

УДК 577.12+616.379+616.831
DOI: 10.15587/2519-8025.2017.119831

ВМІСТ ФІБРИНОГЕНУ ТА ПРОТРОМБІНУ ЗА УМОВ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ УСКЛАДНЕНОГО ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ

© Т. М. Царенко, М. О. Тимошенко, О. О. Кравченко

Пацієнтам з цукровим діабетом на фоні ішемічного інсульту притаманні гіперліпідемія, хвороби периферійних судин та високі значення ІМТ. Однак, не дивлячись на їх значне зростання в порівнянні з контрольними параметрами, не вдалося виявити різниці показників вмісту фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів та протромбіну у пацієнтів з діабетом та без нього за інсульту

Ключові слова: ішемічний інсульт, цукровий діабет 2 типу, фібриноген, протромбін

The article is dedicated to evaluation of general clinical and some hemostatic parameters (fibrinogen, soluble fibrin monomeric complexes and prothrombin content) of patients with ischemic stroke under presence or absence of type 2 diabetes mellitus. It has been established that diabetes mellitus patients with ischemic stroke are more likely to have hyperlipidemia, peripheral vascular disease and high body mass index. The conducted research has established the statistically significant changes of fibrinogen and soluble fibrin monomer complexes (SFMC) levels under both investigated pathologies (ischemic stroke and ischemic stroke complicated by insulin-independent diabetes mellitus). SFMC, the early marker of thrombophilia, was significantly higher compared to the reference values in case of stroke as well as stroke with diabetes. It was established that fibrinogen indexes were higher under IS with DM, whereas SFMC had more deviated meanings comparing with the control parameters under ischemic stroke alone. The higher SFMC level in acute phase of stroke independently of diabetes present was a statistically confirmed predictor of mortality.

Nevertheless statistically significant differences of fibrinogen and SFMC levels in patients with ischemic stroke and IS+DM were not detected and there were no differences of prothrombin content neither comparing with the control nor between the studied pathologies. The obtained results have shown that ischemic stroke with and without type 2 diabetes mellitus are characterized by similar changes of the investigated hemostasis parameters
Keywords: ischemic stroke, type 2 diabetes mellitus, fibrinogen, prothrombin

1. Вступ

Поширеність цереброваскулярних захворювань серед населення різних країн досягла загрозливо високого рівня [1]. Подолання негативних наслідків таких хвороб потребує не лише залучення новітніх знань та розробок в області медицини, а й впровадження профілактичних заходів та вдосконалення медичної допомоги. Основою для виявлення осіб з високим ризиком судинних захворювань, а також контролю та оптимізації їх лікування є визначення високочутливих біомаркерів. Відтак існує постійна потреба у нових інформативних показниках, які можуть бути застосовані у діагностиці. На сьогоднішній день вкрай необхідним є як вивчення причин і механізмів розвитку ішемічного інсульту, так і поглиблення та деталізація системи діагностики та контролю проведеного лікування.

Розуміння молекулярних механізмів, які лежать в основі розвитку даного захворювання має принципове значення не лише з точки зору розробки нових фармакологічних препаратів направленої дії, а й відкриває значні перспективи в області клінічної діагностики патологічних проявів системи гемостазу, провідну роль в якій відіграє фібриноген, його метаболіти та протромбін.

2. Літературний огляд та постановка проблеми

В останні роки відзначається стрімке зростання поширеності судинних захворювань серед населення більшості країн світу [1]. В Україні дані пато-

логії щорічно виявляються більш ніж у 100 тис. пацієнтів [2], причому одне з провідних місць у структурі вищезазначеного типу захворювань належить гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу [3].

