС имеет

место достоверное ($p_1 < 0,05$) укорочение АПТВ по сравнению с больными без осложнений.

Эти данные свидетельствуют о том, что у больных с осложненными и неосложненными формами СДС усиление коагуляционного потенциала крови обусловлено возрастанием фосфолипидной и контактной активации плазменных факторов свертывания крови за счет повышенного образования кровяной протромбиназы.

В группе сравнения и у больных с неосложненными формами ПТИ составил соответственно $99,4 \pm 3,64\%$ и $100,9 \pm 0,77\%$. У больных осложненными формами СДС по сравнению с группой сравнения показатель ПТИ достоверно ($p_1 < 0,01$) выше и составил $104,5 \pm 6,3\%$, что обусловлено усилением формирования тканевой протромбиназы по внешнему механизму. У больных без гнойных осложнений ПТИ также достоверно ($p_1 < 0,05$) выше, чем у больных группы сравнения. У пациентов с осложненными формами СДС отмечено достоверное ($p_2 < 0,05$) увеличение ПТИ по сравнению с больными с неосложненными формами СДС.

Уровень фибриногена в крови больных с осложненными формами СДС был достоверно ($p_1 < 0,005$) большим, чем в группе сравнения и составил соответственно $6,1 \pm 3,6$ г/л и $3,3 \pm 1,95$ г/л и достоверно ($p_2 < 0,05$) выше, чем в группе больных с неосложненными формами СДС ($6,1 \pm 3,6$ г/л и $4,98 \pm 3,0$ соответственно). У больных с осложненными формами СДС выявлено достоверное ($p_1 < 0,05$) увеличение фибриногена по сравнению с группой сравнения, что свидетельствует об усилении 3-й фазы процесса свертывания крови.

Были изучены показатели противосвертывающих механизмов системы гемостаза (табл. 2).

Нами отмечено, что показатели АТ III у больных осложненными формами СДС снижены до $73,4 \pm 1,29\%$ по сравнению с активностью антитромбина III группы сравнения, которая составила $90,26 \pm 2,57\%$. У больных неосложненными формами СДС имеется недостоверное ($p_1 > 0,05$) увеличение активности антитромбина III, составившей $90,66 \pm 1,069\%$. Активность АТ III больных осложненными формами СДС достоверно ($p_2 < 0,001$) ниже активности антитромбина III больных неосложненными формами СДС.

Выявлено достоверное ($p_1 < 0,05$) снижение активности протеинов С и S у больных осложненными формами СДС по сравнению с группой сравнения, которые составили $0,6 \pm 0,32$ НО и $0,8 \pm 0,45$ НО соответственно. У больных неосложненными формами СДС отмечено достоверное ($p_1 < 0,001$) снижение активности протеинов С и S, которое

составило $0,7 \pm 0,049$ НО. У больных осложненными формами СДС имеется недостоверное ($p_2 > 0,05$) снижение активности протеинов С и S по сравнению с больными неосложненными формами СДС.

Отмечено достоверное ($p_1 < 0,05$) увеличение резистентности фактора Va к активированному протеину С у больных осложненными формами СДС, у которых нормализованное отношение (НО) составило $0,7 \pm 0,01$, у группы сравнения оно равнялось $0,86 \pm 0,45$. У больных неосложненными формами СДС отмечено недостоверное ($p_1 > 0,05$) увеличение резистентности фактора Va к активированному протеину С по сравнению с группой сравнения, показатели составили $0,75 \pm 0,1023$ НО. У больных СДС с гнойными осложнениями имеется достоверное ($p_2 < 0,01$) увеличение резистентности фактора Va к активированному протеину С по сравнению с больными СДС без осложнений.

Обнаружено выраженное угнетение фибринолитической активности крови у больных осложненными формами СДС, т. к. время ХПа-зависимого зуглобулинового лизиса удлинялось ($p_1 < 0,001$) по сравнению с группой сравнения и составило $24,22 \pm 5,22$ мин и $6,5 \pm 4,068$ мин соответственно. У больных неосложненными формами СДС оно недостоверно ($p_1 > 0,1$) выше по сравнению с группой срав-

