

© Перцева Н. О.

УДК 616. 155. 1-008. 64:616. 1-06

Перцева Н. О.

**СТРУКТУРА КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО
ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З ПОГАНЮЮ
КОМПЕНСАЦІЄЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТОНІЇ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

(м. Дніпропетровськ)

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Особливості перебігу, діагностики та лікування супутньої патології при ендокринних захворюваннях», № державної реєстрації 0111U001372.

Вступ. Профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) полягає в інтенсивній корекції багатьох розладів, найважливішими з яких виступають дисфункція ендотелію [6, 9, 13] та ушкодження судинно-тромбоцитарного гемостазу [8].

При ендотеліальній дисфункції, яка характеризується порушенням всіх регуляторних властивостей стінки судин, знижується утворення NO, активується синтез і секреція ендотеліну-1, збільшуються концентрації фактора Вілебранда, інгібітора активатора плазміногену-1 і тромбомодуліну, а також активуються процеси перекисного окислення ліпідів [10, 14]. Важливу роль у патогенезі діабетичних порушень відіграють зміни системи гемостазу та порушення реологічних функцій – ендотелію судин, тромбоцитів, фібринолізу та гемокоагуляції [2, 11].

Гіперліпідемія й дисліпопротеїнемія погіршують реологічні властивості крові, що веде до вповільнення кровообігу й посилення агрегації тромбоцитів. Однією з патогенетичних ланок змін реологічного статусу крові є дестабілізація еритроцитів і тромбоцитів, що виникає при ЦД внаслідок неензиматичного глікування білків, ослаблення антиоксидантних систем та активації перекисного окислення в мембрані клітин [7].

Сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції носять фрагментарний характер і стосуються переважно впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [11]. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів на функціональний стан ендотелію при ЦД 2 типу в поєднанні з АГ на етапах лікування. Потребують з'ясування і подальшої розробки ті численні питання, які пов'язані з аналізом зв'язку між ендотеліальною дисфункцією та морфологічним субстратом ушкодження гемостазу, що відбуваються при розвитку даної патології та її ускладнень.

Метою даного дослідження стало визначення впливу антигіпертензивної терапії на структуру зв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих з поганою компенсацією ЦД 2 типу і АГ.

Об'єкт і методи дослідження. Клініко-лабораторне і морфологічне дослідження проведено у 78 хворих з поганою компенсацією ЦД 2 типу (концентрація глікованого гемоглобіну вище 8%) і гіпертонічною хворобою з АГ 1-3 ступенів (жінок – 65, чоловіків – 13). Верифікацію діагнозів проводили згідно наказів МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. і №1118 від 21.12.2012 р. Пацієнти були розподілені на основну групу (43 особи, середній вік 62,7±5,5 років) і групу порівняння (35 осіб, середній вік 58,4±4,8 років). В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензінперетворюючого фермента, блокаторів β-адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано у необхідних дозах. До основної групи увійшли пацієнти, у яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). Групи хворих були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. Всі дослідження проводили у відповідності з етичними принципами Гельсінської Декларації.

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), проводили дослідження таких спеціальних клініко-лабораторних параметрів: концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну); наявності мікроальбурії (МАУ); швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ); рівні сечовини і креатиніну; концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), а також тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження проводили у відповідності з рекомендаціями фірм-виробників діагностичних тест-систем на ґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [1].

Для ультраструктурного аналізу тромбоцитів фракцію збагаченої тромбоцитами плазми використовували для подальшого дослідження у відповідності з рекомендаціями [12]. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікромомі УМТП-6М ("SELMI", Україна). Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЭМ-100-01 ("SELMI", Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [5]. Вивчення поверхневої цитоархітектури еритроцитів і тромбоцитів венозної крові проводили за допомогою мікроскопа Люмам И-2 («ЛОМО», Росія) у режимі фазового контрасту при використанні пристрою КФ-5. Морфологічне типування формених елементів крові здійснювали за рекомендаціями [4].

Статистичну обробку результатів виконували з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Оцінку відповідності розподілу величин нормальному (Гауса) проводили за допомогою визначення коефіцієнтів ексцесу та асиметрії з використанням відповідних таблиць. Парний кореляційний аналіз проводили на основі обчислення коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (нормальний розподіл) або коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (асиметричний розподіл) з наступним визначенням ступеня його статистичної значущості [3].