Ключовим чинником розвитку патологій цереброваскулярної системи є дезорганізація системи гемостазу, що призводить до зміни реологічних властивостей крові та внутрішньосудинного тромботворення. Тим не менш, для багатьох пацієнтів причини інсульту залишаються нез'ясованими. В результаті неоднорідності факторів ризику та етіології, які значно варіюють в залежності від віку і статі пацієнта, патофізіологія даного захворювання важко піддається деталізації та опису. Однак одним із загальноновизнаних незалежних чинників гострих порушень мозкового кровопостачання є цукровий діабет (ЦД). Так, за даними численних досліджень, наявність ЦД підвищує ризик ішемічного інсульту у 1,5–6 разів. У свою чергу, кожний третій–п'ятий пацієнт із гострим порушеннями мозкового кровообігу має ЦД. Наявність ЦД значно обтяжує перебіг інсульту, підвищує ризик летальних випадків та погіршує прогноз захворювання [4].

Численні дослідження показали, що у патогенезі діабетичних церебральних порушень, зокрема при ЦД 2-го типу, бере участь багато факторів, найбільш важливими з яких є метаболічні зміни (гіперглікемія та глюкозотоксичність, гіперінсулінемія, поліоловий шлях перетворення глюкози, глікозилювання білків, оксидативний стрес,

дисліпідемія, ішемія), морфо-функціональні порушення артеріальної судинної стінки, зокрема ендотелію; артеріальна гіпертензія; нефропатія; тромбоз, порушення й пригнічення фібринолізу, зміни мікроциркуляції, ожиріння тощо. Внаслідок вищезазначених змін порушуються усі ланки обміну, розвиваються гемодинамічні та гемореологічні розлади [5]. Саме останні пов'язані із відхиленнями у функціонуванні системи згортання крові, ключовим компонентом якої є фібриноген – глікопротеїн, що під дією тромбіну перетворюється на фібрин, основу згустку тромбу.

Крім нормальної полімеризації утворені фібрин-мономери мають здатність взаємодіяти також з фібриногеном та продуктами його розпаду, утворюючи таким чином розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК). Вони масово утворюються в плазмі крові в період активації процесу з'єднання та надмірно зростають при змінах пулу фібриногену. Підвищення ж концентрації останнього в плазмі є характерним для розвитку гіпертонії та інсульту. Інші патологічні стани, такі як цукровий діабет, також мають вплив на регуляцію синтезу та функціонування фібриногену [4].

3. Мета та задачі дослідження

Метою роботи було дослідження основних показників системи гемостазу в плазмі крові пацієнтів з ішемічним інсультом за умов наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу.

Для досягнення поставленої мети були вирішені наступні задачі:

– досліджено основні загально-клінічні параметри, зокрема вік, наявність гіпертензії, гіперліпідемії, індекс маси тіла (ІМТ) та ін. у пацієнтів з ішемічним інсультом за умов наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу.

– визначено вміст фібриногену та фібрин-мономерних комплексів при вищевказаних патологіях;

– досліджено вміст протромбіну в плазмі крові людей з ішемічним інсультом та цукровим діабетом 2 типу.

4. Предмет і методика досліджень

Забір крові для клініко-біохімічних досліджень здійснювали одразу після надходження пацієнта до неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №4. Діагностування ішемічного інсульту проводили на основі клінічних симптомів із

візуалізацією уражень судин комп'ютерною та/або магнітно-резонансною томографією. Цукровий діабет визначали за наявністю гіперглікемії натще, із застосуванням методу визначення рівня глікозильованого гемоглобіну [5] та оцінки інсулінорезистентності.

Таким чином було відібрано 87 пацієнтів з ішемічним інсультом (ІІ), у 23 з яких діагностувався цукровий діабет 2-го типу (ІІ+ЦД) та отримано від них, чи їх родичів, згоду на проведення досліджень. Слід додати, що вищезазначені пацієнти не мали в анамнезі захворювань, які супроводжуються порушенням функцій нирок, печінки та м'язової системи. За контроль було взято результати досліджень 45 умовно здорових донорів.

Визначення показників здійснювали стандартними клініко-діагностичними методами: вміст фібриногену встановлювали гравіметрично із наступною спектрофотометрією при $\lambda=280$ нм та $\lambda=320$ нм [6]. Кількість РФМК оцінювали, застосовуючи фосфатний метод із 0,1М фосфат-буферизованим рН 7,5 фізіологічним розчином, що містив 0,1% цитрату натрію та 0,2% 6-аміногексанової кислоти [7]. Кількість протромбіну визначали за допомогою ферментного імуносорбентного аналізу, вміст глюкози – за допомогою глюкозооксидазного методу. ІМТ розраховували з використанням загальноприйнятої формули:

$$I = m/h^2,$$

де m – маса тіла в кг, h – зріст в м.

Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою програми Statistica 7.0, аналіз на параметричність – із застосуванням тесту Шапіро-Уїлка. За умов параметричного розподілу для виявлення статистично значущої різниці між групами застосовували t -критерій Ст'юдента, у разі непараметричного розподілу – U -тест Манна-Уїтні. Всі дані представлені у вигляді середнього значення із стандартним відхиленням. Вірогідною вважалась різниця при значенні $p < 0,05$.

5. Результати досліджень та обговорення

Перший етап представленого дослідження був направлений на пошук відмінностей загально-клінічних параметрів у осіб з ішемічним інсультом за умов наявності та відсутності цукрового діабету 2-го типу (табл. 1).

Таблиця 1

Загально-клінічні показники пацієнтів з ішемічним інсультом (ІІ) та інсультом на фоні цукрового діабету другого типу (ІІ+ЦД)

	ІІ (n=64)	ІІ+ЦД (n=23)	p
Вік, роки (M±SD)	76,2 ± 10,9	73,8 ± 9,7	0,503
Стать, чоловіки, n (%)	32 (50)	8 (34,9)	0,214
Гіпертензія, n (%)	45 (70,3)	17 (73,9)	0,537
Гіперліпідемія, n (%)	20 (31,2)	11 (47,8)	<0,001
Ішемічна хвороба серця, n (%)	19 (29,7)	8 (34,9)	0,120
Захворювання периферійних судин, n (%)	6 (9,4)	4 (17,3)	<0,001
Індекс маси тіла, kg/m ²	20.26±1.6	34.01±5.48	0,023

Слід додати, що до групи пацієнтів з II+ЦД входили особи із середнім показником вмісту глюкози в крові $9,47 \pm 2,65$ мМоль, тоді як у групи з ішемічним інсультом (II) він становив лише $4,93 \pm 0,11$ ммоль/л.

Як представлено з табл. 1 наявність цукрового діабету статистично достовірно не впливає на вік, за якого виникає ішемічний інсульт. Крім того не виявлено різниці між чоловіками і жінками у вірогідності II, хоча жінок з цукровим діабетом на фоні апоплексії більше (65 %). Не дивлячись на те, що було показано досить високий відсоток наявності таких патологій як гіпертензія (порядку 70 % з підслідних пацієнтів) та ішемічна хвороба серця (30–35 %) за умов інсульту, не вдалося виявити впливу інсуліно-незалежної гіперглікемії на частоту зустріваності цих хвороб. Поруч із цим зафіксовано, що гіперліпідемія та захворювання периферійних судин частіше зустрічаються у осіб з ішемічним інсультом на фоні цукрового діабету в порівнянні з хворими лише на ішемічний інсульт.

Оскільки цукровий діабет характеризується вираженими змінами в обміні вуглеводів та ліпідів,

передбачуваною стає відмінність в показнику ІМТ, величини, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси людини до її зросту, й тим самим, непрямо оцінити, чи є маса нормальною або ж надмірною. Отримані результати показали, що пацієнти з ішемічним інсультом мали даний показник в межах нормальних значень ($20,26 \pm 1,60$ кг/м²), в той час як за наявності ЦД ця величина становила $34 \pm 5,47$ кг/м².

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я нормальне значення ІМТ коливається в межах 18,5–24,9 кг/м², а підвищення даного показника до 30 кг/м² і більше притаманно для людей з ожирінням [8]. Відтак, можна підсумувати, що пацієнти з ішемічним інсультом ускладненим цукровим діабетом характеризуються наявністю зайвої ваги.

Численні літературні дані вказують на порушення функціонування системи згортання крові як за цукрового діабету [9], так і при інсульті. Оскільки одним з центральних білків системи коагуляції є фібриноген, а отримані нами результати вказують на зростання його кількості, це принаймні частково пояснює дані літератури (рис. 1).

