

Вплив тривалої антигіпертензивної терапії на структуру зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції і тромбоцитарного гемостазу у хворих із компенсованим цукровим діабетом 2 типу

Н.О. Перцева

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме. Метою дослідження було вивчення впливу антигіпертензивної терапії на структуру зв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із компенсованим цукровим діабетом 2 типу і артеріальною гіпертензією. У 69 хворих 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 протягом 1 року антигіпертензивної терапії. За умов доброї компенсації цукрового діабету морфологічні критерії пошкодження тромбоцитарного гемостазу чітко корелюють із маркерами ендотеліальної дисфункції, проте не виявляють істотних взаємозв'язків із більшістю показників функції нирок і ліпідного спектра крові. Отримані результати свідчать, що залучення блокаторів рецепторів ангіотензину II не змінює істотно структуру взаємозв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень, ушкоджень тромбоцитарного гемостазу порівняно зі стандартною антигіпертензивною терапією.

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

Профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) по-

лягає в інтенсивній корекції багатьох розладів, найважливішими з яких виступають дисфункція ендотелію [1,2] та ушкодження судинно-тромбоцитарного гемостазу [3].

При ендотеліальній дисфункції, яка характеризується порушенням всіх регуляторних властивостей стінки судин, знижується утворення NO, активу-

* адреса для листування (Correspondence): ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044, Україна. e-mail: npertseva@dsma.dp.ua

© Н.О. Перцева

ється синтез і секреція ендотеліну-1, збільшуються концентрації фактора Вілебранда, інгібітора активатора плазміногену-1 і тромбомодуліну, а також активуються процеси перекисного окислення ліпідів [4]. Важливу роль у патогенезі діабетичних порушень відіграють розлади в системі гемостазу та порушення реологічних функцій – ендотелію судин, тромбоцитів, фібринолізу та гемокоагуляції [5,6].

Гіперліпідемія й дисліпопротеїнемія погіршують реологічні властивості крові, що веде до уповільнення 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, послаблення 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 [6]. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів на функціональний стан ендотелію при ЦД2 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 є 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 із доброю компенсацією ЦД2 і АГ.

Матеріали та методи

Клініко-лабораторне і морфологічне дослідження проведено в 69 хворих із доброю компенсацією ЦД2 (концентрація глікованого гемоглобіну до 7%) і гіпертонічною хворобою з АГ 1-3 ступенів (жінок – 54, чоловіків – 15). Верифікацію діагнозів проводили згідно з наказами МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. і №1118 від 21.12.2012 р. Пацієнти були розподілені на основну групу (37 осіб, середній вік $63,7 \pm 5,1$ року) і групу порівняння (32 особи, середній вік $60,6 \pm 5,5$ року). В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тіазидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано в не-

обхідних 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. Усі дослідження проводили у відповідності до етичних принципів Гельсінської Декларації.

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), проводили дослідження наступних спеціальних клініко-лабораторних параметрів: концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну); наявності мікроальбумінурії (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 до рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем згідно із сучасними принципами лабораторних технологій [8].

Для ультраструктурного аналізу тромбоцитів фракцію збагаченої тромбоцитами плазми використовували для подальшого дослідження у відповідності до рекомендацій [9]. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікромомі 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. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [10]. Вивчення поверхневої цитоархітекτονіки еритроцитів і тромбоцитів венозної крові проводили за допомогою мікроскопа Люма І-2 («ЛОМО», Росія) в режимі фазового контрасту при використанні пристрою КФ-5. Морфологічне типування формених елементів крові здійснювали за відповідними рекомендаціями [11].

Статистичну обробку результатів виконували з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розбіжностей між вибірками проводили з урахуванням парного t -критерію Стюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона в разі відсутності нормального статистичного розподілу. Оцінку відповідності розподілу величин нормальному розподілу 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 (асиме-

Оригінальні дослідження

тричний розподіл) з наступним визначенням ступеня його статистичної значущості [12].

