

Г.В.Дзяк  
Н.О.Перцева

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертонія, внутрішньосудинна активація тромбоцитів, тромбоцитарні агрегати, лозартан.

Надійшла: 21.09.2012

Прийнята: 07.11.2012

УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

## КІЛЬКІСНА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРІШНЬО-СУДИННОЇ АКТИВАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТОНІЄЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛОЗАРТАНУ

**Резюме.** Проведено кількісну морфологічну оцінку внутрішньосудинної активації тромбоцитів та рівня тромбоцитарних агрегатів у хворих на цукровий діабет 2-го типу з артеріальною гіпертонією при корекції артеріального тиску лозартаном з урахуванням ступеня глікемічного контролю та мікроальбумінурії. Показано, що у хворих на цукровий діабет 2-го типу у фазі компенсації з мікроальбумінурією відзначається значний ступінь порушень внутрішньосудинної активації тромбоцитів, що виявляється у достовірному збільшенні відносного вмісту біполярних та активних форм, зменшенні вмісту дискоцитів та збільшенні кількості малих тромбоцитарних агрегатів. Залучення до терапевтичної тактики лозартану дозволяє зменшити ступінь порушень тромбоцитарної ланки гемостазу починаючи з 6-го місяця лікування. У пацієнтів з цукровим діабетом у фазах субкомпенсації та декомпенсації з артеріальною гіпертонією з нормальним мікроальбумінурією стандартна лікувальна тактика впродовж року супроводжується посиленням внутрішньосудинної активації тромбоцитів і поступовим накопиченням малих, середніх і великих тромбоцитарних агрегатів. Застосування лозартану у даного контингенту хворих обмежує редукцію дискоцитів, нормалізує вміст біполярних форм починаючи з 6-го місяця лікування та суттєво пригнічує агрегатоутворення у порівнянні з початковим рівнем.

**Морфологія.** – 2012. – Т. VI, № 4. – С. 39-52.

© Г.В.Дзяк, Н.О.Перцева, 2012

**Dzyak G.V., Pertseva N.O. Quantitative morphological characteristics of intravascular platelet activity in patients with diabetes mellitus type 2 with arterial hypertension under losartan treatment.**

**Summary.** We have conducted a quantitative morphological evaluation of intravascular platelet activity and platelet aggregates in patients with diabetes mellitus type 2 with arterial hypertension under correction of arterial blood pressure with losartan and with considering of glycaemic control level and microalbuminuria. It is shown that in the patients with diabetes mellitus in a compensation with microalbuminuria observed significant degree violations of intravascular platelet activity, as a result of this is a significant increase in the relative content of bipolar and active forms with decreasing of disk cytes and rising of small platelet aggregates. Inclusion of losartan in the treatment makes it possible to reduce the degree of platelet hemostasis disorders from the 6th month of the treatment. The standard treatment for one year in the patients with diabetes mellitus in a subcompensation or decompensation is accompanied by increasing intravascular platelet activity and the continuing accumulation of small, medium and large platelet aggregates. Losartan usage in these patients limits the reduction of discocytes and formation of giant spherical platelets with pseudopodia and normalizes the contents of the bipolar forms since 6 month from starting treatment and significantly inhibits the formation of platelet aggregates in comparison with the initial level.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, intravascular platelet activity, platelet aggregates, losartan.

### Вступ

У хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу спостерігається значне зростання рівня активації тромбоцитів, причому покращення глікемічного контролю у таких пацієнтів супроводжується зниженням ступеня гіперактивності тромбоцитів, що в свою чергу сприяє обмеженню участі ушкоджень тромбоцитарно-судинної ланки ге-

мостаза в розвитку серцево-судинних ускладнень (Demirtunc R. et al., 2009). Активація тромбоцитів призводить до зміни їх форми з дисків, що знаходяться у циркулюючій крові, у сфери – активовані клітини, з підвищеною здатністю до адгезії, утворення агрегатів і секреції біологічно активних сполук, що безпосередньо беруть участь або впливають на гемостаз (Weyrich A.,

Zimmerman G., 2004).

При ЦД суттєво підвищена внутрішньосудинна активація тромбоцитів, знижена антиагрегаційна активність стінки судин, що призводить до появи в судинному руслі тромбоцитарних агрегатів і порушення мікроциркуляції. Деєндотелізація 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, ведуть до розвитку хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та інших ускладнень (Витковский Ю.А. и соавт., 2006).

У серії клініко-експериментальних робіт російських дослідників було проведено з'ясування взаємозв'язку між морфологічною гетерогенністю тромбоцитів, їх функціональними властивостями та участю різних субпопуляцій у гемостазі й тромбозі (Dovlatova N. et al., 2003; Сироткина О.В. и соавт., 2007; Bouriachkovskaia L.I. et al., 2006; Бурячковская Л.И. и соавт., 2007). Було показано, зокрема, що принципові відмінності в морфології та функціональній активності тромбоцитів закладаються на етапі мегакаріоцитопоезу, і більшість властивостей, які характерні для цих формених елементів, надані їм у момент формування.

Донедавна практично не було даних про функціональний стан протромбоцитів. Було показано, що самі по собі вони функціонально інертні й не здатні до здійснення ними повною мірою основних функцій – адгезії, агрегації й реакції звільнення. Це утруднює їх участь як у процесі нормального гемостазу, так і в транспорті речовин. Але, будучи молодими клітинами, вони містять усі необхідні для життєдіяльності білки, які передаються дисковидним тромбоцитам, що відокремились від них, вже функціонально активним (Bouriachkovskaia L.I. et al., 2007). Дослідники припустили, що інтенсивне включення такого шляху поеза може бути пов'язане з необхідністю швидкого поповнення і скороченням викиду пластинок з гемостатичним потенціалом. Особливо важливо це в умовах підвищеного вмісту в крові агоністів тромбоцитів, що спостерігається при стресі або запаленні. Так організм захищається від підвищення гемостатичної реактивності тромбоцитів. Хоча можуть бути ситуації, при яких на тлі підвищення споживання тромбоцитів в крові переважають протромбоцити. Отже, поява протромбоцитів у крові – це і фізіологічний процес, і захисна реакція, але в ряді випадків це може привести до катастрофічних наслідків (Dovlatova N. et al., 2003). Створюючи метаболічний стрес, тобто умови, коли значно підвищується викид у кровообіг протромбоцитів, з'являється можливість дослідження функціональної активності цих форм і оцінки внеску даної

субпопуляції в загальний стан усього пулу (Bouriachkovskaia L., 2004; Бурячковская Л.И. и соавт., 2007).

Дослідження внутрішньосудинної активності тромбоцитів, їх гетероморфії та здатності до агрегатоутворення в умовах гіперглікемії є комплексом актуальних питань, розв'язання яких сприятиме розумінню важливих механізмів формування клінічно значущих ушкоджень гемостазу при ЦД та оцінці ефективності лікувальної тактики у хворих на ЦД 2-го типу з АГ.

**Мета** дослідження – кількісна оцінка динаміки змін внутрішньосудинної активації тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу з АГ при корекції артеріального тиску лозартаном з урахуванням ступеня глікемічного контролю та мікроальбумінурії.

#### **Матеріали та методи**

Морфологічне дослідження проводили у 60 хворих на ЦД 2-го типу з супутньою артеріальною гіпертонією (АГ) і у 5 волонтерів – практично здорових осіб контрольної групи. Пацієнти були розподілені на основну групу і групу порівняння. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тіазідоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензінперетворюючого фермента, блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано у необхідних дозах. До основної групи увійшли 30 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). У кожній з груп оцінку результатів проводили диференційовано по підгрупах в залежності від фази ЦД (компенсації, субкомпенсації, декомпенсації) та з урахуванням наявності або відсутності мікроальбумінурії. Всі підгрупи були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. У контрольній групі вік та індекс маси тіла не відрізнялися статистично вагомо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп.