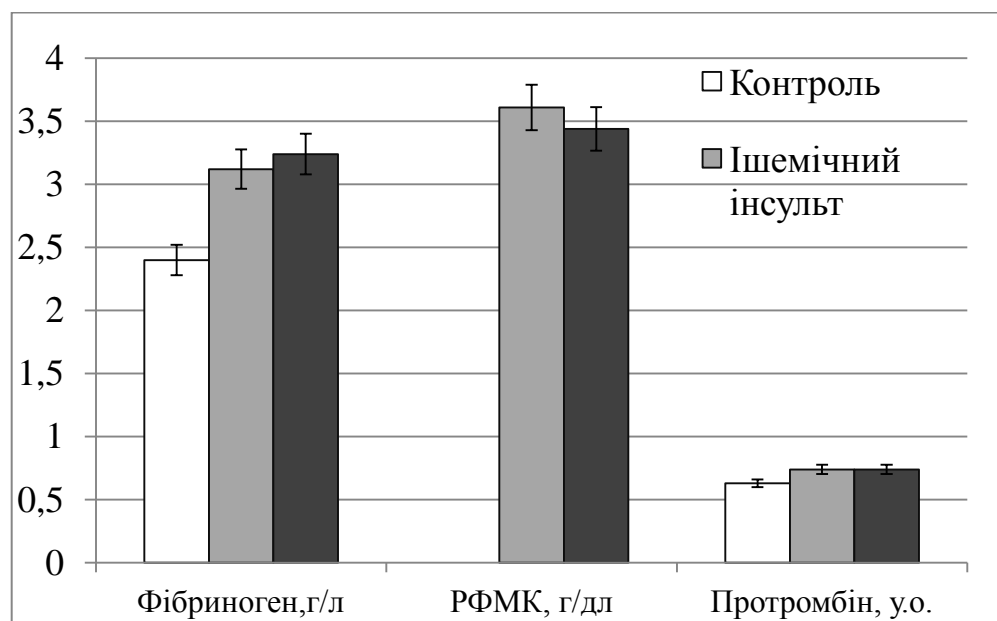


Рис. 1. Вміст фібриногену, РФМК та протромбіну в крові пацієнтів за умов ішемічного інсульту та цукрового діабету 2-го типу: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Так, показники вмісту фібриногену для відносно здорових донорів становили 2,4 г/л. В той час, як при інсульті вони зростали на 30 %, становлячи 3,12 г/л, а при інсульті на фоні діабету – на 35 %.

Фібриноген є основним чинником, що визначає в'язкість плазми крові, підвищення якої є одним з найвірогідніших попередників несприятливих серцево-судинних подій. Він задіяний не лише у процесі зсідання крові, а й бере участь у формуванні тромбоцитарних агрегатів. Взаємодія цього білку з клітинами опосередковується специфічними рецепторами на поверхні тромбоцитів. Підвищення концентрації фібриногену також є фактором активації ендотеліальних клітин [10].

Активация ендотелію призводить до експресії та/або активації адгезивних молекул та інтегринів, серед яких є і рецептори фібриногену. Ці зміни призводять до судинної дисфункції і посилюють мікроциркуляторні ускладнення, які супроводжують цереброваскулярні захворювання.

Про зростання тромбофілії за умов ішемічного інсульту свідчить також накопичення РФМК, які не виявляються в крові відносно здорових донорів і становлять близько $3,5$ г/л $\times 10^{-2}$ за умов ішемічного інсульту незалежно від наявності діабету. Підвищення рівня РФМК в обох групах хворих відносно контрольних величин вказує на гіперкоагуляційний характер гемостазу.

Слід зазначити, що не дивлячись на ідентичну динаміку змін показників вмісту фібриногену та РФМК для пацієнтів з II та з II+ЦД, найбільше зростання кількості фібриногену було виявлено за умов ішемічного інсульту з діабетом, в той час, як найвищі рівні РФМК накопичувались за інсульту.