Результати досліджень та їх обговорення. У 78 хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією глікемії і АГ попередня антигіпертензивна терапія дозволила досягти цільових значень артеріального тиску (АТ) (нижче за 130/80 мм. рт. ст.) лише у 25 (31,2%) хворих даного контингенту. Величини САТ позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ($r=+0,60$; $p<0,05$) і з рівнем ДАТ ($r=+0,57$; $p<0,05$). У даних хворих вміст HbA1c знаходився у щільному прямому зв'язку з усіма досліджуваними маркерами ендотеліальної функції з високою силою кореляції (від $r=+0,85$ до $r=+0,92$). Також рівень глікованого гемоглобіну достовірно корелював з усіма показниками функції нирок і параметрами атерогенної тріади дисліпідемії.

У пацієнтів з поганою компенсацією ЦД 2 типу і АГ значно зростала сила функціональних зв'язків між ступенем ендотеліальної дисфункції та рівнями HbA1c і САТ, а також спостерігалася достовірна кореляція з більшістю параметрів, що відображають нефропатичні й дисліпідемічні зміни. Найбільш чутливим параметром, що характеризує ушкодження ендотелію, виявився рівень ендотеліну-1, дещо меншою мірою – концентрації фактора Вілебранда і тромбомодуліну.

За результатами кореляційного аналізу, між показниками функції нирок встановлювалися суттєві зв'язки. Найбільш високі значення коефіцієнтів лінійної кореляції відзначались у парах: МАУ і концентрація сечовини ($r=+0,84$), МАУ і рівень креатиніну ($r=+0,77$), концентрації сечовини і креатиніну

($r=+0,82$). У даних пацієнтів спостерігалися достовірні зворотні кореляції між ШКФ і всіма досліджуваними показниками функції нирок. Крім того, більшість цих показників знаходилась у щільному кореляційному зв'язку з рівнем глікованого гемоглобіну, значеннями САТ, маркерами ендотеліальної дисфункції і ознаками атерогенної тріади дисліпідемії, що відображає активну взаємодію між різними ланками розвитку патології у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії.

У хворих даного контингенту спостерігався достовірний позитивний зв'язок між всіма параметрами ліпідемічного профілю, а також між цими параметрами і більшістю інших досліджуваних клініко-лабораторних характеристик. Зокрема, відзначалася висока сила позитивного зв'язку ступеня гіперглікемії з концентраціями загального холестерину ($r=+0,73$; $p<0,05$), холестерину ЛПНЩ ($r=+0,87$; $p<0,05$) і тригліцеридів ($r=+0,80$; $p<0,05$). Звертало на себе увагу утворення щільної кореляції між параметрами ліпідного обміну і показниками ендотеліальної дисфункції. Зокрема, найвища сила прямої кореляції визначалась між рівнями ендотеліну-1 і холестерину ЛПНЩ ($r=+0,81$), тромбомодуліну і загального холестерину ($r=+0,80$), тромбомодуліну і тригліцеридів ($r=+0,83$), що свідчить про щільну взаємодію між патогенетичними ланками, які зумовлюють поглиблення ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії.

Встановлено наявність достовірних зв'язків значної сили між більшістю ультраструктурних параметрів, що характеризують стан тромбоцитарного гемостазу. Найбільш сильні зворотні кореляції встановлювались між вмістом неактивованих і агрегованих тромбоцитів ($r=-0,89$), щільністю упакування альфа-гранул і вмістом агрегованих ($r=-0,86$), дегранульованих ($r=-0,89$) і активованих тромбоцитів ($r=-0,83$), вмістом дельта-гранул і рівнем дегранульованих клітин ($r=-0,82$). Прямі кореляції значно посилювались у таких парах: агреговані і дегранульовані тромбоцити ($r=+0,93$), агреговані й активовані клітини ($r=+0,95$), вміст альфа-гранул і неактивованих тромбоцитів ($r=+0,84$). У даних пацієнтів визначено достовірні кореляційні зв'язки вмісту тромбоцитарних лямбда-гранул і мітохондрій з більшістю показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів. Також спостерігався тісний прямиий зв'язок між концентрацією малих тромбоцитарних агрегатів і вмістом агрегованих ($r=+0,89$) та активованих тромбоцитів ($r=+0,70$), посилювалась зворотна кореляція із часткою неактивованих форм ($r=-0,73$) та щільністю упакування альфа-гранул, утворювались достовірні кореляційні зв'язки з вмістом дельта- і лямбда-гранул ($r=-0,67$ і $r=-0,60$ відповідно). У даного контингенту хворих визначалася наявність достовірних зв'язків між вмістом середніх і великих агрегатів та більшістю ультраструктурних параметрів тромбоцитарного гемостазу. Поряд з різко підвищеним рівнем даних агрегатів та залученням до їх складу змінених лейкоцитів і еритроцитів дана обставина свідчить про суттєву патогенетичну роль агрегатоутворення у розвитку судинно-тромбоцитарних запальних та деструктивних ушкоджень.

При визначенні взаємозв'язку між комплексом клініко-лабораторних параметрів, що характеризують

стан ендотеліальної функції, функції нирок, ліпідемічного профілю, з результатами ультраструктурного аналізу тромбоцитарної ланки гемостазу було встановлено низку суттєвих особливостей. Зокрема, вміст неактивованих тромбоцитів мав високу силу зворотного зв'язку з усіма трьома досліджуваними маркерами ендотеліальної дисфункції у межах від $r = -0,74$ до $r = -0,84$ ($p < 0,05$), а також встановлював достовірну кореляцію з більшістю клініко-лабораторних параметрів за виключенням рівнів ДАТ, гемоглобіну і холестерину ЛПВЩ (рис. 1).

Визначалося суттєве підвищення прямої взаємозалежності між ступенем агрегаційної здатності тромбоцитів і рівнями глікованого гемоглобіну ($r = +0,86$), ендотеліну-1 ($r = +0,95$), фактора Вілебранда ($r = +0,91$) і тромбомодуліну ($r = +0,88$). Також частка агрегованих тромбоцитів значно підсилювала кореляційний зв'язок з більшістю показників функції нирок (найщільніший з них – з МАУ ($r = +0,81$)) і встановлювала достовірні прямі кореляції з параметрами атерогенної тріади дисліпідемії. Аналогічна за напрямком і структурою кореляційна матриця виявлялася при розрахунку коефіцієнтів лінійної кореляції відносно дегранульованих і активованих форм тромбоцитів (рис. 1).

У хворих з поганою компенсацією гіперглікемії значення щільності упакування альфа- і дельта-гранул тромбоцитів знаходились у щільному оборотному зв'язку з рівнями HbA1c, САТ, ендотеліну-1, тригліцеридів. У хворих даного контингенту спостерігалася зворотна кореляція вмісту альфа- і дельта-гранул з концентраціями фактора Вілебранда ($r = -0,66$ і $r = -0,53$ відповідно; $p < 0,05$) та тромбомодуліну ($r = -0,70$ і $r = -0,78$ відповідно; $p < 0,05$), а також посилювалась сила зв'язків з рівнем холестерину ЛПНЩ. Щільність упакування мітохондрій, не дивлячись на суттєво знижений рівень порівняно з контролем, не встановлювала суттєвих кореляційних зв'язків з більшістю клініко-лабораторних параметрів. Лише з рівнем ендотеліну-1 було виявлено зворотну кореляцію ($r = -0,62$). Різде підвищення агрегаційної активності тромбоцитів у хворих з поганою глікемічною компенсацією, що виявлялося у надзвичайно суттєвому зростанні вмісту середніх та великих агрегатів, встановлювало достовірну кореляцію з рівнем глікованого гемоглобіну ($r = +0,55$) і величинами ДАТ ($r = +0,56$), а також з концентраціями всіх досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції (від $r = +0,51$ до $r = +0,62$), рівнями альбумінурії ($r = +0,62$) і ШКФ ($r = -0,50$), холестерину ЛПНЩ ($r = +0,60$) і тригліцеридів ($r = +0,55$).

