

Н.О.Перцева

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, тромбоцитарний гемостаз, взаємозв'язок.

Надійшла: 17.01.2017

Прийнята: 20.02.2017

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2017.1.51-57>

УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНИЙ ГЕМОСТАЗ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ТЛІ ПОГАНОЇ КОМПЕНСАЦІЇ ГЛІКЕМІЇ

Реферат. У 78 хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з артеріальною гіпертензією з поганою компенсацією глікемії 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. Встановлено, що за умов поганого глікемічного контролю на тлі значного посилення зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції й ушкодженої тромбоцитарної ланки гемостазу утворюються надзвичайно сильні кореляції ультраструктурних характеристик тромбоцитів з клініко-лабораторними ознаками нефропатичних і дисліпідемічних змін.

Morphologia. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 51-57.

© Н.О.Перцева, 2017

✉ npertseva@dsma.dp.ua

Pertseva N.O. Endothelial dysfunction and vascular-platelet hemostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension with poor glycaemic compensation.

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. **Methods.** In 78 patients with poor glycaemic compensation using clinical, laboratory, morphological methods and correlational analysis were identified association between endothelial dysfunction, degree of renal function damage, lipidemic profile and morphological changes of vascular-platelet hemostasis. **Results.** In patients with poor glycaemic 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 ($r=-0,62$). **Conclusion.** It has been established that in the poor glycaemic 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.

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

Citation:

Pertseva NO. [Endothelial dysfunction and vascular-platelet hemostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension with poor glycaemic compensation]. *Morphologia*. 2017;11(1):51-7. Ukrainian.

Вступ

Тривале зростання числа хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) значно актуалізує пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів [1]. На перший план виходить профілактика різноманітних ускладнень у цих хворих, яка полягає в інтенсивній корекції багатьох розладів, зокрема, дисфункція ендотелію [2, 3] та ушкодження судинно-тромбоцитарного гемостазу [4, 5]. Важливу роль у патогенезі діабетичних порушень відіграють зміни системи гемостазу та порушення реологічних функцій – ендотелію судин, тромбоцитів, фібринолізу та гемокоагуляції [6]. Виразні гемореологічні дефекти визначаються вже на ранніх стадіях діабетичної ангіопатії та характеризуються підвищенням в'язкості крові, плазми та агрегаційної здатності еритроцитів і тромбоцитів, а також фібринолітичної активності плазми [7].

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 [8]. Деендотелізація судин з оголенням базальної мембрани й нагромадження продуктів розпаду клітин, фібрину, еритроцитарних складів, продуктів гемолізу еритроцитарних речовин і інших факторів, що підвищують внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів, призводять до розвитку хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та інших ускладнень [9, 10].

Сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції носять фрагментарний характер і стосуються переважно впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [7]. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів на функціональний стан ендотелію при ЦД 2 типу в поєднанні з АГ. 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 є визначення зв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих з поганою компенсацією цукрового діабету 2 типу і артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи

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 тіазідоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензінперетворюючого фермента, блокаторів β-адренорецептивів, 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. У контрольній групі (28 волонтерів – практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично вагомо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп. Всі дослідження проводили у відповідності з етичними принципами Гельсінської Декларації з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

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); наявність мікроальбумінурії (МАУ); швидкість 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 фірмовиробників діагностичних тест-систем на ґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [12]. ШКФ розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Імуноферментний аналіз маркерів ендотеліальної дисфункції проводили на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м.Дніпропетровськ) за допомогою наборів реактивів виробництва «Technoclone GmbH» та «Biomedica Medizinprodukte» (Австрія).

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 ультрамікроскопі УМТП-6М ("SELMI", Україна). Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 ("SELMI", Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80000. Електронномікроскопічне дослідження

проводили за стандартною схемою [13]. Вивчення поверхневої цитоархітеконики еритроцитів і тромбоцитів венозної крові проводили за допомогою мікроскопа Люмам И-2 («ЛМО», Росія) у режимі фазового контрасту при використанні пристрою КФ-5. Морфологічне типування формених елементів крові здійснювали за [14].

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 Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона, а у разі відсутності нормального статистичного розподілу. 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 [15].

Результати та їх обговорення

У 78 хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією глікемії і АГ середній рівень концентрації НbA1c достовірно перевищував контрольні значення на 91,8% (група порівняння) і на 88,5% (основна група). У кожного з пацієнтів концент-

рація глікованого гемоглобіну перевищувала 8%, що відповідало критеріям поганої компенсації гіперглікемії. Попередня антигіпертензивна терапія без залучення БРА II 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 НbA1c 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.