Кількість протромбіну мала тенденцію до зростання як за умов II, так і II+ЦД, однак ці зміни не мали статистичної достовірності.

6. Висновки

1. Досліджено основні показники системи гемостазу в плазмі крові пацієнтів з ішемічним інсультом за умов наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу.

2. Встановлено, що пацієнтам з цукровим діабетом на фоні ішемічного інсульту частіше притаманні гіперліпідемія, хвороби периферійних судин та високі значення індексу маси тіла.

3. Виявлено високі рівні вмісту фібриногену та РФМК в плазмі крові як за умов ішемічного інсульту, так і за умов інсульту при діабеті, що вказує на гіперкоагуляційний стан системи гемостазу та може мати негативні наслідки для перебігу захворювання.

4. Статистично значимих відмінностей вмісту протромбіну в плазмі крові людей з ішемічним інсультом та цукровим діабетом 2 типу виявити не вдалося.

Література

1. The top 10 causes of death [Electronic resource]. – World Health Organization. – Available at: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. Чепелевська, Л. А. Динаміка і структура смертності населення України від зовнішніх причин смерті [Текст] / Л. А. Чепелевська, О. В. Любінець // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. – 2008. – № 2. – С. 4–9.
3. Dejong, G. Stroke subtype and mortality follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct [Text] / G. Dejong, L. Vanraak, F. Kessels, J. Lodder // Journal of Clinical Epidemiology. – 2003. – Vol. 56, Issue 3. – P. 262–268. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00572-3
4. Антонова, И. В. Сахарный диабет и нарушения мозгового кровообращения [Текст] / И. В. Антонова // Медицинские новости. – 2004. – № 7. – С. 43–49.
5. Мохорт, Т. В. Цереброваскулярная патология при сахарном диабете [Текст] / Т. В. Мохорт // Медицинские новости. – 2011. – № 6. – С. 15–18.
6. Токар, А. В. Сучасні методи лабораторної діагностики внутрішньовенного мікрозсідання крові [Текст] / А. В. Токар, Е. М. Макогоненко, Т. М. Платонова. – К.: Макком, 1994. – 22 с.
7. Заїчко, Н. В. Вплив розчинного фібрину на процеси зсідання крові та агрегації тромбоцитів [Текст] / Н. В. Заїчко, Т. М. Чернишенко, Т. М. Платонова, Г. Л. Волков // Укр. біохім. журн. – 2006. – № 78. – С. 118–123.
8. Vazquez, G. Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis [Text] / G. Vazquez, S. Duval, D. R. Jacobs, K. Silventoinen // Epidemiologic Reviews. – 2007. – Vol. 29, Issue 1. – P. 115–128. doi: 10.1093/epirev/mxm008
9. Karim, F. Coagulation Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus [Text] / F. Karim, Q. S. Akter, S. Jahan, A. Khanom, S. Haque, T. Yeasmin et. al. // Journal of Bangladesh Society of Physiologist. – 2015. – Vol. 10, Issue 1. – P. 26. doi: 10.3329/jbsp.v10i1.24614
10. Danesh, J. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis [Text] / J. Danesh, S. Lewington, S. G. Thompson et. al. // JAMA. – 2005. – Vol. 294, Issue 14. – P. 1799–1809. doi: 10.1001/jama.294.14.1799

*Рекомендовано до публікації д-р біол. наук Савчук О. М.
Дата надходження рукопису 24.10.2017*

Кравченко Ольга Олександрівна, кандидат біологічних наук, доцент, кафедра біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, пр. Академіка Глушкова, 2, м. Київ, Україна, 03022
E-mail: demidiko@gmail.com

Тимошенко Марія Олександрівна, кандидат біологічних наук, молодший науковий співробітник, Кафедра біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, пр. Академіка Глушкова, 2, м. Київ, Україна, 03022
E-mail: maria.bulavka@gmail.com

Царенко Тетяна Михайлівна, аспірант, кафедра біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, пр. Академіка Глушкова, 2, м. Київ, Україна, 03022
E-mail: stanya@bigmir.net