

Влияние хронической гипергликемии на параметры белкового, липидного обмена и тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза при акромегалии

Петрик Г.Г.*, Павлищук С.А.

ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар
(ректор – С.Н. Алексеенко)

Резюме. Цель исследования. Оценка влияний хронической гипергликемии на параметры белкового, липидного обмена и тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза у пациентов с активной фазой акромегалии. Материалы и методы: В исследование вошли 58 пациентов с активной фазой акромегалии (36 женщин и 28 мужчин), медиана возраста 50 (43; 57) лет, длительность заболевания 9,0 (5,0; 15,0) лет, у 26 из которых был верифицирован сахарный диабет. Результаты. Биохимические показатели и параметры гемостаза пациентов с активной фазой акромегалии с нормогликемией отличаются от контрольной группы более высоким содержанием общего холестерина, ХС-ЛПВП, увеличением среднего объема тромбоцитов и усилением их агрегационной функции. Наличие сахарного диабета сопровождается приростом концентрации общего холестерина, триглицеридов, снижением ХС-ЛПВП, повышением концентрации фибриногена, РФМК, а так же снижением дезагрегационных свойств тромбоцитов и усилением реакций выброса. Заключение. Наличие сахарного диабета при акромегалии может рассматриваться в качестве значимого фактора риска развития атерогенной дислипидемии, гиперфибриногемии и тромбоцитарных дисфункций. *Ключевые слова:* акромегалия, сахарный диабет, липиды, фибриноген, тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз.

Effect of chronic hyperglycaemia on the parameters of protein, lipid metabolism and platelet-coagulation haemostasis in acromegaly
Petrik G.G*, Pavlishuk S.A.

Resume. The aim of the research. Assessing the impact of chronic hyperglycemia on the parameters of the protein, lipid metabolism and platelet-coagulation haemostasis in patients with active phase of acromegaly. Materials and methods: The research included 58 patients with the active phase of acromegaly (36 women and 28 men), median age 50 (43, 57) years, disease duration 9.0 (5.0, 15.0) years, 26 of whom had verified diabetes mellitus. Results: Biochemical parameters and parameters of haemostasis in patients with active phase of acromegaly with normoglycemia differed from the control group by higher levels of total cholesterol, high-density lipoproteins, an increase in the average volume of platelet aggregation and enhancement of their function. The presence of diabetes mellitus was accompanied by the increase in concentration of total cholesterol, triglycerides, decrease in high-density lipoproteins, and increase in fibrinogen concentration, soluble fibrin-monomeasured complexes, as well as reduction of disaggregation properties of platelets and enhancement of ejection reactions. Conclusion: The presence of diabetes mellitus with acromegaly can be regarded as a significant risk factor for atherogenic dyslipidemia, hyperfibrinogenemia and platelet dysfunction. *Keywords:* acromegaly, diabetes, lipids, fibrinogen, platelet-coagulation haemostasis.

*Автор для переписки/Correspondence author – pag@mail.ru

Широкий спектр гормонально-метаболических изменений, свойственных акромегалии, катастрофически ухудшает прогноз и качество жизни больных. Печальное лидерство в структуре смертности принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям, развитие которых является следствием прямых и опосредованных влияний гормона роста на органы- и ткани-мишени [4]. В качестве наиболее неблагоприятных метаболических и гемостазиологических последствий избыточной продукции соматотропного гормона (СТГ) рассматриваются изменения параметров углеводного, липидного спектра, плазменных компонентов гемостаза [4, 6, 18]. Подобные сочетания прогностически неблагоприятны в отношении сердечно-сосудистых событий. Эпидемиологические данные свидетельствуют –

наличие сахарного диабета (СД) увеличивает риск смерти больных акромегалией в 2,5 раза [14]. Между тем, распространенность СД, по данным разных авторов, составляет 19–56%, нарушения толерантности к глюкозе имеют 46% больных акромегалией [7, 11]. Столь высокая частота нарушений углеводного обмена может служить дополнительным источником аддитивных влияний на процессы атеро- и тромбогенеза, однако литературные сведения в отношении изменений липидного спектра неоднозначны [3, 5], а данные о модификации системы гемостаза и вовсе отсутствуют. Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка влияний хронической гипергликемии на параметры белкового, липидного спектра и тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза у пациентов с активной стадией акромегалии.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с акромегалией, в зависимости от наличия сахарного диабета, медиана (25; 75)