Результати та їх обговорення

У пацієнтів із доброю компенсацією ЦД2 і АГ антигіпертензивна дія попередньої терапії дозволила досягти цільових значень артеріального тиску (АТ) в 49 (71,0%) хворих, причому значення САТ (на відміну від ДАТ) позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ($r=+0,55$; $p<0,05$). Рівні кожного з показників ендотеліальної дисфункції мали достовірний позитивний зв'язок між собою, а також із концентрацією глікованого гемоглобіну (табл. 1). Рівень HbA_{1c} достовірно корелював із величинами САТ, альбумінурії, концентрацією ЛПНЩ. Також прямий кореляційний зв'язок виявлявся між вмістом ендотеліну-1 і тромбомодуліну та величинами САТ, що віддзеркалює тісну патогенетичну взаємозалежність між характером ушкодження ендотелію та ефективністю попередньої антигіпертензивної терапії в даного контингенту хворих.

За результатами кореляційного аналізу між показниками функції нирок відмічалися суттєві прямі зв'язки: рівень альбумінурії корелював із концентраціями сечовини ($r=+0,71$; $p<0,05$) і креатиніну в крові ($r=+0,55$; $p<0,05$), проте не виявляв суттєвої взаємозалежності з ШКФ, що, на наш погляд, пов'язано з поліфакторністю формування фільтраційної функції у хворих з АГ. Підтвердженням цього припущення була відсутність достовірних кореляцій показників ШКФ із більшістю інших вивчених клініко-лабораторних параметрів, за виключенням зворотного зв'язку з концентрацією фактора Вілебранда ($r=-0,60$; $p<0,05$).

На особливу увагу заслуговує наявність найтісніших зв'язків між величинами альбумінурії і рівнем глікованого гемоглобіну ($r=+0,76$; $p<0,05$), концентраціями ендотеліну-1 ($r=+0,66$; $p<0,05$) і фактора Вілебранда ($r=+0,59$; $p<0,05$). Зважаючи на те, що альбумінурія досягала рівня 20 мг/л лише в 34,8% хворих із добре компенсованим ЦД, чітка кореляція даного параметра з маркерами ендотеліальної дисфункції вказує на його роль не лише як показника ниркової функції, а й чутливого індикатора ушкодження ендотелію за умов якісного контролю глікемії в даних пацієнтів.

У дослідженні виявлено достовірний позитивний зв'язок між вмістом загального холестерину і холестерину ЛПНЩ, зворотну кореляцію – із холестерином ЛПВЩ. Також тісний негативний зв'язок спостерігався між концентраціями холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ ($r=-0,68$; $p<0,05$); значна позитивна кореляція зв'язувала ці обидва па-

раметри з рівнем тригліцеридемії, відображаючи атерогенну тріаду дисліпідемії у хворих на ЦД2. Звертало на себе увагу існування значної кореляції між параметрами ліпідного обміну і показниками ендотеліальної дисфункції – підвищеними рівнями ендотеліну-1 і тромбомодуліну. Зважаючи на роль ендотеліну-1 як одного з найпотужніших вазоконстрикторів, а також на значення тромбомодуліну в реалізації патологічних наслідків ендотеліальної дисфункції, можна зробити припущення про взаємну ініціалізацію патогенетичних механізмів зростання дисліпідемії в пацієнтів з АГ навіть за умов нормоглікемії. Це припущення підтверджувалось наявністю достовірного кореляційного зв'язку між концентрацією холестерину ЛПНЩ і рівнем глікованого гемоглобіну у хворих групи порівняння та в пацієнтів основної групи ($r=+0,67$).

За даними морфологічного аналізу формених елементів крові, на тлі тісних кореляційних зв'язків між вмістом активованих, дегранульованих і агрегованих тромбоцитів щільність упакування альфа-гранул також чітко корелювала з характеристиками внутрішньосудинної активації тромбоцитів. Вміст дельта-гранул за рахунок значного варіювання їх кількості в грануломері тромбоцитів не відрізнявся статистично вірогідно від показників контрольної групи, проте кореляційний аналіз виявив їх достовірний зворотний зв'язок із відносною кількістю агрегованих ($r=-0,51$; $p<0,05$) і дегранульованих клітин ($r=-0,69$; $p<0,05$), а також пряму кореляцію із вмістом альфа-гранул і лямбда-гранул тромбоцитів. На наш погляд, ці дані свідчать про залучення механізмів утримування дельта-гранул у тромбоплазмі, що запобігає вивільненню неметаболічного АТФ, АДФ, серотоніну і кальцію в кров за умов нормоглікемії. З іншого боку, наведені результати вказують на підвищений рівень напруги гранулярного апарату тромбоцитів, що безпосередньо відповідає за реалізацію тромбоцитарного гемостазу.

Один із найважливіших аспектів даної роботи полягав у визначенні взаємозв'язку між комплексом клініко-лабораторних параметрів, що характеризують стан ендотеліальної функції, функції нирок, ліпідемічного профілю у хворих на ЦД2 з АГ, із результатами ультраструктурного аналізу тромбоцитарної ланки гемостазу. З цією метою в дослідженні визначені коефіцієнти парної лінійної кореляції між означеними показниками, які наведені в кореляційній матриці (табл. 1).

Результати кореляційного аналізу показали наявність достовірного зворотного зв'язку між вмістом неактивованих тромбоцитів та концентраціями ендотеліну-1 ($r=-0,53$; $p<0,05$), фактора Вілебранда ($r=-0,68$; $p<0,05$) та тромбомодуліну ($r=-0,55$; $p<0,05$).

Найбільша кількість і сила кореляцій між морфологічними показниками внутрішньосудинної активації тромбоцитів і досліджуваними клініко-лабораторними параметрами спостерігалась щодо активованих і агрегованих форм клітин. Зокрема, підвищений рівень активованих тромбоцитів у хворих даного контингенту мав достовірний високий ступінь прямої кореляції з вмістом глікованого гемоглобіну ($r=+0,79$), значеннями САТ ($r=+0,63$), концентрацією маркерів ендотеліальної дисфункції, у тому числі рівнем альбумінурії ($r=+0,73$), а також зі значеннями загального холестерину ($r=+0,64$) і холестерину ЛПНЩ ($r=+0,79$). Вміст агрегованих тромбоцитів статистично суттєво позитивно корелював із рівнем HbA_{1c} ($r=+0,73$), всіма маркерами ендотеліальної дисфункції, концентраціями сечовини ($r=+0,51$) і креатиніну ($r=+0,58$). На відміну від цього, значення відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів достовірно корелювали лише з рівнями ендотеліну-1 ($r=+0,75$) та тромбомодуліну ($r=+0,62$). Представлений спектр взаємозв'язків свідчить про тісну взаємодію між змінами функції ендотелію, ліпідемічним профілем і показниками внутрішньосудинної активації тромбоцитів, проте у хворих із добре компенсованим ЦД найбільш чутливими до патогенетичних зсувів та першими, що вступають в їх реалізацію і взаємодіють між собою, виявлялися підвищення рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції та активація тромбоцитів

переважно в напрямку підвищення їх агрегаційної здатності.

Дегранульовані форми тромбоцитів, не дивлячись на значно підвищений рівень порівняно з контрольною групою, не демонстрували достовірних кореляційних зв'язків із більшістю клініко-лабораторних параметрів. Лише з рівнем ендотеліну-1 та концентрацією тромбомодуліну було виявлено позитивну лінійну кореляцію, проте вміст альфа-гранул знаходився в тісній зворотній кореляції не лише з ендотеліном-1 ($r=-0,57$; $p<0,05$), а також із концентрацією HbA_{1c} ($r=-0,76$; $p<0,05$) та більшістю показників ліпідемічного профілю.

Підвищення агрегаційної активності тромбоцитів у хворих із добре компенсованим ЦД, що виявлялося у дворазовому зростанні вмісту циркулюючих малих агрегатів, достовірно корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну ($r=+0,66$) і величинами САТ ($r=+0,58$), а також із концентраціями маркерів ендотеліальної дисфункції та показниками функції нирок, проте не мало будь-яких суттєвих зв'язків із ліпідемічним профілем у хворих даного контингенту.

Через 1 рік стандартного лікування АГ спостерігалися суттєві зміни в структурі кореляційних зв'язків між досліджуваними клініко-лабораторними і морфологічними параметрами. Зокрема наприкінці 1 року спостережень у даній клінічній групі відбувалося послаблення сили зв'язку рівня HbA_{1c}

Таблиця 1. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на добре компенсований ЦД2 з АГ

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,20	+0,73	+0,32	+0,79	-0,76	-0,20	-0,06	+0,13	+0,66	+0,19
2	-0,07	+0,15	+0,28	+0,63	-0,32	-0,17	+0,12	-0,21	+0,58	+0,26
3	+0,14	+0,08	+0,22	+0,17	+0,06	-0,23	+0,09	-0,15	+0,13	+0,03
4	-0,53	+0,86	+0,75	+0,63	-0,57	-0,60	-0,04	+0,24	+0,72	+0,32
5	-0,68	+0,70	+0,16	+0,58	-0,25	-0,08	+0,32	+0,18	+0,25	+0,16
6	-0,55	+0,74	+0,62	+0,60	-0,16	-0,25	-0,05	-0,18	+0,67	+0,19
7	+0,16	+0,09	+0,30	+0,06	+0,23	+0,15	-0,03	+0,10	+0,08	+0,24
8	-0,30	+0,62	+0,40	+0,73	-0,08	-0,28	+0,21	-0,14	+0,53	-0,09
9	+0,11	+0,26	-0,14	+0,07	+0,20	+0,16	+0,12	-0,21	+0,09	+0,16
10	-0,27	+0,51	+0,21	-0,1	-0,22	-0,35	+0,08	-0,12	+0,57	-0,07
11	+0,15	+0,58	+0,16	+0,31	-0,19	-0,08	-0,15	+0,21	+0,04	+0,19
12	-0,22	-0,07	+0,37	+0,64	-0,71	-0,27	+0,28	-0,11	+0,15	+0,21
13	-0,13	+0,18	+0,09	+0,27	+0,06	-0,17	+0,22	+0,25	+0,24	+0,32
14	+0,07	+0,20	+0,17	+0,79	-0,48	-0,62	+0,13	+0,13	+0,07	+0,06
15	-0,20	+0,07	-0,30	+0,14	-0,55	-0,51	-0,30	+0,04	-0,19	-0,14

Перелік параметрів тут і в таблицях 2 і 3: 1 – HbA_{1c}; 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 наведено статистично вірогідні коефіцієнти лінійної кореляції ($p<0,05$).

з вмістом агрегованих і активованих тромбоцитів, щільністю альфа-гранул в їх цитоплазмі порівняно з початком дослідження. Втрачала достовірність взаємозалежність між рівнем глікованого гемоглобіну і концентрацією малих тромбоцитарних агрегатів (табл. 2). Аналогічним чином змінювалась структура кореляційних зв'язків у групі хворих, що отримували БРА ІІ (табл. 3).

У хворих обох клінічних груп спостерігалось зниження щільності лінійної кореляції між значеннями САТ і часткою активованих тромбоцитів, втрачала достовірність сила зв'язку між САТ і рівнем малих циркулюючих тромбоагрегатів. Після тривалої антигіпертензивної терапії АГ втрачався зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції та рівнем неактивованих і агрегованих тромбоцитів. В обох клінічних групах кореляція між рівнем ендотеліну-1 та вмістом агрегованих,

Оригінальні дослідження

дегранульованих і активованих тромбоцитарних форм ставала менш щільною порівняно з початковими значеннями, хоча й зберігала достовірність. На відміну від стандартної терапії АГ, залучення БРА II призводило до втрати суттєвого зв'язку між концентрацією ендотеліну-1 і вмістом альфа- та дельта-гранул тромбоцитів. Також в основній клінічній групі через 1 рік застосування БРА II втрачали достовірність кореляційні зв'язки концентрацій фактора Вілебранда і тромбомодуліну з вмістом альфа-гранул тромбоцитів, тоді як після стандартного лікування АГ сила відповідних зв'язків залишалася на статистично значущому рівні.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД2 з доброю компенсацією і АГ після стандартного лікування АГ

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,11	+0,58	+0,22	+0,62	-0,59	-0,08	-0,15	+0,24	+0,42	+0,19
2	-0,18	+0,13	+0,22	+0,51	-0,21	-0,18	+0,26	-0,14	+0,38	+0,26
3	-0,15	+0,13	+0,03	+0,24	+0,12	-0,21	+0,16	+0,17	+0,06	-0,23
4	-0,42	+0,67	+0,64	+0,52	-0,55	-0,63	-0,18	+0,13	+0,54	+0,20
5	-0,36	+0,55	+0,21	+0,49	-0,14	-0,18	+0,23	+0,07	+0,17	+0,11
6	-0,39	+0,52	+0,43	+0,47	-0,11	-0,23	-0,20	-0,16	+0,52	+0,05
7	+0,06	+0,20	+0,11	+0,14	+0,19	+0,11	-0,07	+0,14	+0,12	+0,07
8	-0,22	+0,64	+0,34	+0,53	-0,15	-0,18	+0,13	-0,24	+0,36	-0,15
9	+0,14	+0,07	-0,18	+0,27	+0,23	+0,11	+0,20	+0,16	+0,05	+0,12
10	-0,13	+0,55	+0,06	-0,21	-0,19	-0,08	-0,15	+0,21	+0,52	-0,18
11	+0,24	+0,57	+0,14	+0,22	-0,30	-0,21	-0,19	+0,11	+0,18	+0,13
12	-0,15	-0,23	+0,21	+0,49	-0,53	-0,18	+0,15	-0,17	+0,23	+0,11
13	+0,22	-0,17	+0,12	+0,20	+0,24	+0,11	+0,27	+0,13	+0,21	+0,19
14	+0,16	+0,05	+0,17	+0,61	-0,52	-0,38	+0,19	+0,22	+0,17	+0,24
15	-0,22	+0,18	+0,30	+0,28	-0,58	-0,50	+0,26	-0,17	+0,12	+0,15