Визначення клініко-лабораторних параметрів показало, що при незадовільному глікемічному контролі в основній групі рівні маркерів ендотеліальної дисфункції були різко підвищеними у порівнянні з контрольною групою: ендотеліну-1 – у 12,3 рази, фактора Вілебранда – у 4,5 рази, тромбомодуліну – у 3,7 рази. Аналогічні за ступенем і напрямком зміни спостерігалися у групі порівняння (табл. 1).

Таблиця 1

Стан клініко-лабораторних параметрів у контрольній групі та у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ, $M \pm m$

Параметри	Група контролю	Група порівняння	Основна група
НbA1c (%)	4,61 ± 0,23	8,84 ± 0,33*	8,69 ± 0,35*
САТ (мм.рт.ст.)	122,5 ± 6,9	141,1 ± 7,4	145,7 ± 8,0
ДАТ (мм.рт.ст.)	75,2 ± 7,8	86,4 ± 6,1	89,2 ± 5,9
Ендотелін-1 (фмоль/мл)	0,19 ± 0,06	2,22 ± 0,41*	2,35 ± 0,39*
Фактор Вілебранда (од/мл)	0,63 ± 0,09	2,73 ± 0,38*	2,81 ± 0,34*
Тромбомодулін (нг/мл)	2,62 ± 0,48	9,48 ± 1,71*	9,83 ± 1,63*
Гемоглобін (г/л)	141,2 ± 12,7	133,4 ± 9,6	136,3 ± 11,0
Рівень альбумінурії (мг/л)	8,1 ± 1,3	51,2 ± 6,3*	52,8 ± 8,6*
ШКФ (мл/хв)	98,1 ± 10,8	73,2 ± 10,1*	76,1 ± 6,4*
Сечовина (ммоль/л)	5,62 ± 0,96	9,11 ± 1,36*	9,29 ± 1,60*
Креатинін (ммоль/л)	63,2 ± 8,8	80,3 ± 9,4*	84,0 ± 11,3*
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,10 ± 0,62	5,99 ± 0,41*	5,96 ± 0,38*
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,61 ± 0,35	1,07 ± 0,29	1,14 ± 0,27
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,10 ± 0,41	3,61 ± 0,48*	3,66 ± 0,40*
Тригліцериди (ммоль/л)	1,39 ± 0,18	2,81 ± 0,33*	2,79 ± 0,33*

Примітка: * – достовірна відмінність від групи контролю ($p<0,05$).

У пацієнтів з поганою компенсацією ЦД 2 типу і АГ значно зростала сила функціональних зв'язків між ступенем ендотеліальної дисфункції та рівнями НbA1c і САТ, а також спостерігалася достовірна кореляція з більшістю параметрів, що відображають нефропатичні й дисліпідемічні зміни. Найбільш чутливим параметром, що характеризує uszkodження ендотелію, виявився рівень ендотеліну-1, дещо меншою мірою – концентрації фактора Вілебранда і тромбомодуліну.

Клініко-лабораторні дані, що характеризують функцію нирок, суттєво не розрізнялися між двома досліджуваними клінічними групами і свідчили про значні нефропатичні зміни у даних хворих. Зокрема, МАУ спостерігалась у 62 (79,5%) пацієнтів; середній рівень альбумінурії у 6,3 рази (група порівняння) та у 6,5 рази (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурія спостерігалась у 7 (9,0%) хворих. Середнє значення ШКФ у пацієнтів групи

порівняння на 25,4% ($p < 0,05$) поступалося контрольній величині, у хворих основної групи – на 22,4% ($p < 0,05$). Загалом, ШКФ була незначно зниженою (60-89 мл/хв) у 49 (62,8%) пацієнтів, помірно зниженою (30-59 мл/хв) – у 9 (11,5%) хворих. Концентрації сечовини і креатиніну у більшості хворих перевищували верхню межу референсного інтервалу (табл. 5.1). У хворих групи порівняння їх середні рівні достовірно перевищували показники групи контролю на 62,1% і 27,1%, у пацієнтів основної групи – на 65,3% і 32,9% відповідно.

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 пацієнтів з рівнем HbA1c вище 8% 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 триади дисліпідемії, що відображає активну взаємодію між різними ланками розвитку патології у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії.

Аналіз ліпідемічного профілю крові виявив значні статистично вагомні відмінності у пацієнтів з ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ від середніх значень контрольної групи. Зокрема, середня концентрація загального холестерину в обох клінічних групах на 46,1% ($p < 0,05$) перевищувала контрольний рівень, причому у 70 (87,5%) обстежуваних спостерігалось перевищення цільових значень, передбачуваних рекомендаціями ESC (2007). Концентрація холестерину ЛПВЩ за рахунок широкого варіювання не відрізнялася від контрольних величин у статистично вагомому ступені. Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ, навпроти, було вірогідним: у групі порівняння – на 71,9%, в основній групі – на 74,3%. При визначенні величини тригліцеридів крові у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії спостерігалось 2-разове перевищення контрольного рівня в обох досліджуваних клінічних групах (див. табл. 1).

Результати кореляційного аналізу показали достовірний позитивний зв'язок між всіма параметрами ліпідемічного профілю, а також між цими параметрами і більшістю інших досліджуваних клініко-лабораторних характеристик. У хворих з рівнем HbA1c понад 8% різко зростала 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.

Морфологічний аналіз формених елементів крові у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ виявив різку активацію тромбоцитів із залученням лейкоцитів різних типів. Зокрема, частка активованих тромбоцитів зростала більш ніж 2,5-разово у порівнянні з контрольними значеннями, перевищуючи вміст неактивованих клітин (табл. 2).

В обох досліджуваних клінічних групах спостерігалось значне зростання кількості агрегованих форм: у групі порівняння – у 2,6 рази, в основній групі – у 2,7 рази. Дегранульовані тромбоцити за відносним вмістом у 3,1 рази (група порівняння) та у 3,2 рази (основна група) перевищували показник групи контролю за рахунок вивільнення альфа-гранул і дельта-гранул, а також достовірного зменшення вмісту лізосом і мітохондрій.

Встановлено наявність достовірних зв'язків значної сили між більшістю ультраструктурних параметрів, що характеризують стан тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з концентрацією глікованого гемоглобіну вище 8%. 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 ($r = +0,84$). На відміну від групи хворих з якісним глікемічним контролем, у даних пацієнтів посилювались або утворювались достовірні кореляційні зв'язки вмісту тромбоцитарних лямбда-гранул і мітохондрій з більшістю показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів.

У складі збагаченої тромбоцитами фракції крові при проведенні фазово-контрастної мікроскопії спостерігалось статистично вагоме зменшення вмісту нормальних дископодібних тромбоцитів у групі порівняння (на 35,7%) і основній клінічній групі пацієнтів (на 36,7%) за рахунок різкого зростання кількості дискоехіноцитів (у 2,7 рази), сфероцитів (у 3,8 рази) і сфероехіноцитів (у 1,9 рази), що призводило до 2,5-разового

підвищення вмісту активних форм. У хворих з поганою компенсацією гіперглікемії концентрація малих тромбоцитарних агрегатів крові в середньому у 4,7 рази перевищувала значення контрольної групи; спостерігалось різке (у 25,6 рази) перевищення контрольних значень вмісту серед-

ніх і великих тромбоцитарних агрегатів, а також підвищення вмісту зворотно і незворотно трансформованих еритроцитів як у групі порівняння (на 50,1% і 24,5% відповідно; $p < 0,05$), так і в основній клінічній групі – на 50,4% і 25,5% ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 2
Стан морфологічних параметрів крові у контрольній групі та у хворих на ЦД 2 типу з поганою компенсацією і АГ, $M \pm m$

Параметри	Група контролю	Група порівняння	Основна група
Неактивовані тромбоцити (%)	75,5 ± 9,3	37,9 ± 3,3*	38,1 ± 3,9*
Агреговані тромбоцити (%)	6,8 ± 0,82	17,9 ± 1,9*	18,4 ± 1,7*
Дегранульовані форми (%)	6,3 ± 1,1	19,3 ± 3,0*	19,9 ± 2,4*
Активовані тромбоцити (%)	24,5 ± 1,9	62,1 ± 7,0*	61,9 ± 5,1*
Альфа-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,108±0,031	0,051±0,012*	0,050±0,008*
Дельта-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,037±0,012	0,024±0,004*	0,023±0,004*
Лямбда-гранули (мкм ⁻²)	0,142±0,037	0,093±0,016*	0,091±0,011*
Мітохондрії (мкм ³ /мкм ³)	0,024±0,008	0,013±0,003*	0,013±0,002*
Дискоцити (%)	83,4 ± 4,8	53,6 ± 2,9*	52,8 ± 2,4*
Дискоехіноцити (%)	11,6 ± 4,2	31,7 ± 4,1*	30,9 ± 3,7*
Сфероцити (%)	2,91 ± 0,70	10,32 ± 1,33*	11,10 ± 2,42*
Сфероехіноцити (%)	1,68 ± 0,33	3,18 ± 0,52*	3,09 ± 0,56*
Біполярні тромбоцити (%)	0,53 ± 0,18	1,06 ± 0,15*	1,12 ± 0,13*
Активні тромбоцити (%)	16,6 ± 2,2	41,0 ± 4,6*	40,4 ± 4,9*
Малі тромбоцитарні агрегати	3,10 ± 0,71	14,7 ± 1,67*	14,5 ± 1,72*
Великі тромбоагрегати	0,17 ± 0,02	4,31 ± 0,60*	4,36 ± 0,55*
Нормальні еритроцити (%)	87,53 ± 0,94	82,30 ± 1,57*	82,24 ± 1,39*
Зворотно змінені (%)	9,52 ± 0,87	14,29 ± 0,96*	14,32 ± 0,83*
Незворотно змінені (%)	2,74 ± 0,19	3,41 ± 0,35*	3,44 ± 0,23*

Примітка: * – достовірна відмінність від групи контролю ($p < 0,05$).

За даними кореляційного аналізу, у даних хворих спостерігався тісний прямий 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 ускладнень.

При визначенні взаємозв'язку між комплексом клініко-лабораторних параметрів, що характеризують стан ендотеліальної функції, функції нирок, ліпідемічного профілю у хворих на ЦД 2 типу і АГ, з результатами ультраструктурного аналізу тромбоцитарної ланки гемостазу було

отримано низку суттєвих розрізень у структурі кореляційних зв'язків у групах пацієнтів з різним рівнем компенсації гіперглікемії. Зокрема, у хворих з незадовільним глікемічним контролем 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 посилювала 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 бі-

льшістю клініко-лабораторних параметрів. Лише з рівнем ендотеліну-1 було виявлено зворотну кореляцію ($r=-0,62$). Різке 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 ($p<0,05$).

Підсумок

У хворих на ЦД 2 типу з АГ з поганою компенсацією гіперглікемії вміст маркерів ушкодження ендотелію виходить за межі відповідних референсних інтервалів і перевищує їх контрольні значення у 12,3 рази (ендотелін-1), у 4,5 рази (фактор Вілебранда) і у 3,7 рази (тромбомодулін). 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. Серед них у хворих з поганою компенсацією гіперглікемії 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, деграну-

льовані 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.

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 поганою компенсацією ЦД.

Літературні джерела References

1. Shilov AM. Gipertenziya i reologiya krovi [Hypertension and blood rheology]. Moscow: BARS; 2005. 328 p. Russian.
2. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;13:18-24.
3. Blair P. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009;23(4):177-89.
4. Demirtunc R, Duman D, Basar M. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2009;23(2):89-94.
5. Barkis GL. Pathogenesis of hypertension in diabetes. *Diabetes Rev*. 1995;3:460-76.
6. Vaskina EA, Tsirendorzhiyev DD, Demina LM. Rol neytrofilov i prooksidantnogo potentsiala krovi v razvitiі endotelialnoy disfunktsii pri arterialnoy gipertenzii [Role of neutrophils and pro-oxidant capacity of the blood in the development of endothelial dysfunction in hypertension]. *Bulletin SO RAMN*. 2003;2:107-12. Russian.
7. Mathewkutty S, McGuire DK. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(5):541-9.
8. Martin-Gallan P, Carrascosa A, Gussinye M, Dominguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complica-

- tions. *Free Rad Biol Med*. 2003;34(12):1563-74.
9. Heude B. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes. *Amer J Clin Nutrition*. 2003;77(4):803-8.
10. Vitkovskiy YuA, Kuznik BI, Solpov AV. [Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adhesion]. *Medical immunology*. 2006;5:745-52. Russian.
11. Alekseev VV, Karpishchenko AI. [Medical laboratory technology. Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 386 p. Russian.
12. Sawatzke CL, Solomons CC. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy. *J Clin Pathol*. 1980;33(6):600-2.
13. Mironov AA, Komissarchik YuYa, Mironov VA. *Metody elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: Metodicheskoe rukovodstvo*. [Electron microscopy methods in biology and medicine : Methodological Guide]. St. Petersburg: Science; 1994. 400 p. Russian.
14. Medvedev IV, Kumova TA. Oslablenie agregatsionnoy sposobnosti trombocytov u bolnykh arterialnoy gipertoniei pri metabolicheskom sindrome na fone lozartana. [Weakening aggregability platelets in hypertensive patients with metabolic syndrome on a background of losartan]. *Russ J Cardiol*. 2008;5:53-5. Russian.
15. Lakin GF. *Biometriya* [Biometrics: 4th ed.]. Moscow: Vysshaya shkola; 1990. 352 p. Russian.

Перцева Н.О. Эндотелиальная дисфункция и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией на фоне плохой компенсации гликемии.

Реферат. У 78 больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией с плохой компенсацией гликемии 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. Установлено, что в условиях плохого гликемического контроля на фоне значительного усиления связей между показателями эндотелиальной дисфункции и поврежденного тромбоцитарного звена гемостаза формируются чрезвычайно плотные корреляции ультраструктурных характеристик тромбоцитов с клинико-лабораторными признаками нефропатических и дислипидемических изменений.

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