| Показатель | Акромегалия | | Здоровые n=35 |
|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|
| | нормогликемия n=34 | сахарный диабет n=21 | |
| Возраст, годы | 49,5 (42; 54) | 51,0 (44; 57) | 51,0 (43; 62) |
| Женский пол | 20 | 14 | 19 |
| Стаж, годы | 7,0 (4,0; 15,0) | 7,0 (2,0; 10,0) | – |
| САД, мм рт.ст. | 134 (120; 150) | 132 (120; 140) | 120 (110; 120) |
| ДАД, мм рт.ст. | 84 (80; 100) | 82 (75; 90) | 80 (70; 80) |
| ИМТ, кг/м ² | 27,5 (24,9; 32,5) | 29,3 (24,8; 31,7) | 27,8 (24,2; 31,2) |

Материал и методы

Обследовано 55 пациентов с активной фазой акромегалии (21 женщина и 34 мужчины) – медиана возраста 50 (43; 57) лет, длительность заболевания 7,0 (3,0; 12,0) лет, не получающих антикоагулянтной, антиагрегантной и гиполипидемической терапии. Диагноз акромегалии устанавливали в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциации медицинских обществ по качеству [2]. Топическую диагностику соматотропиномы осуществляли проведением рентгенографии черепа с прицельным исследованием турецкого седла и/или МРТ на высокопольных томографах 1,5Т или 3Т с введением рентгеноконтрастных веществ при КТ и парамагнетиков при МРТ. Из 55 пациентов, вошедших в исследование, у 34 диагноз акромегалии установлен впервые, рецидив после оперативного лечения констатирован у 14 человек, у семерых – после гамма-терапии.

Критериями включения являлись:

- наличие клинической картины акромегалии;
- гормональное подтверждение активной стадии акромегалии – повышение базальной концентрации СТГ >0,4 нг/мл, минимальный уровень СТГ на фоне глюкозотолерантного теста >1 нг/мл (2,7 мЕд/л);
- наличие аденомы гипофиза по данным МРТ.

Критерии исключения:

- комбинированные СТГ-пролактин-секретирующие аденомы;
- терапия аналогами соматостатина, агонистами дофамина;
- меноррагии и миома матки;
- наличие эрозивно-язвенных процессов в желудочно-кишечном тракте.

В зависимости от наличия СД пациенты с акромегалией были разделены на две группы. Первую группу составили 34 пациента с акромегалией и нормогликемией, вторую – 21 пациент, у 19 из которых сахарный диабет, согласно данным анамнеза, развился позже появления клинических проявлений акромегалии, медиана длительности диабета 2,0 (0,75; 4,0) лет, у двух пациентов манифестация СД предшествовала верификации диагноза акромегалии. Диагноз СД устанавливался в соответствии с рекомендациями ФГБУ ЭНЦ [1] (в исследование не вошли пациенты с нарушением толерантности к глюкозе или повышением гликемии натощак). Среди 21 пациента с СД сахароснижающие средства не получали (впервые выявленный диабет) 6 человек, 12 пациентов получали инсулинотерапию, трое – глибенкламид. Группы были сопоставимы по возрастно-половым характеристикам,

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с акромегалией, в зависимости от наличия сахарного диабета, медиана (25; 75)