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,62	+0,86	+0,77	+0,89	-0,83	-0,62	-0,57	+0,21	+0,88	+0,55
2	-0,50	+0,53	+0,49	+0,72	-0,56	-0,31	+0,20	-0,11	+0,69	+0,38
3	-0,32	+0,28	+0,35	+0,52	-0,26	-0,35	+0,16	-0,07	+0,51	+0,56
4	-0,74	+0,95	+0,87	+0,82	-0,77	-0,85	-0,55	-0,62	+0,78	+0,62
5	-0,84	+0,91	+0,74	+0,82	-0,66	-0,70	+0,63	+0,28	+0,59	+0,51
6	-0,80	+0,88	+0,92	+0,77	-0,53	-0,78	-0,61	-0,31	+0,80	+0,64
7	+0,13	-0,03	+0,10	+0,36	+0,26	+0,13	+0,06	+0,23	+0,08	+0,24
8	-0,61	+0,81	+0,74	+0,87	-0,57	-0,52	-0,37	-0,31	+0,77	+0,62
9	+0,53	-0,35	-0,22	-0,69	+0,24	+0,12	+0,09	+0,33	-0,68	-0,50
10	-0,57	+0,76	+0,61	+0,53	-0,15	-0,26	+0,03	-0,25	+0,73	+0,32
11	+0,51	+0,70	+0,56	+0,71	-0,21	-0,38	-0,12	+0,08	+0,54	+0,29
12	-0,64	+0,50	+0,57	+0,76	-0,70	-0,33	+0,17	-0,05	+0,34	+0,25
13	-0,21	+0,11	+0,18	+0,12	+0,23	-0,13	+0,16	+0,21	+0,30	+0,22
14	-0,75	+0,61	+0,78	+0,76	-0,78	-0,84	-0,51	+0,06	+0,51	+0,67
15	-0,67	+0,59	+0,83	+0,61	-0,59	-0,63	-0,34	-0,27	+0,69	+0,55

Рис. 1. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ. Перелік параметрів: 1 – HbA1c; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди; 16 – неактивовані тромбоцити; 17 – агреговані тромбоцити; 18 – дегранульовані тромбоцити; 19 – активовані тромбоцити; 20 – альфа-гранули; 21 – дельта-гранули; 22 – лямбда-гранули; 23 – мітохондрії; 24 – малі тромбоцитарні агрегати; 25 – середні та великі тромбоцитарні агрегати. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ($p < 0,05$).

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,63	+0,70	+0,61	+0,73	-0,64	-0,60	-0,58	+0,14	+0,71	+0,56
2	-0,53	+0,54	+0,54	+0,75	-0,53	-0,23	+0,08	-0,13	+0,53	+0,29
3	-0,21	+0,15	+0,27	+0,53	-0,16	-0,30	+0,21	+0,10	+0,39	+0,53
4	-0,71	+0,78	+0,88	+0,84	-0,76	-0,68	-0,54	-0,58	+0,65	+0,63
5	-0,65	+0,74	+0,72	+0,78	-0,68	-0,71	+0,60	+0,16	+0,55	+0,55
6	-0,59	+0,70	+0,77	+0,62	-0,56	-0,59	-0,63	-0,25	+0,61	+0,62
7	+0,11	-0,12	+0,21	+0,28	+0,03	+0,21	+0,16	-0,03	+0,14	+0,18
8	-0,63	+0,82	+0,72	+0,88	-0,55	-0,55	-0,22	+0,06	+0,52	+0,60
9	+0,55	-0,27	-0,17	-0,71	+0,27	+0,20	+0,06	+0,17	-0,49	-0,52
10	-0,52	+0,74	+0,63	+0,55	-0,21	-0,08	+0,15	+0,11	+0,56	+0,27
11	+0,54	+0,68	+0,55	+0,68	-0,16	-0,31	-0,16	-0,12	+0,36	+0,20
12	-0,60	+0,53	+0,59	+0,74	-0,73	-0,23	+0,21	+0,16	+0,21	+0,18
13	-0,16	+0,08	+0,13	+0,08	+0,05	-0,15	+0,24	+0,27	+0,23	+0,24
14	-0,58	+0,63	+0,61	+0,65	-0,67	-0,60	-0,54	+0,24	+0,53	+0,53
15	-0,65	+0,55	+0,58	+0,57	-0,61	-0,64	-0,22	-0,22	+0,52	+0,38

Рис. 2. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ після стандартного лікування АГ. Перелік параметрів відповідає тим, що наведені у кореляційній матриці на рис. 1. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ($p < 0,05$).

Через 1 рік стандартного лікування АГ спостерігалися суттєві зміни у структурі кореляційних зв'язків між досліджуваними клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у порівнянні з початковим етапом дослідження. Зокрема, спостерігалось зниження сили зв'язку рівня HbA1c з вмістом агрегованих, дегранульованих і активованих тромбоцитів, щільністю альфа-гранул в їх цитоплазмі, вмістом малих тромбоцитарних агрегатів. Проте, протягом досліджуваного періоду залишалися без суттєвих змін кореляційні зв'язки між рівнем глікованого гемоглобіну і вмістом неактивованих тромбоцитів, упакованням дельта- і лямбда-гранул, рівнем циркулюючих середніх і великих тромбоцитарних агрегатів (**рис. 2**). Аналогічним чином змінювалась структура кореляційних зв'язків у групі хворих, що отримували БРА II, але у даній клінічній групі через 1 рік лікування втрачалась достовірна кореляція між концентрацією HbA1c і вмістом великих тромбоагрегатів крові (**рис. 3**).

Концентрація маркерів ендотеліальної дисфункції через 1 рік стандартної антигіпертензивної терапії зберігала достовірні кореляційні зв'язки з морфологічними показниками внутрішньосудинної активації тромбоцитів, вмістом їх гранул та рівнем різних за розмірами тромбоцитарних агрегатів. При цьому спостерігалось зниження сили кореляції рівня ендотеліну-1 з вмістом агрегованих тромбоцитів, дельта-гранул і малих циркулюючих тромбоагрегатів.

Концентрація тромбомодуліну у порівнянні з початком дослідження також виявляла послаблений кореляційний зв'язок з більшістю досліджуваних морфологічних параметрів тромбоцитарного гемостазу. На відміну від групи порівняння, в основній клінічній групі через 1 рік застосування БРА II для корекції АГ спостерігалось зниження сили кореляції між рівнем ендотеліну-1 і всіма ультраструктурними параметрами внутрішньосудинної активації тромбоцитів, за виключенням вмісту лізосом і мітохондрій у складі грануломеру тромбоцитів. Звертала на себе увагу втрата достовірного прямого зв'язку між концентрацією фактора Вілебранда і рівнем циркулюючих тромбоцитарних агрегатів, а також між концентрацією тромбомодуліну і вмістом альфа-гранул. У цілому, структура кореляційних зв'язків між маркерами ендотеліальної дисфункції та морфологічними характеристиками тромбоцитарного гемостазу свідчила про дезінтеграцію означених патогенетичних ланок розвитку хвороби після 1 року антигіпертензивної терапії з використанням БРА II.

Після тривалої антигіпертензивної терапії в обох досліджуваних клінічних групах зберігалися сила і напрямок кореляційних зв'язків між клініко-лабораторними показниками нефропатичних порушень і морфологічними параметрами ушкодження тромбоцитів, які були встановлені на початку дослідження. Виключення становили лише зв'язки між показниками функції нирок і вмістом циркулюючих малих

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,65	+0,63	+0,60	+0,65	-0,61	-0,62	-0,55	+0,23	+0,74	+0,41
2	-0,49	+0,54	+0,51	+0,70	-0,53	-0,30	+0,15	-0,19	+0,51	+0,24
3	-0,23	+0,21	+0,18	+0,55	-0,20	-0,25	+0,11	-0,12	+0,32	+0,57
4	-0,57	+0,69	+0,66	+0,62	-0,55	-0,63	-0,56	-0,60	+0,67	+0,50
5	-0,62	+0,73	+0,75	+0,59	-0,64	-0,73	+0,62	+0,20	+0,40	+0,33
6	-0,54	+0,71	+0,69	+0,56	-0,32	-0,60	-0,64	-0,34	+0,58	+0,51
7	+0,21	-0,12	+0,08	+0,21	+0,14	+0,21	+0,17	-0,04	+0,13	+0,26
8	-0,63	+0,76	+0,75	+0,83	-0,54	-0,53	-0,24	+0,18	+0,59	+0,56
9	+0,54	-0,27	-0,25	-0,66	+0,11	+0,22	+0,12	+0,24	-0,52	-0,35
10	-0,53	+0,75	+0,63	+0,56	-0,17	-0,23	+0,16	-0,21	+0,50	+0,22
11	+0,50	+0,66	+0,57	+0,72	-0,20	-0,16	-0,17	+0,10	+0,32	+0,25
12	-0,62	+0,35	+0,59	+0,61	-0,67	-0,30	+0,25	-0,21	+0,24	+0,15
13	-0,20	+0,22	+0,13	+0,24	+0,21	-0,17	+0,20	+0,35	+0,20	+0,12
14	-0,56	+0,51	+0,60	+0,64	-0,74	-0,62	-0,33	-0,06	+0,31	+0,51
15	-0,51	+0,48	+0,62	+0,58	-0,56	-0,50	-0,27	+0,19	+0,49	+0,41

Рис. 3. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ після лікування АГ з БРА II. Перелік параметрів відповідає тим, що наведені у кореляційній матриці на рис. 1. Жирним шрифтом наведені статистично вагомі коефіцієнти лінійної кореляції ($p < 0,05$).

тромбоцитарних агрегатів: рівень альбумінурії, ШКФ і концентрація сечовини мали значно нижчу силу кореляції з інтенсивністю агрегатоутворення у порівнянні з початковим станом, між рівнем креатиніну і малими тромбоцитарними агрегатами кореляційний зв'язок не виявлявся.

Суттєва різниця між основною клінічною групою і групою порівняння спостерігалася при дослідженні структури кореляційних зв'язків між морфологічними характеристиками судинно-тромбоцитарного гемостазу і показниками ліпідемічних порушень. Зокрема, після 1 року стандартного лікування АГ концентрація загального холестерину позитивно корелювала з вмістом агрегованих, дегранульованих і активованих тромбоцитів, а також мала достовірний зворотній зв'язок з часткою неактивованих клітин і вмістом альфа-гранул, що істотно не відрізнялося від початкового стану. Навпроти, залучення БРА II до корекції артеріального тиску супроводжувалося послабленням кореляційного зв'язку рівня загального холестерину з вмістом активованих тромбоцитів, а сила його зв'язку з часткою агрегованих форм втрачала достовірність протягом тривалого лікування.

Концентрація холестерину ЛПВЩ в обох клінічних групах не виявляла статистично вагомих кореляцій з жодним морфологічним параметром тромбоцитів, що було характерним також для початкового етапу дослідження. Стандартна антигіпертензивна терапія не змінювала структуру щільних взаємозв'язків між концентрацією холестерину ЛПНЩ і показниками

внутрішньосудинної активації тромбоцитів. На відміну від цього, тривале лікування АГ з використанням БРА II супроводжувалося значним послабленням кореляційних зв'язків рівня ЛПНЩ з даними морфологічними показниками, а також з вмістом дельта-гранул і великих тромбоцитарних агрегатів. Через 1 рік лікування із БРА II спостерігалася втрата статистичної вагомості кореляцій між рівнем ЛПНЩ, вмістом лямбда-гранул і малими циркулюючими тромбоагрегатами. Схожі зміни спостерігалися при вивченні кореляційних зв'язків концентрації тригліцеридів з морфологічними показниками тромбоцитарного гемостазу, що поряд із попередніми даними свідчило про більш виразну ефективність БРА II у порівнянні зі стандартною антигіпертензивною терапією.

Висновки.

1. У хворих на ЦД 2 типу і АГ при рівні глікованого гемоглобіну вище 8% на тлі значного посилення зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції й ушкодженої тромбоцитарної ланки гемостазу спостерігаються достовірні кореляції ультраструктурних характеристик тромбоцитів з клініко-лабораторними ознаками нефропатичних і дисліпідемічних змін.