Таблица 1. Показатели коагуляционного звена системы гемостаза, М ± м

Показатели гемостаза	Группы больных		
	сравнения (n = 40)	неосложненные формы СДС (n = 50)	осложненные формы СДС (n = 185)
тромбиновое время, с	15,3 ± 3,15	13,35 ± 2,48 $p_1 < 0,05$	12,29 ± 1,36 $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,05$
АПТВ, с	43,5 ± 4,62	39,79 ± 4,18 $p_1 < 0,005$	36,74 ± 6,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
ПТИ, %	99,4 ± 3,64	100,92 ± 0,77 $p_1 < 0,05$	104,5 ± 6,3 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
фибриноген, г/л	3,3 ± 1,95	4,98 ± 3,0 $p_1 < 0,05$	6,1 ± 3,6 $p_1 < 0,005$ $p_2 < 0,05$

p_1 – по отношению к группе сравнения, p_2 – по сравнению с данными больных неосложненными формами СДС

Таблица 2. Показатели антикоагулянтного звена системы гемостаза, М ± м

Показатели системы гемостаза	Группы больных		
	сравнения (n = 40)	неосложненные формы СДС (n = 50)	осложненные формы СДС (n = 185)
антитромбин III, %	90,26 ± 2,57	90,66 ± 1,069 $p_1 > 0,05$	73,4 ± 1,29 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
протеин С и S, НО	0,8 ± 0,05	0,7 ± 0,049 $p_1 < 0,001$	0,6 ± 0,32 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
резистентность фактора Va к активированному протеину С, НО	0,86 ± 0,45	0,75 ± 0,1023 $p_1 > 0,05$	0,7 ± 0,01 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$

p_1 – по отношению к группе сравнения, p_2 – по сравнению с данными больных неосложненными формами СДС

нения и составляет $9,29 \pm 1,77$ мин. Однако у больных осложненными формами СДС время ХПа-зависимого зуглобулинового лизиса достоверно выше, чем у больных неосложненными формами СДС ($p_2 < 0,001$).

Таким образом, у больных осложненными формами СДС коагуляционный потенциал крови увеличен. Это обусловлено возрастанием прокоагулянтной активности крови за счет усиления формирования кровяной и тканевой протромбиназы, возрастания в крови уровня фибриногена, выраженным угнетением антикоагулянтной активности за счет угнетения активности антитромбина III, протеинов С и S, снижения резистентности фактора Va к активированному протеину С и падения фибринолитической активности крови за счет снижения активности ХIIа-Хагеман-зависимого фибринолиза.

Изменения показателей системы гемостаза и фибринолиза у больных осложненными формами СДС в послеоперационном периоде

Нами была изучена динамика показателей прокоагулянтного, антикоагулянтного звеньев системы гемостаза и фибринолиза у больных осложненными формами СДС на 1-е и 5-е сутки после операции (табл. 3).

При исследовании прокоагулянтного звена гемостаза выявлено недостоверное ($p_2 > 0,5$) снижение тромбинового времени и АПТВ на 1-е сутки после операции по сравнению с тромбиновым временем и АПТВ у данной группы больных на момент поступления. При исследовании ПТИ отмечено

достоверное ($p_2 < 0,05$) увеличение на 1-е сутки после операции. Уровень фибриногена недостоверно ($p_2 > 0,1$) повышался на 1-е сутки после операции и составил $6,8 \pm 4,3$ г/л.

Сопоставляя показатели прокоагулянтного звена системы гемостаза у больных осложненными формами СДС на 1-е сутки после операции с данными группы сравнения, отмечено достоверное ($p_1 < 0,01$) снижение тромбинового времени $12,01 \pm 4,49$ сек и $15,3 \pm 3,15$ сек соответственно. При исследовании АПТВ отмечается достоверное ($p_1 < 0,001$) укорочение его у больных на 1-е сутки после операции и составило $35,96 \pm 7,53$ с. ПТИ у больных осложненными формами СДС на 1-е сутки достоверно ($p_1 < 0,0001$) выше ПТИ группы сравнения и составил $107,1 \pm 4,11\%$ против $99,4 \pm 3,64\%$.

Уровень фибриногена крови больных осложненными формами СДС на 1-е сутки после операции достоверно ($p_1 < 0,005$) выше, чем в группе сравнения и составил $6,8 \pm 4,3$ г/л и $3,3 \pm 1,95$ г/л соответственно.

При исследовании показателей противосвертывающего звена системы гемостаза отмечено достоверное ($p_2 < 0,01$) снижение активности антитромбина III и протеинов С и S на 1-е сутки после операции по сравнению с данными показателями на момент поступления. Активность АТ III на 1-е сутки после операции составила $72,74 \pm 0,37\%$, на момент поступления – $73,4 \pm 1,29\%$ (табл. 4). Активность протеинов С и S – $0,45 \pm 0,01$. Но и $0,6 \pm 0,32$ НО соответственно. Выявлено достоверное ($p_2 < 0,0001$) увеличение резистентности фактора Va к активированному протеину С на 1-е сутки после операции до $0,68 \pm 0,02$ НО.

Таблица 3. Динамика показателей коагуляционного звена системы гемостаза у больных осложненными формами СДС в послеоперационном периоде, $M \pm m$

Показатели гемостаза	Группа сравнения (n = 40)	Больные с осложненными формами СДС		
		на момент поступления (n = 185)	на 1-е сутки после операции (n = 185)	на 5-е сутки после операции (n = 55)
тромбиновое время, с	$15,3 \pm 3,15$	$12,29 \pm 1,36$ $p_1 < 0,0001$	$12,01 \pm 4,49$ $p_1 < 0,01; p_2 > 0,5$	$12,22 \pm 0,085$ $p_1 < 0,001; p_2 > 0,5$
АПТВ, с	$43,5 \pm 4,62$	$36,74 \pm 6,09$ $p_1 < 0,001$	$35,96 \pm 7,53$ $p_1 < 0,001; p_2 > 0,5$	$39,05 \pm 1,063$ $p_1 < 0,0001; p_2 < 0,05$
ПТИ, %	$99,4 \pm 3,64$	$104,5 \pm 6,3$ $p_1 < 0,01$	$107,1 \pm 4,11$ $p_1 < 0,0001; p_2 < 0,05$	$101,4 \pm 2,67$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
Фибриноген, г/л	$3,3 \pm 1,95$	$6,1 \pm 3,6$ $p_1 < 0,005$	$6,8 \pm 4,3$ $p_1 < 0,005; p_2 > 0,1$	$4,4 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$

p_1 – по отношению к группе сравнения, p_2 – по сравнению с данными на момент поступления

Таблица 4. Динамика показателей антикоагулянтного звена системы гемостаза у больных осложненными формами СДС в послеоперационном периоде, $M \pm m$

Показатели гемостаза	Группа сравнения (n = 20)	Больные с осложненными формами СДС		
		на момент поступления (n = 185)	на 1-е сутки после операции (n = 185)	на 5-е сутки после операции (n = 185)
антитромбин III, %	$90,26 \pm 2,57$	$73,4 \pm 1,29$ $p_1 < 0,001$	$72,74 \pm 0,37$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$	$76,1 \pm 4,77$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,005$
протеин С и S, НО	$0,8 \pm 0,05$	$0,6 \pm 0,32$ $p_1 < 0,05$	$0,45 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$	$0,65 \pm 0,2$ $p_1 < 0,005; p_2 > 0,1$
резистентность фактора Va к активированному протеину С, НО	$0,86 \pm 0,45$	$0,7 \pm 0,01$ $p_1 < 0,05$	$0,68 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,0001$	$0,723 \pm 0,02$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$

p_1 – к группе сравнения, p_2 – по сравнению с данными на момент поступления

Таблица 5. Динамика фибринолитической активности крови у больных осложненными формами СДС в послеоперационном периоде, М ± м

Показатели гемостаза	Группа сравнения (n = 20)	Больные с осложненными формами СДС		
		на момент поступления (n = 185)	на 1-е сутки после операции (n = 185)	на 5-е сутки после операции (n = 185)
время Ха-зависимого эуглобулинового лизиса, мин	6,5 ± 2,068	24,22 ± 5,22 p ₁ < 0,001	26,5 ± 2,9 p ₁ < 0,0001; p ₂ < 0,05	20,5 ± 1,37 p ₁ < 0,0001; p ₂ < 0,001

p₁ – к группе сравнения, p₂ – по сравнению с данными на момент поступления

При сравнении показателей антикоагулянтного звена системы гемостаза отмечено достоверное (p₁ < 0,01) снижение антитромбина III до 72,74 ± 0,37%, активности протеинов С и S (НО равно 0,45 ± 0,01), увеличение резистентности фактора Va к активированному протеину С (НО равно 0,68 ± 0,02) на 1-е сутки после операции.

При исследовании фибринолитической активности крови у больных осложненными формами СДС на 1-е сутки после операции обнаружено достоверное (p₂ < 0,05) увеличение времени ХПа-зависимого эуглобулинового лизиса до 26,5 ± 2,9 мин.

У больных осложненными формами СДС на 1-е сутки после операции выявлено достоверное (p₁ < 0,0001) угнетение фибринолитической активности крови по сравнению с больными группы сравнения, т. к. время ХПа-зависимого эуглобулинового лизиса составило 26,5 ± 2,9 мин, что в 4 раза выше, чем у группы сравнения.

У больных осложненными формами СДС на 5-е сутки после операции отмечено недостоверное укорочение тромбинового времени до 12,22 ± 0,085 с (p₂ > 0,5) по сравнению с ТВ на момент поступления, достоверное удлинение АПТВ до 39,05 ± 1,063 с (p₂ < 0,05), достоверное уменьшение уровня фибриногена крови до 4,4 ± 0,05 г/л (p < 0,01). При сопоставлении показателей гемостаза на 5-е сутки после операции с данными группы сравнения отмечено достоверное (p₁ < 0,001) снижение тромбинового времени до 12,22 ± 0,085 с, АПТВ до 39,05 ± 1,063 с, достоверное (p₁ < 0,05) увеличение ПТИ до 101,4 ± 2,67%, достоверное (p₁ < 0,01) увеличение уровня фибриногена крови до 4,4 ± 0,05 г/л.

На 5-е сутки после операции отмечено достоверное увеличение активности АТIII до 76,1 ± 4,77% (p₂ < 0,005) по сравнению с данными на момент поступления (73,4 ± 1,29%). Активность протеинов С и S недостоверно (p₂ > 0,1) увеличилась на 5-е сутки после операции и составила 0,65 ± 0,2 НО. При исследовании резистентности фактора Va к активированному протеину С отмечено недостоверное (p₂ > 0,1) увеличение резистентности фактора Va к активированному протеину С (НО = 0,723 ± 0,02) у больных на 5-е сутки после операции.

Анализируя показатели антикоагулянтного звена системы гемостаза, отмечено достоверное (p₁ < 0,001) снижение активности антитромбина III до 76,1 ± 4,77%, активности протеинов С и S до 0,65 ± 0,2 НО (p₁ < 0,005), недостоверное (p₁ > 0,05) снижение резистентности фактора Va к активированному протеину С до 0,723 ± 0,02 НО.

При исследовании фибринолитической активности отмечена достоверная активация ее на 5-е сутки после операции (20,5 ± 1,37 мин при p₂ < 0,001) по сравнению с данными, зарегистрированными на момент поступления (24,2 ± 5,22 мин).

Фибринолитическая активность крови также достоверно (p₁ < 0,0001) снижена на 5-е сутки после операции по сравнению с группой сравнения, время ХПа-зависимого эуглобулинового лизиса составило 20,5 ± 1,37 мин и 6,5 ± 2,068 мин соответственно (табл. 5).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что и на 1-е и на 5-е сутки послеоперационного периода у больных с осложненными формами СДС сохраняются нарушения в прокоагулянтной активности крови за счет усиления формирования кровяной и тканевой протромбиназы, происходит снижение ранее увеличенного уровня фибриногена вследствие продолжающегося внутрисосудистого свертывания крови. Активность естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеинов С и S продолжает оставаться пониженной вследствие их потребления при активации процесса свертывания крови, при этом резистентность фактора Va к активированному протеину С остается повышенной, как и в дооперационном периоде. В то же время ХПа-Хагеман-зависимый фибринолиз угнетен и отсутствует тенденция к его восстановлению. Мониторинг показателей гемостаза и их коррекция имеет определенное значение в профилактике послеоперационных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Витковский Ю.А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов. *Медицинская иммунология*, 2006, 8 (5-6): 745-753.
2. Дедов И.И. Особенности дебюта и прогноза сосудистых осложнений у больных с медленно прогрессирующим диабетом взрослых. М., 2003.
3. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. В.В. Долгов, П.В. Свиринов. М.; Тверь: Триада, 2005.
4. Киричук В.Ф. Изменения микроциркуляторного гемостаза и реологии при сахарном диабете. В.Ф. Киричук, Н.В. Болотова, Н.В. Николаева. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2004, 4: 12-19.
5. Северин А.С. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом. А.С. Северин, М.В. Шестакова. *Сахарный диабет*, 2004, 1: 62-67.