| Показатель | Акромегалия | | Здоровые n=35 |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | нормогликемия n=34 | сахарный диабет n=21 | |
| Биохимические показатели | | | |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 5,1 (4,7; 5,4) ² | 6,3 (5,6; 10,0) ^{1*к} | 4,6 (4,2; 4,9) |
| Гликированный гемоглобин, % | 4,7 (4,2; 4,9) ² | 8,7 (6,6; 13,2) ^{1*к} | 4,9 (4,7; 5,0) |
| ОХС, ммоль/л | 5,0 (4,4; 5,8) ^{к2} | 5,6 (4,4; 6,4) ^{1*к} | 4,7 (4,3; 5,3) |
| ХС-ЛПНП, моль/л | 3,8 (2,8; 4,4) | 3,9 (2,3; 4,6) | 3,6 (2,5; 4,0) |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,6 (1,2; 2,0) ^к | 1,5 (1,2; 1,7) | 1,4 (1,2; 1,6) |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,3 (1,0; 1,6) ² | 1,7 (1,4; 2,7) ^{1*к} | 1,2 (0,8; 1,4) |
| О. белок, г/л | 70,7 (67,7; 75,0) | 71,0 (67,3; 74,0) | 72 (68,9; 78,1) |
| Альбумины, г/л | 40,0 (35,9; 41,9) | 40,1 (37,4; 43,6) | 42,2 (39,8; 42,8) |
| α1-глобулины, г/л | 4,9 (4,2; 5,1) | 4,9 (2,9; 5,6) | 3,8 (2,8; 4,5) |
| α2-глобулины, г/л | 5,8 (5,6; 7,3) | 5,7 (3,7; 7,6) | 5,8 (5,5; 6,7) |
| β-глобулины, г/л | 8,3 (7,1; 8,8) | 8,3 (7,0; 9,5) | 7,9 (6,9; 10,9) |
| γ-глобулины, г/л | 13,3 (11,2; 16,2) | 13,5 (11,3; 16,3) | 14,2(11,8; 16,4) |
| Креатинин, ммоль/л | 80,0 (73; 92) | 69,2 (54,3; 80,0) | 76,5 (70; 82) |
| Биохимическая коагулограмма | | | |
| О. фибриноген, г/л | 3,8 (3,2; 4,3) | 4,3 (3,6; 5,1) ^к | 3,7 (3,4; 4,0) |
| РФМК, мг/дл | 4,0 (4,0; 5,0) | 4,6 (4,0; 5,0) ^к | 4,1 (4,0; 4,1) |

Примечание. Здесь и далее: индекс – достоверность различий между группами р<0,05, индекс со звездочкой – достоверность различий – р<0,001.

Сокращения: ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности,

длительности акромегалии, базальной концентрации гормона роста 22,6 (13,6; 60) мЕд/л при акромегалии с нормогликемией и 16,2 (10,2; 49,1) мЕд/л в группе СД. В подавляющем большинстве пациенты имели избыточную массу тела или ожирение не выше второй степени, высоко-нормальные показатели артериального давления. Узловые эутиреоидные трансформации щитовидной железы отмечены у 35% больных, вторичный гипотиреоз (в обоих случаях – следствие гамма-терапии), медикаментозно компенсированный, имели два пациента. Контрольную группу составили 35 практически здоровых добровольцев, свидетельством физического благополучия которых явилось отсутствие жалоб, пребывания на диспансерном учете, обращений по поводу хронических заболеваний, наличие полной трудоспособности. Клиническая характеристика обследуемого контингента представлена в табл. 1.

Гемограмму и суточную протеинурию исследовали на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer); биохимические показатели (в том числе концентрацию холестерина общего (ОХС) и в составе липопротеидов отдельных классов – низкой плотности (ХС-ЛПНП), высокой плотности (ХС-ЛПВП), уровень триглицеридов, содержание гликированного гемоглобина) на ADVIA 1650 (Bayer). Разгон белковых фракций осуществляли электрофоретическим методом на приборе HYDRASIS (Sebia, Франция). Соматотропный гормон определяли на анализаторе НТ-600 (Россия) с использованием набора Immunotech (Чехия), пролактин – на анализаторе ADVIA «Centauer» (Bayer). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов: активированное парци-

Таблица 3

| Гемограмма при акромегалии в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена, медиана (25; 75) | | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Показатель | Акромегалия | | Здоровые n=35 |
| | нормогликемия n=34 | сахарный диабет n=21 | |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,4 (4,1; 4,8) ^к | 4,4 (4,3; 4,6) ^к | 4,6 (4,2; 5,1) |
| Средний объем эритроцитов, фл | 84,7 (82,6; 91,3) | 87,4 (83,9; 90,6) | 89,4 (84,7; 95,7) |
| Гемоглобин, г/л | 130 (121; 139) ^к | 132 (127; 139) ^к | 138 (130; 149) |
| Гематокрит, % | 39,2 (35,7; 42,0) ^к | 37,8 (36,3; 40) ^к | 43,4 (36,9; 46,0) |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ | 5,3 (4,4; 6,9) ^к | 6,2 (5,5; 6,9) | 6,4 (5,4; 7,7) |
| Сегментоядерные, $\times 10^9/л$ | 2,8 (2,1; 3,3) ^к | 3,1 (2,5; 3,7) | 3,5 (2,8; 3,6) |
| Лимфоциты, $\times 10^9/л$ | 2,1 (1,5; 2,4) ^к | 2,4 (1,8; 2,9) | 2,5 (1,9; 2,9) |
| СОЭ, мм/ч | 13,5 (9,0; 18,0) ^{2к} | 16,0 (13,0; 25,0) ^к | 8,0 (4,0; 14,0) |

альное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген. Для выявления растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) использовали ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат («Технология-стандарт», Россия) в конечной концентрации 1,25 мкг/мл и 2,5 мкг/мл (АДФ1,25, 2,5).