Кількісну оцінку внутрішньосудинної активації тромбоцитів проводили візуально з використанням фазово-контрастної мікроскопії (Шитикова А.С. и соавт., 1997) через підрахунок відносного вмісту дискоцитів, біполярних тромбоцитів, сумарного вмісту активних форм (дискоехіноцитів, сфероцитів, сфероєхіноцитів), а також кількості малих, середніх та великих тромбоцитарних. Визначення вірогідності відмінностей між вибірками проводили з урахуванням парного  $t$ -критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального розподілу. При проведенні статистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували за допомогою ліцензійної програми Statistica (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

#### **Результати та їх обговорення**

При аналізі відносного вмісту дискоцитів у крові пацієнтів групи порівняння без МАУ дос-

товірних змін не відзначалося протягом шести місяців спостереження (рис. 1). Зменшення показника набувало статистичної вагомості лише наприкінці досліджуваного терміну – на 31,5% через 9 місяців і на 28,9% через 12 місяців у порівнянні з контролем. У пацієнтів основної групи без МАУ зменшення означеного параметра не досягало статистичної значущості протягом усього досліджуваного періоду. На противагу цьому, у групі хворих із наявною МАУ застосування стандартної схеми корекції АТ су-

проводжувалось достовірно зниженим вмістом нормальних дископодібних форм тромбоцитів протягом усього терміну спостереження. Зокрема, через 6 місяців від початку дослідження їх рівень на 36,7% ( $p < 0,05$ ) поступався контрольному значенню, через 12 місяців спостереження – на 32,1% ( $p < 0,05$ ). Достовірно зниження відносного вмісту дискоцитів у хворих основної групи (на 36,0%) зберігалось лише до 3-го місяця від початку застосування лозартану і в подальшому втрачало статистичну вагомість.

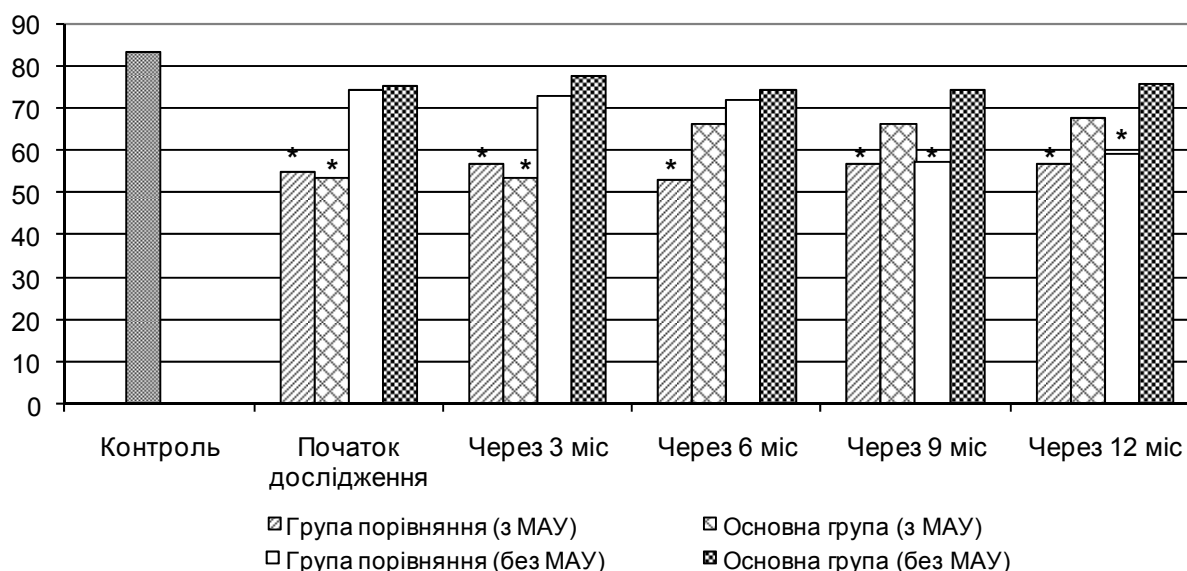


Рис. 1. Динаміка змін відносного вмісту дискоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

За допомогою фазового контрасту встановлено низку достовірних змін відносного вмісту біполярних тромбоцитів (рис. 2). Зокрема, на початку лікування у пацієнтів обох досліджуваних підгруп з МАУ спостерігалось підвищення величини параметра вдвічі у порівнянні з групою контролю. Через 3 місяці лікування значення показника залишалось високим та перевищувало контрольний рівень на 76,4% ( $p < 0,05$ ) при застосуванні лозартану та на 106,2% ( $p < 0,05$ ) на фоні лікування за стандартною схемою. В подальшому в основній групі хворих з МАУ відмінності параметра втрачали статистичну вагомість. У хворих групи порівняння з 6-го місяця дослідження також відзначалася редукція величини показника, проте рівень параметра залишався значно підвищеним: на 95,5% ( $p < 0,05$ ) – через 6 місяців і на 72,8% ( $p < 0,05$ ) наприкінці спостереження. У пацієнтів групи порівняння без МАУ статистично значущі зміни відбувалися починаючи з 6-го місяця дослідження та перевищували контрольний рівень на 44,2%, а до кінця спостережень переважали над контролем на 41,9%. У хворих без МАУ застосування лозартану для корекції АТ супроводжувалось відсутністю жод-

них статистично вагомих змін вмісту біполярних тромбоцитів протягом усього терміну спостереження.

Світлооптична мікроскопія крові у хворих на ЦД 2-го типу з наявною МАУ виявила суттєве збільшення відносного вмісту активних форм тромбоцитів, яке спостерігалось на початку обстеження та зберігалось протягом усього досліджуваного терміну лікування (рис. 3). Так, при першому дослідженні величина параметра різко перевищувала контрольні значення на 171,1% (група порівняння) та 180,7% (основна група). В подальшому виразність змін показника на фоні стандартної схеми лікування залишалась на висхідному рівні та лише наприкінці дослідження зазнавала незначної редукції, переважаючи над рівнем контролю на 159,6% ( $p < 0,05$ ). Навпроти, динаміка змін вмісту активних форм у пацієнтів з МАУ, що одержували лозартан, характеризувалася більш суттєвим зниженням параметра: його переважання становило 104,8% ( $p < 0,05$ ) та 96,4% ( $p < 0,05$ ) через 9 та 12 місяців відповідно у співставленні з контрольним значенням. У пацієнтів, перебіг хвороби яких не ускладнювався МАУ, достовірно зростання відносного вмісту актив-

них форм тромбоцитів спостерігалось лише у групі порівняння через 9 та 12 місяців від почат-

ку лікування (на 158,4% і 145,2% відповідно).

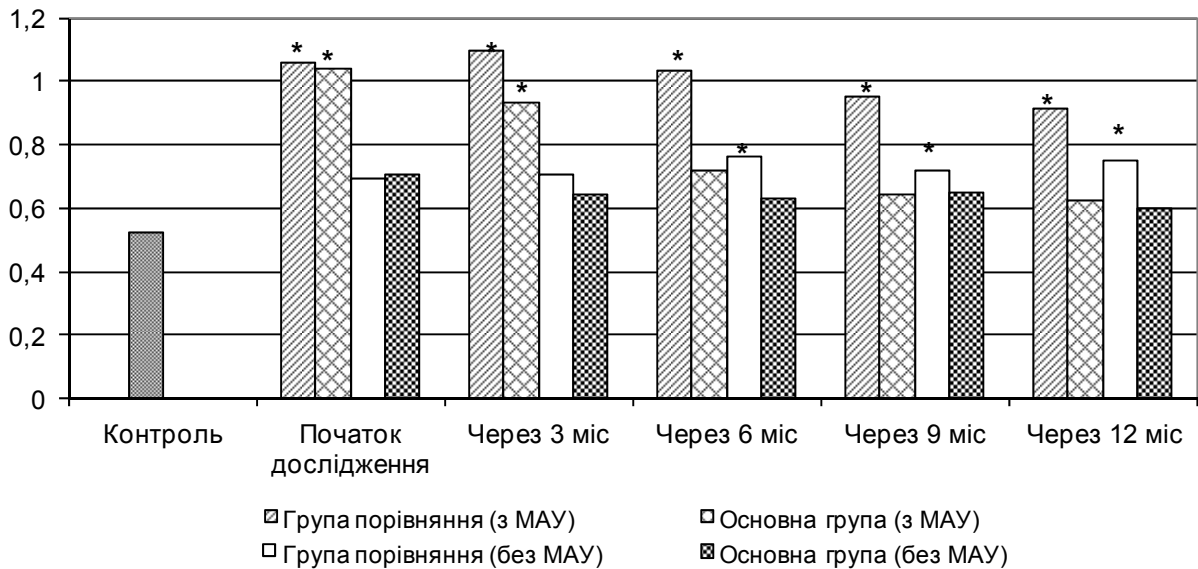


Рис. 2. Динаміка змін відносного вмісту біполярних тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

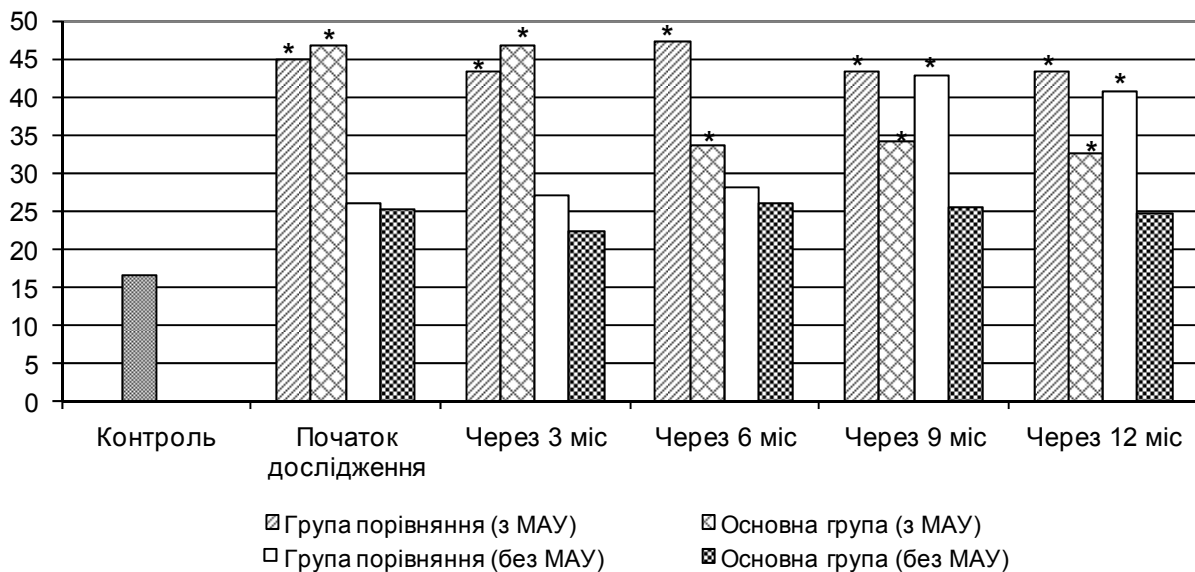


Рис. 3. Динаміка змін відносного вмісту активних форм тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

При вивченні кількості малих тромбоцитарних агрегатів у хворих на ЦД 2-го типу статистична вагомість змін параметра залежала від наявності мікроальбуміурії у пацієнтів обох досліджуваних груп (рис. 4). Так, у пацієнтів з МАУ достовірно підвищений рівень показника відзначався протягом усього терміну спостереження та характеризувався найбільшим значенням на початку дослідження – більш ніж утричі. В пода-

льшому величина параметра зазнавала поступової редукції та наприкінці спостереження перевершувала контрольне значення на 146,5% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів основної групи з МАУ відзначалася підвищена кількість малих тромбоцитарних агрегатів на початку дослідження (на 198,7%;  $p < 0,05$ ); через 3 та 6 місяців застосування лозартану означений показник перевищував рівень контролю на 133,9% ( $p < 0,05$ ) та 67,7%

( $p < 0,05$ ) відповідно. В наступні терміни спостереження величина параметра продовжувала зменшуватись і втрачала достовірну різницю з групою контролю. У пацієнтів без наявної МАУ в

обох досліджуваних групах вагомих змін показника встановлено не було під час усього досліджуваного терміну лікування.

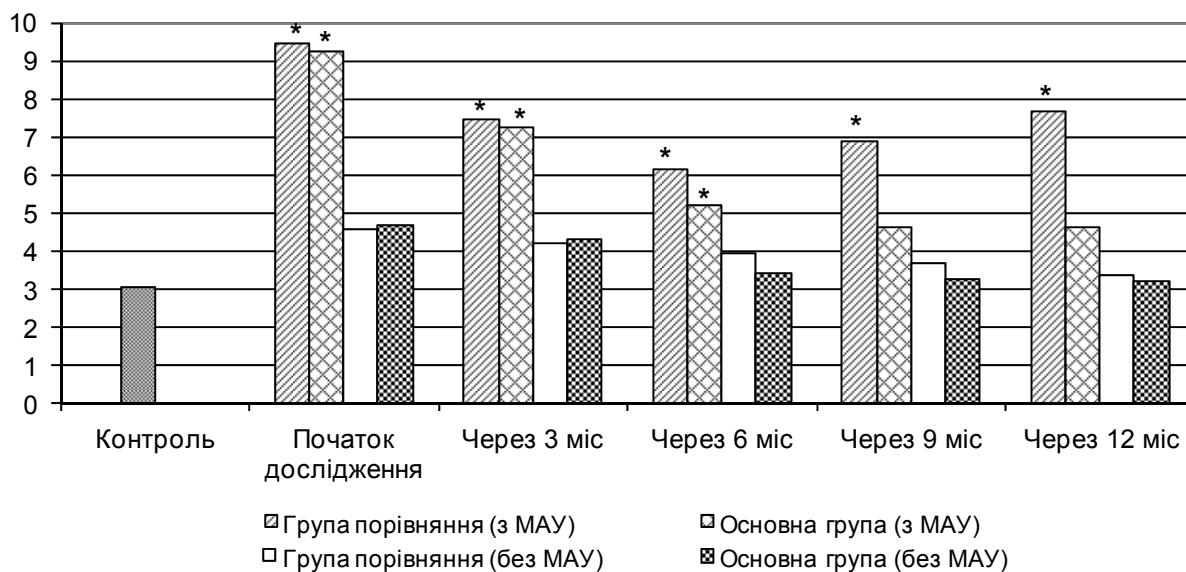


Рис. 4. Динаміка змін кількості малих тромбоцитарних агрегатів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

На відміну від малих тромбоцитарних агрегатів, кількість середніх і великих тромбоцитарних агрегатів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації не мала суттєвих розбіжностей з

рівнем контролю на початку дослідження та через 3 місяці лікування в обох групах спостереження незалежно від наявності МАУ (рис. 5).

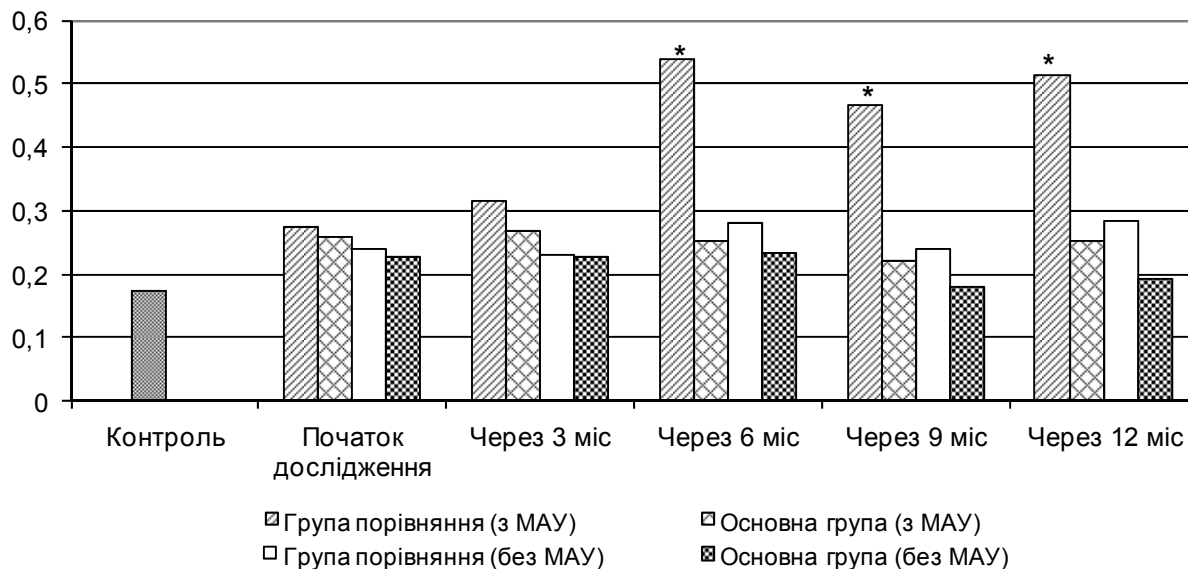


Рис. 5. Динаміка змін кількості середніх і великих тромбоцитарних агрегатів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).



Через 6 місяців лікування за стандартною схемою у хворих з ускладненням МАУ значення параметра різко зростало та утричі перевищувало контрольні показники. В подальшому величина показника в означеній групі хворих характеризувалась достовірно високим рівнем та відрізнялась від значень контрольної групи на 163,8% ( $p<0,05$ ) та 189,3% ( $p<0,05$ ) через 9 та 12 місяців від початку лікування відповідно. На відміну від групи порівняння, застосування лозартану у хворих з МАУ запобігало утворенню великих тромбоцитарних агрегатів у другій половині досліджуваного періоду. В групах хворих з перебігом хвороби без ускладнень МАУ достовірно вагомих коливань параметра не відзначалося протягом усього періоду лікування незалежно від способу корекції АТ.