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД2 з доброю компенсацією і АГ після лікування АГ з БРА II

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,18	+0,55	+0,26	+0,60	-0,53	-0,14	-0,11	+0,17	+0,41	+0,21
2	-0,22	-0,09	+0,37	+0,48	-0,25	-0,20	+0,22	-0,14	+0,35	+0,18
3	+0,05	+0,12	+0,20	+0,22	+0,14	-0,17	+0,19	-0,08	+0,11	+0,16
4	-0,38	+0,66	+0,53	+0,50	-0,40	-0,42	-0,23	+0,14	+0,54	+0,25
5	-0,41	+0,52	+0,20	+0,35	-0,12	-0,18	+0,24	+0,11	+0,15	+0,17
6	-0,35	+0,54	+0,40	+0,31	-0,17	-0,23	-0,30	-0,22	+0,51	+0,20
7	+0,26	+0,19	+0,20	+0,16	+0,13	+0,25	-0,13	+0,13	+0,18	+0,14
8	-0,20	+0,39	+0,21	+0,50	-0,13	-0,18	+0,25	-0,24	+0,36	-0,27
9	+0,15	+0,18	-0,04	+0,17	+0,23	+0,18	+0,25	+0,22	+0,17	+0,21
10	-0,22	+0,55	+0,12	-0,19	-0,20	-0,23	+0,14	-0,17	+0,54	-0,11
11	+0,04	+0,51	+0,21	+0,08	-0,14	-0,20	-0,22	+0,15	+0,11	-0,13
12	-0,16	-0,22	+0,24	+0,52	-0,57	-0,23	+0,18	-0,14	+0,06	+0,16
13	+0,09	+0,12	+0,17	+0,13	+0,08	-0,15	+0,20	+0,11	+0,14	+0,24
14	+0,11	+0,23	+0,21	+0,57	-0,36	-0,41	+0,16	+0,19	+0,23	+0,13
15	-0,14	+0,02	-0,25	+0,18	-0,39	-0,32	-0,23	+0,14	-0,17	-0,08

Після проведеної антигіпертензивної терапії в обох клінічних групах спостерігалися достовірні кореляційні зв'язки помірної сили між показниками функції нирок і вмістом агрегованих тромбоцитів, проте ступінь альбумінурії порівняно з початковим станом втрачав достовірний зв'язок із рівнем циркулюючих малих тромбоцитарних агрегатів. Також у хворих основної групи і групи порівняння спостерігався прямий кореляційний зв'язок концентрацій загального холестерину і ЛПНЩ з часткою активованих тромбоцитів, що за силою значно поступався початковому рівню. Через 1 рік стандартного лікування лінійна кореляція зберігалася між більшістю показників ліпідемічного профілю і вмістом альфа- та дельта-гранул тромбоцитів. Навпаки, після тривалої корекції АГ із залученням БРА II параметри дисліпідемії втрачали достовірний кореляційний зв'язок зі щільністю упаковки тромбоцитарних гранул. Між іншими клініко-лабораторними і морфологічними параметрами парний кореляційний аналіз через 1 рік антигіпертензивної терапії не виявив істотних змін відносно початкового стану.

Висновки

1. За умов доброї компенсації ЦД у хворих на ЦД2 з АГ морфологічні критерії пошкодження тромбоцитарного гемостазу чітко корелюють із маркерами ендотеліальної дисфункції, проте не виявляють істотних взаємозв'язків із більшістю показників функції нирок і ліпідного спектра крові.

2. Залучення блокаторів рецепторів ангіотензину II для лікування АГ не змінює істотно структуру взаємозв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень, ушкоджень тромбоцитарного гемостазу порівняно зі стандартною антигіпертензивною терапією.