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ STATISTICA (StatSoft, версия 6.1, USA). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили (Me (25; 75), где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили) со сравнением средних рангов для всех групп. Для оценки достоверности различий между двумя группами в случае количественных показателей использовали ранговый критерий Манна-Уитни, различия между качественными переменными исследовали с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). При выявлении связей между сопоставляемыми показателями использовали метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Биохимические показатели пациентов с акромегалией и нормогликемией отличаются от контрольной группы лишь более высоким уровнем общего холестерина ($p=0,006$) и ХС-ЛПВП ($p=0,04$). Наличие СД сопровождается дополнительным приростом концентрации ОХС (+12%, $p=0,04$), триглицеридов (+31%, $p=0,007$) (табл. 2) по отношению к группе с нормогликемией. Параметры белкового спектра в обеих группах не различаются с нормативными показателями, за исключением содержания фибриногена, концентрация которого на 16% ($p=0,007$) превышает показатели группы нормогликемии и контроля.

Клеточный состав крови пациентов с акромегалией с нормогликемией отличается от здоровых незначительным снижением числа эритроцитов (-5% $p=0,04$), концентрации гемоглобина (-6% $p=0,006$), показателя

Таблица 4

| Показатели тромбоцитарного гемостаза пациентов с акромегалией в зависимости от нарушений углеводного обмена, медиана (25; 75) | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Показатель | Акромегалия | | Здоровые n=35 |
| | нормогликемия n=34 | сахарный диабет n=21 | |
| Тромбоцитограмма | | | |
| Тромбоциты $\times 10^9/л$ | 231 (170; 277) | 238 (193; 286) | 262 (202; 323) |
| Средний объем тромбоцитов, $\mu\text{м}^3$ | 10,2 (9,0; 11,5) ^к | 9,8 (9,1; 10,7) ^к | 8,8 (8,2; 9,6) |
| Агрегатограмма АДФ 1,25 мкг/мл | | | |
| Площадь, см^2 | 26,5 (9,2; 41,0) ^к | 28,0 (14,3; 46,0) ^к | 15,7 (8,7; 24,0) |
| Ст. агрегации, % | 39,8 (21,0; 50,7) ^к | 39,0 (22,9; 56,5) ^к | 21,7 (16,9; 35,6) |
| Скорость за 30 сек | 35,4 (26,8; 56,9) ^к | 44,5 (32,4; 53,6) ^к | 25,4 (12,8; 34,4) |
| Дезагрегация, % | n=21 | n=10 | n=28 |
| Агрегатограмма АДФ 2,5 мкг/мл | | | |
| Площадь, см^2 | 41,2 (31,0; 51,0) | 45,2 (34,6; 54,0) ^к | 38,0 (26,0; 42,0) |

гематокрита (-11% $p=0,01$), числа лейкоцитов (-21%), в том числе сегментоядерных (-21%), лимфоцитов (-19%). Наличие гипергликемии сопровождается аналогичными изменениями параметров красной крови и тенденцией к увеличению клеток лейкоцитарного ряда, при этом значимых межгрупповых различий у пациентов с акромегалией в анализируемых параметрах не обнаружено (табл. 3).

Изменения гемостаза у пациентов с акромегалией вне зависимости от наличия гипергликемии (табл. 4) проявляются увеличением среднего объема тромбоцитов (СОТ) +16% ($p=0,008$) в группе нормогликемии и +11% ($p=0,02$) в случае СД, усилением ААКП (+69% и 78% $p=0,03$) за счет увеличения интенсивности (+83% $p=0,002$ и 80% $p=0,008$) и скорости агрегации (+39%, $p=0,009$ и 75%, $p=0,002$). Наличие гипергликемии усугубляет имеющиеся тромбоцитарные дисфункции за счет снижения способности к дезагрегации (48% vs 80% в контроле $\chi^2 = 4,9$, $p=0,02$) и увеличения интенсивности реакций выброса (+19%, $p=0,02$). При этом корреляционный анализ обнаруживает прямые связи умеренной силы концентрации триглицеридов с интенсивностью и скоростью агрегации ($r=0,54$, $p=0,01$ и $r=0,55$, $p=0,04$ соответственно). В показателях коагуляции в группе гипергликемии имеется сопряженное с гиперфибриногенемией повышение концентрации РФМК, иных изменений параметров коагуляционного гемостаза у пациентов с акромегалией обнаружено не было.