Визначення відносного вмісту дискоцитів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації виявило його зменшення на 36,9% ( $p<0,05$ ) та 34,1% ( $p<0,05$ ) у групі порівняння та основній групі із МАУ по відношенню до контролю на початку лікування (рис. 6). У наступні терміни спостереження у пацієнтів зі стандартною схе-

мою лікування не відзначалося суттєвих коливань показника відносно вихідних значень та рівень досліджуваного параметра залишався достовірно нижчим за контрольний. В основній групі пацієнтів із МАУ відзначалася поступова редукція відхилень показника, який через 9 місяців лікування лозартаном поступався контрольному значенню на 25,1% ( $p<0,05$ ), а наприкінці дослідження суттєво не відрізнявся від нього.

Відносний вміст дискоцитів у крові пацієнтів групи порівняння без наявної МАУ на початку лікування був меншим за контроль на 21,6% ( $p<0,05$ ). У подальшому зміни показника залишались достовірними та через 9 та 12 місяців поступалися контрольному рівню на 31,5% та 28,9% відповідно. У хворих основної групи без ускладнення МАУ статистично вагомими були зміни показника на початку та через 3 місяці лікування. Починаючи з 6-го місяця спостережень у відповідь на застосування лозартану відмічалось збільшення відносного вмісту дискоцитів у даній групі, внаслідок чого різниця між досліджуваним параметром та значенням контролю втрачала статистичну вагомість.

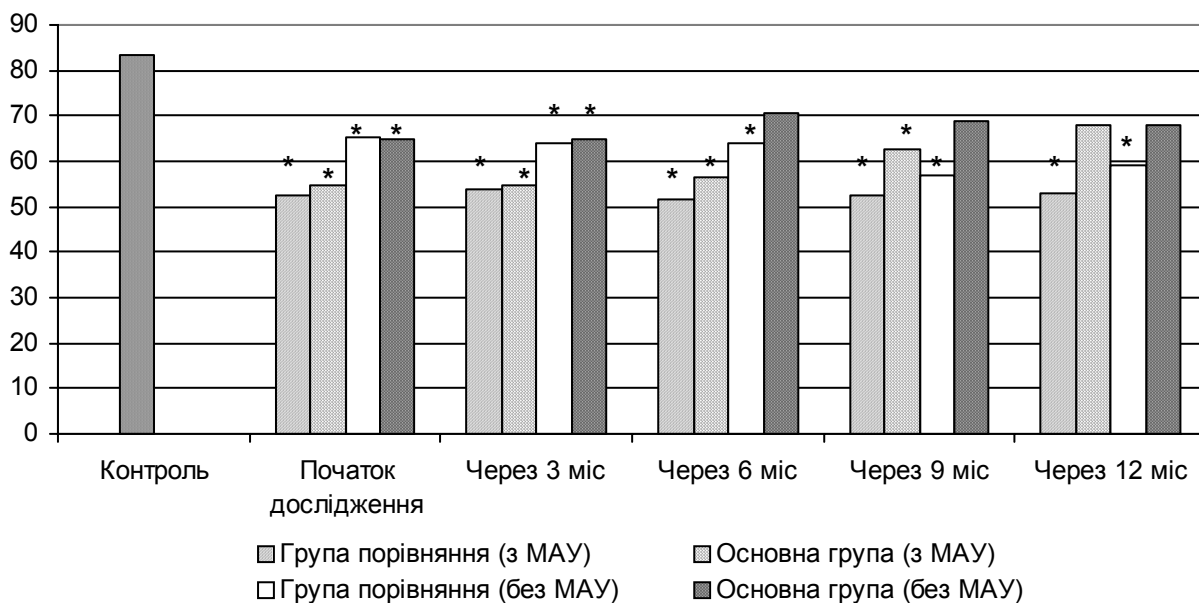


Рис. 6. Динаміка змін відносного вмісту дискоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p<0,05$ ).

У пацієнтів групи порівняння із МАУ переважання вихідного рівня відносного вмісту біполярних тромбоцитів у порівнянні з контролем складало +114,5% ( $p<0,05$ ), а у хворих тієї ж групи без МАУ не набувало статистичної вагомості (рис. 7). У подальшому динаміка змін параметра в обох групах порівняння позначалася поступовим зростанням величини, але у хворих із МАУ коливання показника були більш виразними та через 9 та 12 місяців лікування його значення перевищували контроль на 139,1% ( $p<0,05$ ) та

151,7% ( $p<0,05$ ), а у хворих без наявної МАУ досягали 82,6% ( $p<0,05$ ) та 81,1% ( $p<0,05$ ) у зазначені терміни спостереження. При застосуванні лозартану у пацієнтів без МАУ достовірні зміни показника спостерігалися лише через 3 місяці дослідження (46,2%) та в подальшому втрачали свою статистичну значущість. У хворих основної групи з МАУ початковий рівень вмісту біполярних тромбоцитів достовірно відрізнявся від контрольного значення та становив 113,4%. Через 3 місяці застосування лозартану відмічалось певне

збільшення показника, що перевищував контроль на 121,1% ( $p < 0,05$ ). На наступних термінах спостереження рівень параметра характеризувався поступовим вагомим зменшенням та через 9

та 12 місяців лікування відрізнявся від величини контролю на 73,6% ( $p < 0,05$ ) та 62,1% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

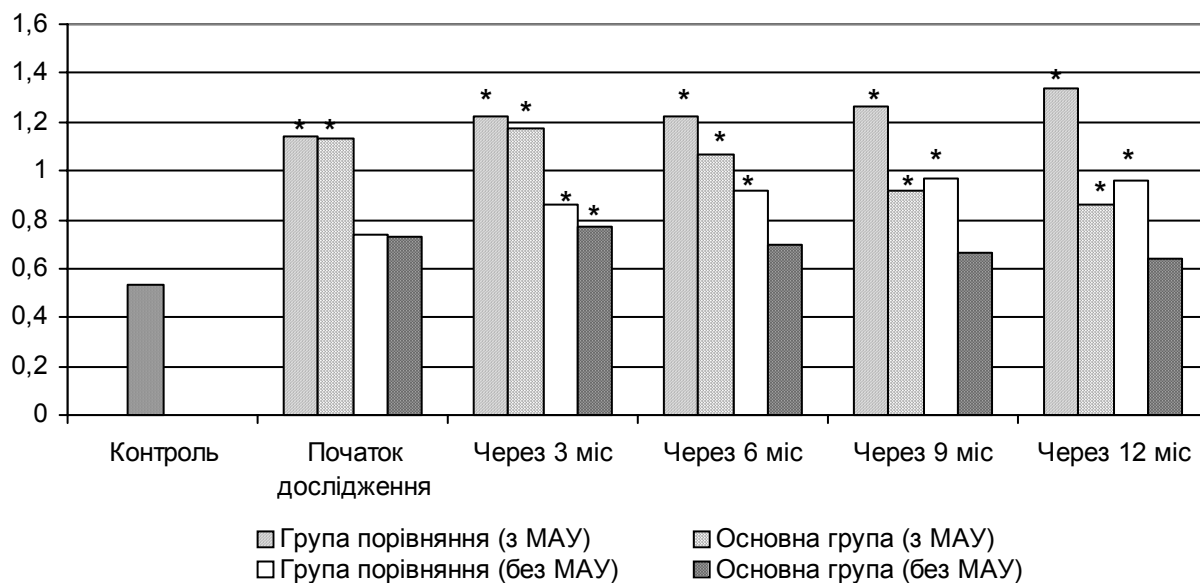


Рис. 7. Динаміка змін відносного вмісту біполярних тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Загалом, відносний вміст активних форм тромбоцитів у крові хворих групи порівняння із МАУ майже триразово перевищував контрольні значення протягом усього досліджуваного періо-

ду, достовірна різниця якого через 9 та 12 місяців лікування складала 185,5% та 182,5% відповідно (рис. 8).