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 із недостатньою компенсацією ЦД.

Список використаної літератури

1. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. 480 с. (Diabetes mellitus: acute and chronic complications / Eds. I.I. Dedov, M.V. Shestakova. M.: «Medical Informational Agency», 2011. 480 p.).
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, N13, 18-24.
3. Demirtunc R., Duman D., Basar M. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. 2009, 23, N2, 89-94.
4. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. 1997, 10, Suppl. 11, 3-10.
5. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 704 с. (Ametov A.S. Type 2 diabetes Mellitus. Problems and Solutions // M.: GEOTAR-Media, 2012. 704 p.).
6. Mathewkutty S., McGuire D.K. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2009, 7, N5, 541-549.
7. 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 complications // Free Rad. Biol. Med. 2003, 34, N12, 1563-1574.
8. Алексеев В.В., Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике [В 2-х томах] / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 472 с. (Alekseev V.V., Karpishchenko A.I. Medical laboratory technologies. Handbook on clinical laboratory diagnostics [in 2 volumes] // M.: GEOTAR-Media, 2012. 472 p.).
9. Sawatzke C.L., Solomons C.C. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy // J. Clin. Pathol. 1980, 33, N6, 600-602.
10. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: Методическое руководство / СПб.: Наука, 1994. 400 с. (Mironov A.A., Komissarchik Ya.Yu., Mironov V.A. Electron microscopy methods in biology and medicine: Manual / St.Petersburg: Nauka, 1994. 400 p.).
11. Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // Росс. кардиол. журн. 2009, №5, 42-45. (Medvedev I.N., Savchenko A.P., Zavalishina S.Yu. Methodological approaches to investigation of rheological blood characteristics under different conditions // Ross. Cardiol. Zhurnal. 2009, N5, 42-45).
12. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. [4-е изд., перераб. и доп.] / М.: Высшая школа, 1990. 352 с. (Lakin G.F. Biometrics: Tutorial for biologic colleges [4th ed., revised and supplemented] / M.: Vysshaya Shkola, 1990. 352 p.).

(Надійшла до редакції 01.12.2014)

Влияние продолжительной антигипертензивной терапии на структуру связей между показателями эндотелиальной дисфункции и тромбоцитарного гемостаза у больных с компенсированным сахарным диабетом 2 типа

Н.О. Перцева

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. Целью исследования было определение влияния антигипертензивной терапии на структуру связей между эндотелиальной

дисфункцией, степенью повреждения функции почек, липидемическим профилем и морфологическими изменениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с хорошей компенсацией сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензией. У 69 больных 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 в течение 1 года антигипертензивной терапии. В условиях хорошей компенсации гипергликемии морфологические критерии повреждения тромбоцитарного гемостаза четко коррелируют с маркерами эндотелиальной дисфункции, однако не проявляют существенных взаимосвязей с большинством показателей функции почек и липидного спектра крови. Полученные результаты свидетельствуют, что использование блокаторов рецепторов ангиотензина II не изменяет существенно структуру взаимосвязей между показателями эндотелиальной дисфункции, нефропатических и дислипидемических нарушений, повреждений тромбоцитарного гемостаза по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией.

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

Effect of prolonged antihypertensive treatment on the structure of relationships between indicators of endothelial dysfunction and platelet hemostasis in patients with compensated type 2 diabetes mellitus

N.O. Pertseva

Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Public Health of Ukraine

Summary. The aim of this study is to determine the effect of antihypertensive therapy on the structure of relationships between endothelial dysfunction, degree of kidney function damage, lipidemic profile, and morphological changes in vascular-platelet hemostasis in patients with a well-controlled type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. In 69 patients, using clinical, laboratory, morphological methods and correlation analysis, the relationships were identified between endothelial dysfunction, degree of renal function damage, lipidemic profile, and morphological changes in vascular-platelet hemostasis during one year of antihypertensive therapy. In the presence of a good control of hyperglycemia, morphological criteria of platelet hemostasis damage strongly correlated with the markers of endothelial dysfunction, but did not show any significant relationships with most indicators of renal function and blood lipid profile. Thus, the use of blockers of angiotensin II receptor antagonists does not substantially change the structure of relationships between the indicators of endothelial dysfunction, nephropathic and dyslipidemic disorders, damage of platelet hemostasis compared with standard antihypertensive therapy.

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