Обсуждение

Обладая диабетогенными свойствами, СТГ в высоких концентрациях стимулирует гликогенолиз, угнетает активность гликолитических ферментов, затрудняет утилизацию глюкозы на периферии, повышает активность инсулиназы печени. Указанные нарушения усугубляют имеющуюся инсулинорезистентность, способствуют снижению числа и аффинности инсулиновых рецепторов и в конечном итоге способствуют клинко-лабораторной манифестации нарушений углеводного обмена [4].

Развитие дислипидемии при акромегалии связывают с активацией липолиза, ускорением метабо-

лизма жирных кислот, уменьшением содержания депонированных жиров в печени, увеличением их окисления в периферических тканях [3]. Указанные изменения проявляются повышением содержания НЭЖК, ремнантных частиц, нарушениями в распределении субфракций ЛПНП с изменением их физических свойств, транспорта холестерина. Согласно сведениям [5], гиперлипидемия при акромегалии имеет различные классификационные типы и не зависит от наличия сахарного диабета. Однако, по нашим данным, в случае нормогликемии параметры липидного спектра при акромегалии характеризуются тенденцией к повышению концентрации ОХС и ХС-ЛПВП. Неблагоприятные изменения липидного спектра в виде прироста концентрации ОХС и гипертриглицеридемии выявлены в группе пациентов с СД, что по ряду позиций совпадает с имеющимися литературными сведениями [3] и объясняется снижением активности печеночной триглицерид- и липопротеиновой липазы в условиях инсулинорезистентности.

Небезынтересным представляется анализ клеточного состава крови при акромегалии. В литературе имеются сведения о положительном влиянии СТГ на эритропоэз, лимфопрولیферативные процессы [3], показано устранение вторичной эритремии у пациента с акромегалией по достижении ремиссии основного процесса [8]. Вопреки ожиданию, в показателях гемограммы пациентов с акромегалией в нашем исследовании, в случае нормогликемии отмечается снижение количества клеток лейко- и эритроцитарного ряда, среднего объема эритроцитов и концентрации гемоглобина по отношению к контролю. Наличие гипергликемии сопровождается тенденцией к увеличению клеток лейкоцитарного ряда и отсутствием существенных изменений в показателях красной крови. Выявленные изменения эритроцитарного ростка могут быть связаны с описанными влияниями СТГ на клеточную пролиферацию и структурную модификацию белковых компонентов мембран эритроцитов [16, 17].

Наряду с нарушениями метаболизма и гемограммы изменения гормонального спектра сопровождаются расстройствами гемостаза, исследования которого при акромегалии, согласно литературным данным, сфокусированы преимущественно на изучении фибринолитического потенциала. В частности показано, что при акромегалии изменяется концентрация ингибитора активатора плазминогена, тканевого активатора плазминогена, повышается концентрация фибриногена [18]. Имеются данные, что введение гормона роста увеличивает активность фактора Виллебранда у детей с соматотропной недостаточностью [15]. Достаточно логичной, в этой связи, представляется оценка тромбоцитарных функций, однако сведений о состоянии тромбоцитарного гемостаза при акромегалии в доступной литературе мы не обнаружили. Между тем, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция имеют место при акромегалии. Данные факторы могут служить причиной усиления функциональной активности кровяных пластинок при нормогликемии. Гипергликемия усугубляет

тромбоцитарные дисфункции последствием многочисленных прямых (влияние на мегакариоцитопоэз, ультраструктуру, состав тромбоцитарной мембраны, активация протеин С-киназного механизма, трансформация функционирования ионных каналов, системы вторичных посредников) и опосредованных гипергликемией механизмов (измененные в процессе гликации продукты метаболизма, формирование дисметаболических изменений) [13]. Так, по нашим данным, имеющаяся у пациентов с СД триглицеридемия демонстрирует достаточно тесные корреляционные связи с параметрами тромбоцитарной активности. Повреждающее действие гипергликемии на эндотелий также может играть важную роль в модификации тромбоцитарных функций [9].

Немаловажным фактором риска сосудистых поражений является гиперфибриногенемия, наличие которой выявлено у пациентов с акромегалией при наличии СД. Согласно литературным сведениям, гиперфибриногенемия является независимым прогностическим фактором риска сосудистых поражений [10]. Ее возникновение связывают с образованием в процессе гликирования макромолекулярного комплекса и фибриногена низкого молекулярного веса, устойчивого к протеолитическому действию ферментов плазминовой системы [12].