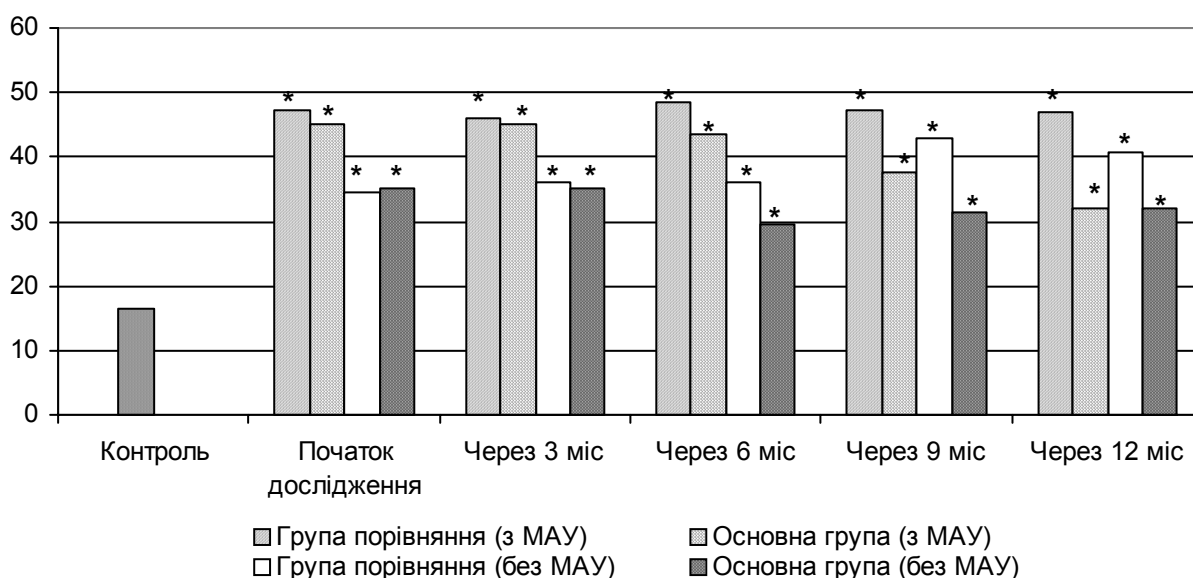


Рис. 8. Динаміка змін відносного вмісту активних форм тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

В основній групі хворих із МАУ динаміка змін показника була більш виразною. Зокрема, на початку дослідження різниця параметра по відношенню до контролю була статистично вагомою та становила +171,7% ( $p < 0,05$ ). Впродовж лікування відмічалось поступове зменшення величини показника, який через 12 місяців лікування лозартаном залишався суттєво вищим за контрольні значення на 92,8% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів групи порівняння без МАУ на початку спостережень значення показника вдвічі перевищувало контрольний рівень та характеризувалося поступовим зростанням на наступних термінах, величина різниці якого по відношенню до контролю через 12 місяців лікування сягала +145,2% ( $p < 0,05$ ). Вихідний рівень відносного вмісту активних форм тромбоцитів у пацієнтів основної групи без МАУ у порівнянні з контролем становив 111,4% ( $p < 0,05$ ). У відповідь на проведення терапії із застосуванням лозартану відмічалось зменшення величини показника, різниця якого відносно контролю через 6 місяців спостереження була достовірною та складала 77,1%, а наприкінці дослідження – 92,8%.

При вивченні кількості малих тромбоцитарних агрегатів було встановлено суттєву залежність виразності змін показника від наявності

МАУ (рис. 9). У хворих із МАУ вихідний рівень параметра перевищував контрольні значення у 4,7 рази (на 371,9%;  $p < 0,05$ ) у групі порівняння та у 3,4 рази (338,7%;  $p < 0,05$ ) в основній групі пацієнтів. У наступні півроку лікування в групі порівняння значення показника характеризувалося несуттєвим зменшенням, а починаючи з 9 місяця лікування навпаки зростало та наприкінці дослідження було вищим за вихідний рівень на 18,0%, а різниця у порівнянні з контролем становила 457,1% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів, що застосовували лозартан, динаміка змін показника була більш виразною та через 6 місяців лікування підлягала редукції на 31,3% ( $p < 0,05$ ), а наприкінці терміну спостереження на 16,3% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з вихідним рівнем, що перевищувало значення контролю на 201,6% ( $p < 0,05$ ) та 267,1% ( $p < 0,05$ ) відповідно. У хворих, перебіг захворювання яких не ускладнювався МАУ, рівень параметра характеризувався значно меншою відмінністю у порівнянні із контролем. Зокрема, у пацієнтів групи порівняння на початку дослідження значення параметра перевищувало контроль на 117,7% ( $p < 0,05$ ) та в подальшому позначалося незначним коливанням величини, що наприкінці спостереження достовірно відрізнялося від контрольного рівня на 115,2%.

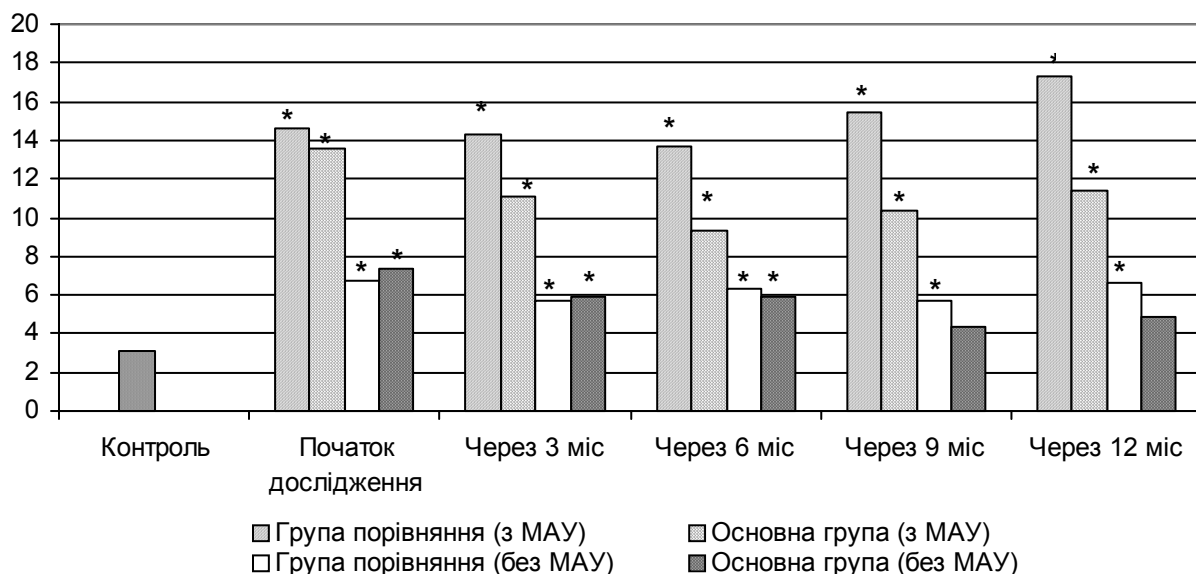


Рис. 9. Динаміка змін кількості малих тромбоцитарних агрегатів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Застосування світлооптичної мікроскопії дозволило визначити динаміку змін кількості середніх та великих тромбоцитарних агрегатів у крові хворих (рис. 10). Відзначалося багаторазове збільшення вихідного рівня параметра у порівнянні з контролем, що у групі порівняння із МАУ складало 17,3 рази, а у основній групі з наявною МАУ – 16,4 рази. У пацієнтів групи

порівняння, перебіг захворювання яких ускладнювався МАУ, впродовж лікування відзначалося незначним коливанням показника на всіх термінах спостереження. Навпроти, в основній групі пацієнтів із МАУ вже через 3 місяці застосування лозартану ступінь редукції показника становив 26,9% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із вихідним рівнем, а через 9 та 12 місяців терапії – 52,4% ( $p < 0,05$ ) та



50,0% ( $p<0,05$ ) відповідно. Початковий рівень означеного параметра у пацієнтів обох груп без МАУ позначався дещо меншою різницею у порівнянні з контролем та все ж перевищував його у 9,8 (група порівняння) та 10,1 разів. Динаміка змін показника у хворих групи порівняння характеризувалася поступовим зростанням парамет-

ра, що наприкінці терміну спостереження перевищував вихідні значення на 22,0% ( $p<0,05$ ). Навпроти, у пацієнтів основної групи відзначалася редукція величини показника, яка була найбільш вираженою через 9 та 12 місяців від початку лікування та достовірно поступалася початковим значенням на 39,1% та 36,9% відповідно.

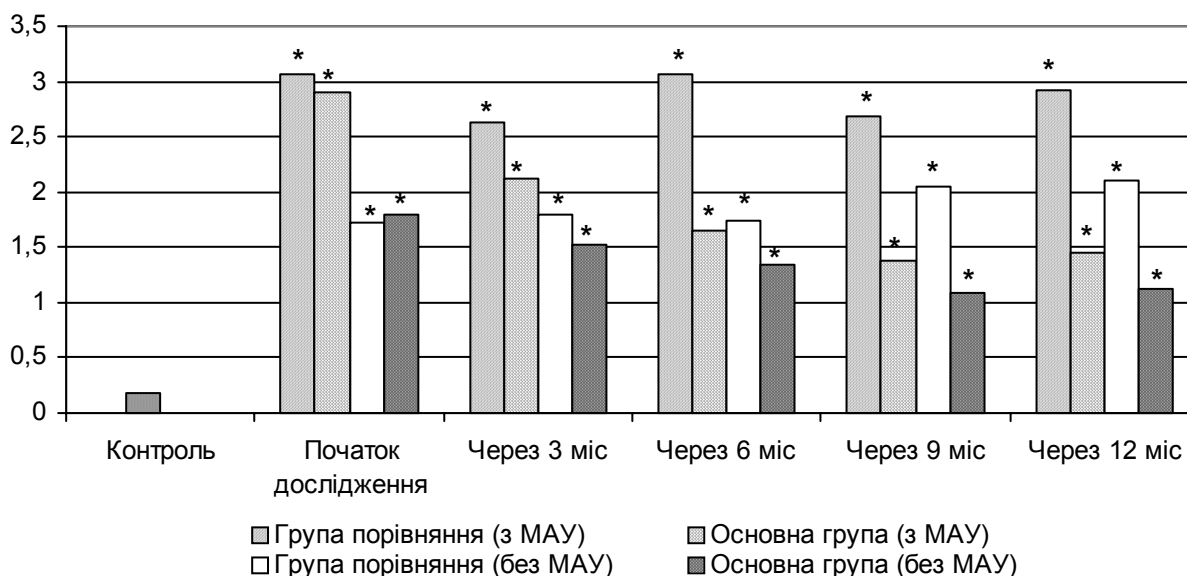


Рис. 10. Динаміка змін кількості середніх і великих тромбоцитарних агрегатів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p<0,05$ ).

У хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації початковий рівень відносного вмісту дискцитів був меншим за контрольний у групі порівняння із МАУ на 41,5% ( $p<0,05$ ) та в основній групі з наявною МАУ на 39,2% ( $p<0,05$ ). При застосуванні стандартних схем лікування відзначалися несуттєві зміни показника відносно вихідного рівня, що наприкінці дослідження становили -42,1% ( $p<0,05$ ). Використання лозартану для корекції АГ у хворих із МАУ позначалося поступовим зниженням означеної різниці, що проявлялося вже через 3 місяці лікування (-36,9%;  $p<0,05$ ) (рис. 11). Через 12 місяців лікування значення параметра достовірно відрізнялося від контролю на 32,9%. Менш виразними були зміни параметра у групах пацієнтів, перебіг захворювання яких не ускладнювався МАУ. Так, у пацієнтів групи порівняння початковий рівень показника був меншим за контрольний на 22,2% ( $p<0,05$ ), а в основній групі – на 23,3% ( $p<0,05$ ). Проте в подальшому динаміка змін параметра в означених групах була прямо протилежною. В групі порівняння, починаючи з 3-го місяця лікування АГ за стандартною схемою, відмічалось поступове збільшення зазначеної різниці, яка через 9 та 12 місяців дослідження становила -33,6% ( $p<0,05$ ) та -37,7% ( $p<0,05$ ) відповідно.

Навпроти, у пацієнтів основної групи відзначався поступовий ріст показника на всіх термінах дослідження та ступінь змін параметра у порівнянні з контролем через 6 місяців становив 23,3% ( $p<0,05$ ), через 9 місяців – 21,6% ( $p<0,05$ ) та через 12 місяців – 22,8% ( $p<0,05$ ).

Дослідження змін відносного вмісту біполярних тромбоцитів виявило переважання рівня показника ще на початку спостереження у співставленні з контролем серед усіх груп хворих (рис. 12). У пацієнтів основної групи із МАУ величина параметра на початку дослідження була вищою за контрольний рівень на 125,3% ( $p<0,05$ ), а у хворих цієї ж групи без МАУ – на 58,5% ( $p<0,05$ ). Через 3 місяці застосування лозартану відзначалася редукція величини означеної різниці, що становила 108,5% ( $p<0,05$ ) у пацієнтів із МАУ та 44,5% ( $p<0,05$ ) у хворих без наявної МАУ. На наступних термінах дослідження в основній групі без МАУ коливання показника відносного контрольного рівня не набували достовірної різниці до кінця терміну спостереження. Динаміка змін параметра в групі пацієнтів із МАУ, що застосовували лозартан, характеризувалась подальшим зменшенням величини показника, який через 9 та 12 місяців лікування був вищим за контроль на 61,3% ( $p<0,05$ ) та 54,3%

( $p < 0,05$ ) відповідно. На початку дослідження рівень параметра у пацієнтів групи порівняння із МАУ та без неї відрізнявся від контролю на 122,8% ( $p < 0,05$ ) та 64,0% ( $p < 0,05$ ). Впродовж усього терміну спостереження відзначалися несуттєві зміни показника відносно вихідного зна-

чення та через 12 місяців застосування стандартних схем корекції АГ параметр переважав над контрольним рівнем на 125,3% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів із наявною МАУ та на 73,6% ( $p < 0,05$ ) у хворих з нормальбумінурією.

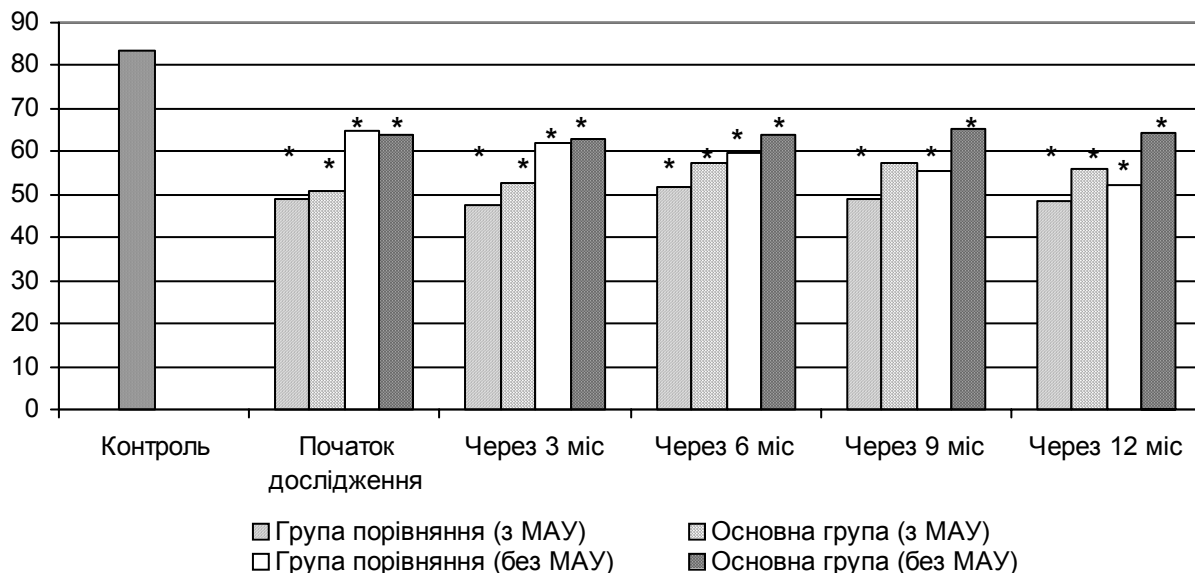


Рис. 11. Динаміка змін відносного вмісту дискоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

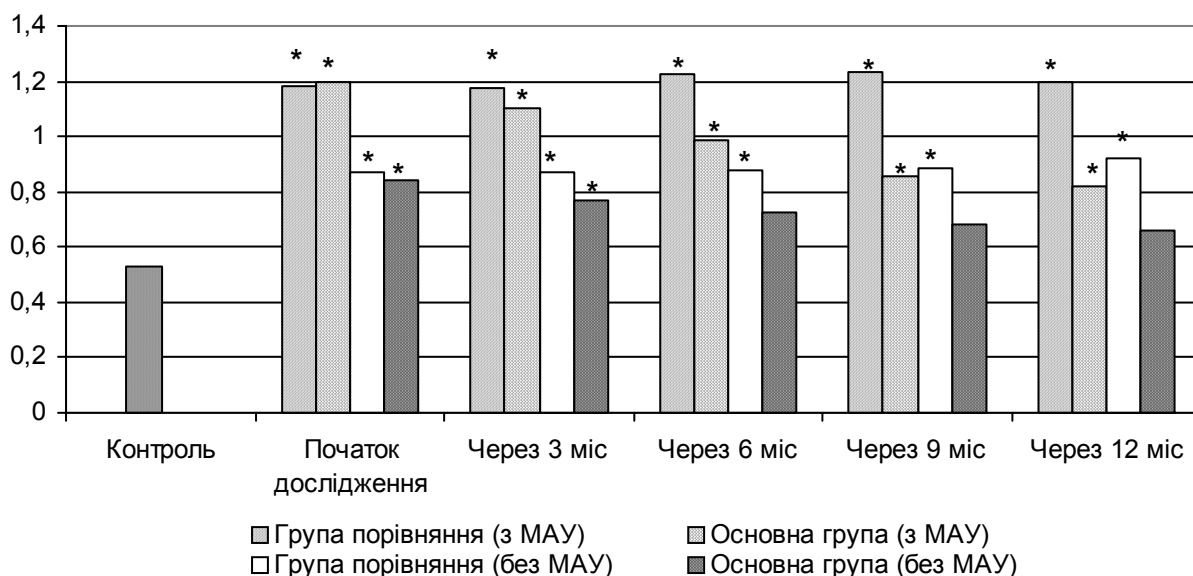


Рис. 12. Динаміка змін відносного вмісту біполярних тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

При вивченні змін відносного вмісту активних форм тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації було встановлено залеж-

ність виразності змін показника від наявності МАУ та способу корекції АГ (рис. 13). Так, початковий рівень параметра у пацієнтів основної

групи із МАУ перевищував контроль на 197,0% ( $p<0,05$ ), а у хворих групи порівняння із МАУ – на 208,4% ( $p<0,05$ ). Через 3 місяці лікування значення показника у пацієнтів, що користалися стандартною схемою корекції АГ, продовжувало зростати, відрізняючись від контролю на 216,9% ( $p<0,05$ ), а у хворих, що застосовували лозартан, навпроти зменшувалось та переважало контрольний рівень на 185,5% ( $p<0,05$ ). На наступних термінах лікування у пацієнтів групи порівняння з МАУ відмічались несуттєві коливання показника відносно початкового значення. Зміни параметра у хворих основної групи із МАУ позначалися подальшою редукцією величини, різниця якої у порівнянні із контролем через 9 та 12 мі-

сяців спостереження становила 157,3% ( $p<0,05$ ) та 165,1% ( $p<0,05$ ) відповідно. У пацієнтів групи порівняння без МАУ рівень активних форм на початку дослідження перевищував контроль на 111,4% ( $p<0,05$ ), а у хворих основної групи без МАУ – на 116,9% ( $p<0,05$ ). В подальшому у пацієнтів групи порівняння відзначалося стрімке збільшення показника, який наприкінці дослідження був достовірно вищим за контрольні значення на 189,2%. В основній групі без МАУ відмічались незначні зміни показника відносно початкового рівня впродовж усього досліджуваного періоду, різниця якого у порівнянні з контролем залишалася достовірною протягом року і не відрізнялася суттєво від початкового рівня.

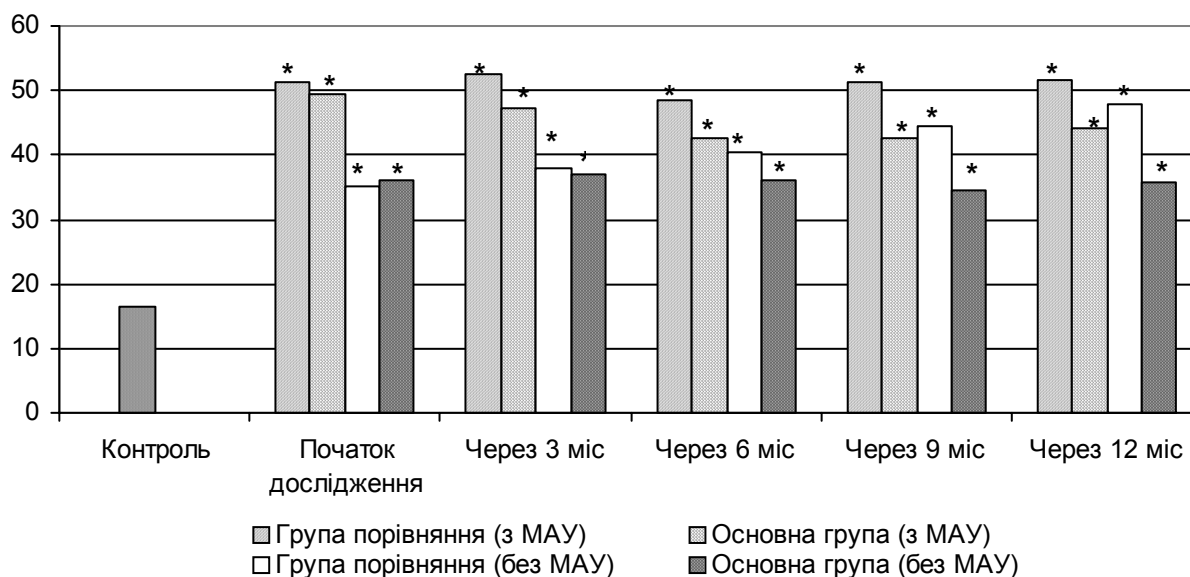


Рис. 13. Динаміка змін відносного вмісту активних форм тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p<0,05$ ).

У пацієнтів із наявною МАУ кількість малих тромбоцитарних агрегатів перевищувала контроль майже у 5,5 разів (рис. 14). Через 3 місяці лікування значення параметра у хворих основної групи поступово знижувалося та величина достовірної різниці при порівнянні з контролем становила 403,2%, а у пацієнтів групи порівняння – 454,8%. На наступних термінах лікування лозартаном відбувалася подальша редукція різниці параметра, що становила 300,0% ( $p<0,05$ ) через 3 місяці, 274,2% ( $p<0,05$ ) – через 6 місяців та 306,5% ( $p<0,05$ ) – через 12 місяців спостереження. По відношенню до вихідного рівня ступінь зменшення показника становив -27,4% ( $p<0,05$ ), -32,0% ( $p<0,05$ ) та -26,2% ( $p<0,05$ ) у зазначені терміни дослідження. У пацієнтів групи порівняння із МАУ коливання параметра відносно початкового рівня було несуттєвим, а наприкінці дослідження навіть перевищувало його, переважаючи контрольне значення на 471,6% ( $p<0,05$ ).

У групах спостереження, перебіг захворювання яких не ускладнювався МАУ, початкове значення показника було вищим за контроль у 3 рази. У групі порівняння через 3 місяці лікування за стандартною схемою зменшення показника відносно вихідного рівня становило 26,5% ( $p<0,05$ ), а через 6 місяців – 17,5% ( $p<0,05$ ). Проте в подальшому відзначалося помірне зростання вмісту тромбоцитарних агрегатів, який наприкінці спостереження значно перевищував початковий рівень та був вищим за контрольний на 332,6% ( $p<0,05$ ). У пацієнтів основної групи із наявною МАУ зменшення показника у порівнянні з вихідними значеннями становило через 3 місяці лікування 31,1% ( $p<0,05$ ), а через 9 місяців – 42,0% ( $p<0,05$ ). На останньому етапі спостереження досліджуваний параметр був вищим за контроль на 162,3% ( $p<0,05$ ) та поступався початковому рівню на 33,4% ( $p<0,05$ ).

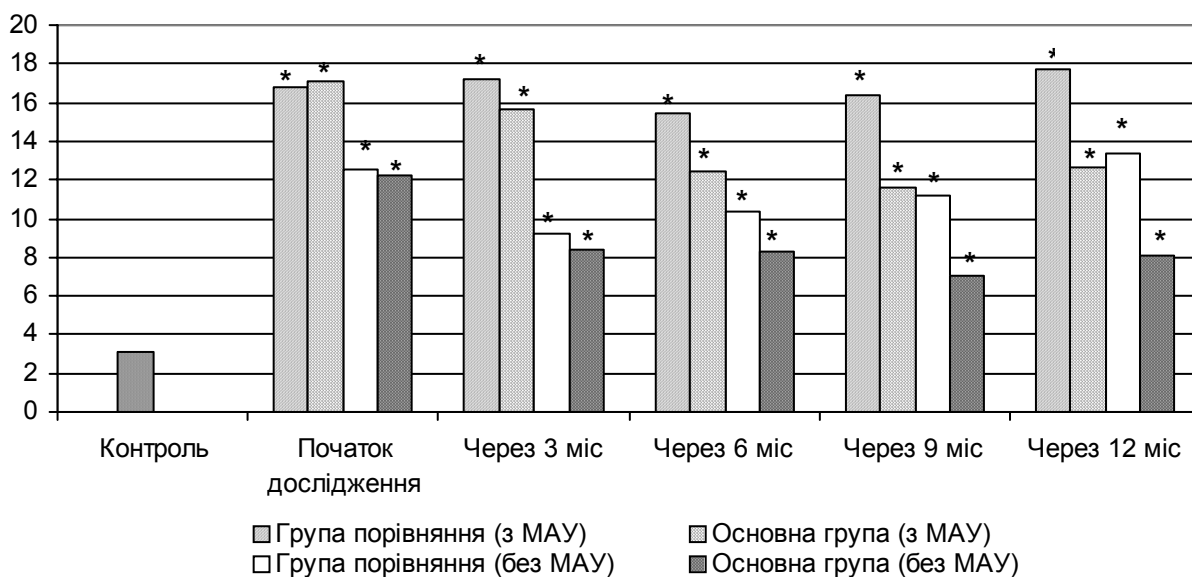


Рис. 14. Динаміка змін кількості малих тромбоцитарних агрегатів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Кількість середніх і великих тромбоцитарних агрегатів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації багаторазово перевищувала контрольний рівень (рис. 15). У хворих групи порів-

няння та основної групи за наявності МАУ значення показника переважало контроль у майже 30 разів.

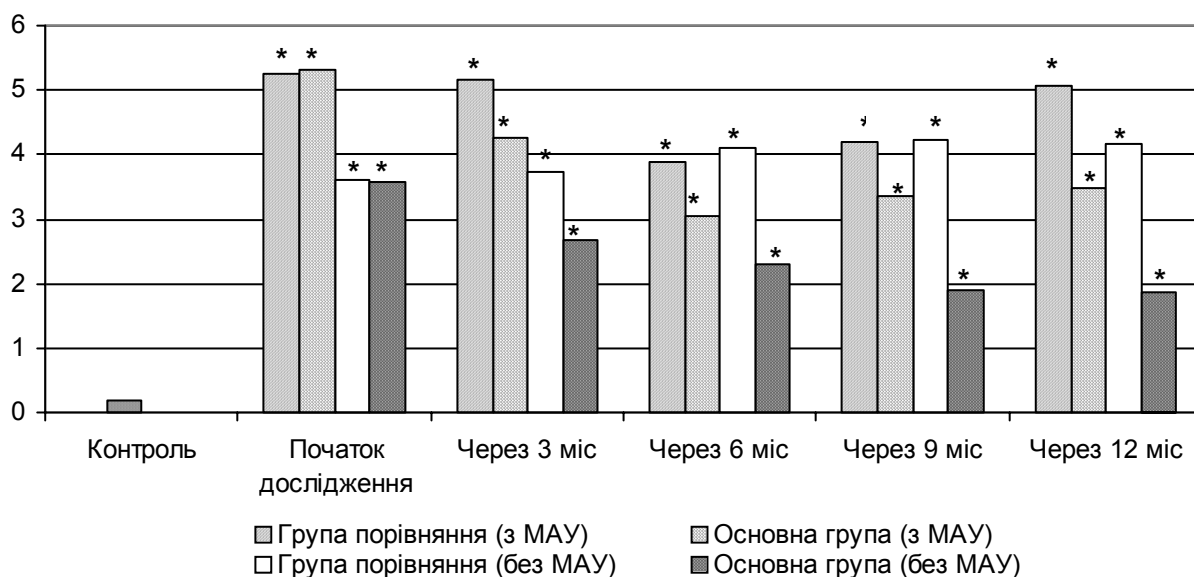


Рис. 15. Динаміка змін кількості середніх і великих тромбоцитарних агрегатів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Суттєве зменшення величини відносно вихідного рівня у пацієнтів групи порівняння із МАУ спостерігалось через 6 та 9 місяців лікування та становило 26,1% ( $p < 0,05$ ) та 20,0% ( $p < 0,05$ ) відносно початкового рівня, проте наприкінці спостереження значення показника знов зросло. У

пацієнтів основної групи із МАУ найбільш виражена редукція параметра у порівнянні з вихідним рівнем спостерігалась через 6 місяців застосування лозартану та досягла 42,9% ( $p < 0,05$ ), а через 9 та 12 місяців спостереження – 37,0% ( $p < 0,05$ ) та 34,6% ( $p < 0,05$ ).

Іншою була тенденція змін означеної величини у пацієнтів групи порівняння без МАУ. Початковий рівень параметра в цій групі був вищим за контрольний у 20,5 разів та в подальшому поступово зростав продовж усього терміну спостереження й наприкінці його був вищим за вихідне значення лише на 14,4%, а при порівнянні з контролем – у 23,5 разів. Перед початком лікування за допомогою лозартану у пацієнтів без МАУ відзначалося 20-разове переважання параметра відносно контрольного рівня. На кожному з наступних термінів спостереження відмічалось поступове зменшення величини показника, завдяки чому різниця параметра у порівнянні з вихідним значенням через 3 місяці лікування становила -25,0% ( $p < 0,05$ ), а наприкінці дослідження – -49,2% ( $p < 0,05$ ).

#### Підсумок

У хворих на ЦД 2-го типу з АГ у фазі компенсації з МАУ відзначається значний ступінь порушень внутрішньосудинної активації тромбоцитів, що виявляється у достовірному збільшенні відносного вмісту біполярних та активних

форм, зменшенні вмісту дискоцитів та збільшенні кількості малих тромбоцитарних агрегатів. Залучення до терапевтичної тактики лозартану дозволяє зменшити ступінь порушень тромбоцитарної ланки гемостазу починаючи з 6-го місяця лікування. У пацієнтів з ЦД у фазах субкомпенсації та декомпенсації з АГ за відсутності МАУ стандартна лікувальна тактика впродовж року супроводжується посиленням внутрішньосудинної активації тромбоцитів і поступовим накопиченням малих, середніх і великих тромбоцитарних агрегатів. Застосування лозартану обмежує редукцію дискоцитів, нормалізує вміст біполярних форм починаючи з 6-го місяця лікування та суттєво пригнічує агрегатоутворення у порівнянні з початковим рівнем.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з порівняльним аналізом ультраструктурних змін еритроцитів та участі різних формених елементів крові в агрегатоутворенні у хворих на ЦД 2-го типу з АГ при корекції артеріального тиску лозартаном.

#### Літературні джерела

Витковский Ю. А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Медицинская иммунология. – 2006. – № 5. – С. 745-752.

Влияние эритроцитов и лейкоцитов на чувствительность тромбоцитов к антиагрегантной терапии / Л. И. Бурячкова, И. А. Учитель, А. Б. Сумароков [и соавт.] // Научно-практический журнал Клинико-лабораторный Консилиум. – 2007. – №16. – С. 64.

Участие гликопротеина ПВ-IIIА в спонтанной агрегации тромбоцитов / О. В. Сироткина, А. М. Заботина, Е. Б. Тараскина [и соавт.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 398-401.

Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике / А.С. Шитикова, Л. Р. Тарковская, В. Д. Каргин // Клини. и лаб. диагн. – 1997. – № 2. – С. 23-35.

Leukocyte-platelet aggregates as a marker of inflammation / L. Bouriachkovskaia, I. Uchitel, N.

Dovlatova [et al.] // Platelets. – 2004. – Vol. 16, № 8. – P. 483-484.

Leukocyte-platelet interaction: modulation by lipids different density and inhibition by high dose of catecholamines / N. Dovlatova, L. Bouriachkovskaia, I. Uchitel [et al.] // J. Thrombosis Haemostasis. – 2003. – Vol. 1, Suppl 1. – P. 193-195.

Platelet activation and biochemical markers of inflammation in patients with CHD and depression / L. Buriachkovskaia, E. Poliakova, A. Zorin [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 283-285.

The relationship between glycaemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus / R. Demirtunc, D. Duman, M. Basar [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2009. Vol. 23, № 2. – P. 89-94.

Weyrich A. Platelets: signaling cells in the immune continuum / A. Weyrich, G. Zimmerman // Trends in Immunology. – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 489-495.

**Дзяк Г.В., Перцева Н.О. Количественная морфологическая характеристика внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией при применении лозартана.**

**Резюме.** Проведена количественная морфологическая оценка внутрисосудистой активации тромбоцитов и уровня тромбоцитарных агрегатов у больных сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией при коррекции артериального давления лозартаном с учетом степени гликемического контроля и микроальбуминурии. Показано, что у больных сахарным диабетом в фазе компенсации с микроаль-



буминурией отмечается значительная степень нарушений внутрисосудистой активации тромбоцитов, что проявляется в достоверном повышении относительного содержания биполярных и активных форм, уменьшении количества дискоцитов и повышении количества малых тромбоцитарных агрегатов. Включение в терапевтическую тактику лозартана позволяет снизить степень нарушений тромбоцитарного звена гемостаза начиная с 6-го месяца лечения. У пациентов с сахарным диабетом в фазах субкомпенсации и декомпенсации с АГ с нормальбуминурией стандартная лечебная тактика на протяжении года сопровождается усилением внутрисосудистой активации тромбоцитов и постепенным накоплением малых, средних и больших тромбоцитарных агрегатов. Применение лозартана у данного контингента больных ограничивает редукцию дискоцитов, нормализует содержание биполярных форм начиная с 6-го месяца лечения и существенно угнетает агрегатообразование по сравнению с исходным уровнем.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония, внутрисосудистая активация тромбоцитов, тромбоцитарные агрегаты, лозартан.