2. Серед них найбільшої сили набувають кореляційні зв'язки у таких парах: агреговані тромбоцити і рівень альбумінурії, агреговані тромбоцити і концентрація сечовини, дегранульовані тромбоцити і вміст холестерину ЛПНЩ, дегранульовані тромбоцити і вміст тригліцеридів, активовані тромбоцити і рівень

альбумінурії, вміст альфа-гранул і рівень холестерину ЛПНЩ, вміст малих тромбоцитарних агрегатів і рівень альбумінурії, що відображає посилення інтеграції провідних патогенетичних ланок за умов декомпенсації гіперглікемії.

3. Після 1 року стандартної антигіпертензивної терапії у хворих з поганою компенсацією ЦД 2 типу та АГ ступінь ендотеліальної дисфункції і ушкодження тромбоцитарного гемостазу корелюють між собою і прогресують пропорційно рівню альбумінурії.

4. Цукрознижувальна терапія у даних хворих, що отримували блокатори рецепторів ангіотензину

II для лікування АГ, забезпечує суттєве послаблення взаємозв'язків між виразністю ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень та ступенем ушкодження судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням впливу тривалої цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії на структуру взаємозв'язків між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами ендотеліальної дисфункції та тромбоцитарного гемостазу у хворих з недостатньою компенсацією ЦД.

Література

1. Алексеев В. В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике [В 2-х томах] / В. В. Алексеев, А. И. Карпищенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
2. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А. С. Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
3. Лакин Г. Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. / Г. Ф. Лакин. – [4-е изд., перераб. и доп.]. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
4. Медведев И. Н. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях / И. Н. Медведев, А. П. Савченко, С. Ю. Завалишина // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 42–45.
5. Мионов А. А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: Методическое руководство / А. А. Мионов, Я. Ю. Комиссарчик, В. А. Мионов. – СПб.: Наука, 1994. – 400 с.
6. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. – 480 с.
7. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // Free Rad. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, № 12. – P. 1563-1574.
8. Demirtunc R. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus / R. Demirtunc, D. Duman, M. Basar // J. Diabetes Complications. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 89-94.
9. Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // J. Hypertension. – 1997. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 55-62.
10. Lusher T. F. Biology of the endothelium / T. F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10, Suppl. 11. – P. 3-10.
11. Mathewkutty S. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment / S. Mathewkutty, D. K. McGuire // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7, № 5. – P. 541-549.
12. Sawatzke C. L. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy / C. L. Sawatzke, C. C. Solomons // J. Clin. Pathol. – 1980. – Vol. 33, № 6. – P. 600-602.
13. Torimoto K. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, Y. Tanaka // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – Vol. 13. – P. 18-24.
14. Xu J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M. N. Zou // Circulation. – 2009. – Vol. 13. – P. 1266-1286.

УДК 616. 155. 1-008. 64:616. 1-06

СТРУКТУРА КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З ПОГАНОЮ КОМПЕНСАЦІЄЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II

Перцева Н. О.

Резюме. У 78 хворих з поганою компенсацією цукрового діабету 2 типу і артеріальною гіпертензією за допомогою клініко-лабораторних, морфологічних методів і кореляційного аналізу було визначено зв'язки між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу. Показано, що після 1 року стандартної антигіпертензивної терапії ступінь ендотеліальної дисфункції і ушкодження тромбоцитарного гемостазу корелюють між собою і прогресують пропорційно рівню альбумінурії. Цукрознижувальна терапія у хворих, що отримували блокатори рецепторів ангіотензину II, забезпечує суттєве послаблення взаємозв'язків між дослідженими патогенетичними ланками хвороби.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, тромбоцитарний гемостаз, кореляція.

УДК 616. 155. 1-008. 64: 616. 1-06

СТРУКТУРА КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ПЛОХОЙ КОМПЕНСАЦИЕЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Перцева Н. О.

Резюме. У 78 больных с плохой компенсацией сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензией с помощью клинико-лабораторных, морфологических методов и корреляционного анализа были определены связи между эндотелиальной дисфункцией, степенью повреждения функции почек, липидемическим профилем и морфологическими изменениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Показано, что после 1 года стандартной антигипертензивной терапии степень эндотелиальной дисфункции и повреждения тромбоцитарного гемостаза коррелируют между собой и прогрессируют пропорционально уровню альбуминурии. Сахароснижающая терапия у больных, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II, обеспечивает существенное ослабление взаимосвязей между изученными патогенетическими звеньями болезни.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, тромбоцитарный гемостаз, корреляция.

UDC 616. 155. 1-008. 64: 616. 1-06

The Structure of Correlations between Endothelial Dysfunction and Vascular-Platelet Hemostasis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Poor Glycemic Compensation after Treatment of Hypertension with Angiotensin II Receptor Antagonists

Pertseva N. O.

Abstract. Background. Many questions about the relationship between endothelial dysfunction and morphological substrate of hemostasis damage that occur during the progress of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension require clarification and further advance.

Objective. The aim of this study is to determine the relationships between endothelial dysfunction, the degree of renal function damage, lipidemic profile and morphological changes of vascular-platelet hemostasis in patients with poor compensation of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension during 1 year of antihypertensive therapy.

Methods. In 78 patients using clinical, laboratory, morphological methods and correlation analysis were identified association between endothelial dysfunction, degree of renal function damage, lipidemic profile and morphological changes of the vascular-platelet hemostasis.

Results. In patients with poor glycemic control content of unactivated platelets had high power feedback with all three studied markers of endothelial dysfunction ranging from $r = -0.74$ to $r = -0.84$ ($p < 0.05$), and set the reliable correlation with the majority of clinical and laboratory parameters except diastolic blood pressure levels, hemoglobin and high density lipoprotein cholesterol.

Initially, the study determined a significant increase in direct interdependence between the degree of platelet aggregation and levels of glycated hemoglobin ($r = +0.86$), endothelin-1 ($r = +0.95$), von Willebrand factor ($r = +0.91$) and thrombomodulin ($r = +0.88$). Also share aggregated platelets greatly strengthened correlation with the majority of renal function parameters (strongest of them – with microalbuminuria ($r = +0.81$)) and established significant direct correlation with parameters of atherogenic dyslipidemia triad. Similar in direction and structure of the correlation matrix revealed when calculating the correlation coefficient of linear relative degranulated and activated platelets forms.

In patients with poor compensation of hyperglycemia the density of packing of the alpha- and delta-granules of platelets were in secure communication with reversible levels of HbA1c, systolic blood pressure, endothelin-1, triglycerides. Patients had inverse correlation of alpha-granules and delta-granules with von Willebrand factor concentrations ($r = -0.66$ and $r = -0.53$ respectively; $p < 0.05$) and thrombomodulin ($r = -0.70$ and $r = -0.78$ respectively; $p < 0.05$), and amplified power relations with low density lipoprotein cholesterol. Packing density of mitochondria, despite the significantly reduced levels compared with controls, not establish significant correlations with most of the clinical and laboratory parameters. Only the level of endothelin-1 were found inverse correlation ($r = -0.62$).

The sharp increase in platelet aggregation activity in patients with poor glycemic compensation, which was manifested in a very significant increase in the content of medium and large units, setting reliable correlation with the level of glycated hemoglobin ($r = +0.55$) and diastolic blood pressure values ($r = +0.56$), as well as the concentrations of all investigated markers of endothelial dysfunction (from $r = +0.51$ to $r = +0.62$), levels of albuminuria ($r = +0.62$) and glomerular filtration rate ($r = -0.50$), low density lipoprotein cholesterol ($r = +0.60$) and triglycerides ($r = +0.55$).

It has been established that in the poor glycemic control by a significant strengthening relationships between indicators of endothelial dysfunction and damaged platelet hemostasis formed extremely dense correlations of ultrastructural characteristics of platelets with clinical and laboratory signs of nephropathic and dyslipidemic changes.

Conclusion. After 1 year of standard antihypertensive therapy the degree of endothelial dysfunction and platelet hemostasis damage correlated and progress in proportion to the level of albuminuria. Hypoglycemic therapy in patients receiving angiotensin receptor blockers II, provides a significant weakening of the relationship between the studied disease pathogenetic components.

Key words: diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, endothelial dysfunction, platelet hemostasis, correlation.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.

Стаття надійшла 12. 09. 2014 р.