В целом, результаты исследования свидетельствуют о наличии метаболических и тромбоцитарных изменений у пациентов с акромегалией. Наличие сахарного диабета у данного контингента больных может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска развития атерогенной дислипидемии, гиперфибриногенемии и тромбоцитарных дисфункций в виде снижения дезагрегационных свойств и усиления реакций выброса.

Выводы

- Биохимические показатели пациентов с активной фазой акромегалии с нормогликемией отличаются от контрольной группы более высоким содержанием общего холестерина и ХС-ЛПВП. Наличие СД сопровождается приростом концентрации общего холестерина и триглицеридов, а также повышением концентрации фибриногена и РФМК.
- Гемограмма пациентов с акромегалией характеризуется некоторым снижением числа эритроцитов, гемоглобина, гематокрита по отношению к контролю и повышением СОЭ. Наличие гипергликемии сопровождается аналогичными изменениями параметров красной крови и тенденцией к увеличению клеток лейкоцитарного ряда.
- Акромегалия вне зависимости от наличия гипергликемии характеризуется увеличением среднего объема тромбоцитов и усилением их агрегационной функции. Наличие СД способствует появлению прямых корреляционных связей между измененными показателями липидного спектра и параметрами тромбоцитарной агрегации и сопровождается снижением дезагрегационных свойств тромбоцитов, усилением реакций выброса.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Издание четвертое) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2009. – 103 с.
2. Эндокринология: Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 2008:643.
3. Пронин В.С., Молитвослова Н.Н. Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2009. – С. 171–172.
4. Ayuk J., Sheppard M.C. Growth hormone and its disorders // *Postgrad Med J.* – 2006. – № 82 (963). – P. 24–30.
5. Becker K.L. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism (Third Edition). – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. – 2001. – № 143.
6. Boero L., Manavela M., Rosso L.G. et al. Alterations in biomarkers of cardiovascular disease in active acromegaly // *Clin Endocrinol.* – 2009. – № 70 (1). – P. 88–95.
7. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management // *Endocr Rev.* – 2004. – № 25. – P. 102–152.
8. Grelhier P., Chanson P., Casadevall N. et al. Remission of Polycythemia Vera after Surgical Cure of Acromegaly // *Ann Intern Med.* – 1996. – № 124. – P. 149.
9. Guerci B., Kearney-Schwartz A., Bohme P. et al. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes // *Diabetes Metab (Paris).* – 2001. – № 27. – P. 425–434.
10. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Wilson P.W. et al. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience // *Am Heart J.* – 1990. – № 120. – P. 672–76.
11. Kreze A., Kreze-Spirova E., Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly // *Braz J Med Biol Res.* – 2001. – № 34. – P. 1429–1433.
12. Le Dévéhat C., Khodabandehlou T., Vimeux M. Diabetes mellitus and fibrinogen. Hemorrhological and microcirculatory consequence // *J Mal Vasc.* – 2000. – № 25 (1). – P. 53–57.
13. Michelson A.D. Platelets (Second Edition). Academic Press. – 2007. – P. 697–713.
14. Rajasoorya C., Holdaway I.M., Wrightson P. et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf.)*. – 1994. – № 41. – P. 95–102.
15. Sarji K.E., Levine J.H., Nair R.M.G. et al. Relation between growth hormone levels and von Willebrand factor activity // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1977. – № 45 (4). – P. 853–856.
16. Savino W., Smaniotto S., Dardenne M. Hematopoiesis / In.: *The Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor Axis During Development.* – Springer Sciens + Business Media, Inc. – 2005. – P. 167–168.
17. Sonenberg M. Interaction of Human Growth Hormone and Human Erythrocyte Membranes Studied by Intrinsic Fluorescence // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1971. – № 68 (5). – P. 1051–1055.
18. Targher G., Pichiri I., Zoppini G. et al. Hemostatic and Fibrinolytic Abnormalities in Endocrine Diseases: A Narrative Review // *Semin Thromb Hemost.* – 2009. – № 35 (7). – P. 605–612.

Петрик Г.Г. доц. кафедры терапии №1 ФПК и ППС, ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар
E-mail: pag@mail.ru

Павлищук С.А. проф., зав. кафедрой терапии №1 ФПК и ППС, ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар