

ОСОБЛИВОСТІ АГРЕГАЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ГАСТРОПАТІЮ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

Хухліна О. С., Нечіпай Ж. А.

Буковинський державний медичний університет

З метою вивчення показників агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих на діабетичну гастропатію (ДГ) внаслідок II типу цукрового діабету (ЦД) обстежено 60 хворих на ЦД II. Визначено, що у хворих на ДГ більш істотні ознаки активації тромбоцитарної ланки гемостазу.

Ключові слова: діабет II, гастропатія, тромбоцити.

Вступ

Істотне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) типу 2, збільшення частоти розвитку його метаболічних та судинних ускладнень в Україні та у світі визначає актуальність даної проблеми. За умов інсулінорезистентності (ІР) у хворих на ЦД 2 типу створюються умови для активації процесів коагуляційного гемостазу, вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [3, 6]. Гіперпродукція активних форм кисню (АФК) є джерелом окиснювального ушкодження клітин крові, в тому числі, еритроцитів та тромбоцитів (Т) [6], яке передбачає порушення організації їх мембранних структур із фазовими переходами гель – рідкий кристал, та розлади їх функціональної активності [3]. Порушення структури бішару ліпідів під впливом АФК змінює в'язкість мембран, інактивує мембранозв'язані рецептори та ферменти, впливає на реологічні властивості еритроцитів [4, 7]. Водночас, активація проатерогенних факторів за умов метаболічного синдрому призводить до розвитку судинних розладів: атеросклерозу, макро- та мікроангіопатій, ендотеліальної дисфункції, наслідком чого є порушення процесів кровообігу та мікроциркуляції в периферичних тканинах, що посилює явища гіпоксії [3]. Доцільність теперішнього дослідження визначає важлива роль тромбоцитів у забезпеченні процесів мікроциркуляції та гемостазу [1, 2, 5], порушення яких, ймовірно, є одним із факторів прогресування метаболічних розладів та діабетичної гастропатії (ДГ). Корекція встановлених

змін дозволить розробити шляхи лікування та профілактики прогресування як основного захворювання, так і його ускладнень.

Мета дослідження — вивчити показники агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих на діабетичну гастропатію, що виникла на тлі цукрового діабету типу 2, для з'ясування можливого взаємозв'язку між змінами реологічних властивостей тромбоцитів та ступенем морфологічних змін слизової оболонки шлунка, моторних розладів, інтенсивністю процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків мембран та ступенем інсулінорезистентності.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 60 хворих на ЦД типу 2 середньої важкості, субкомпенсований, віком від 37 до 63 років. Хворі були розподілені на дві групи. У хворих 2-ї групи (30 осіб) була встановлена ДГ (2 група). Групу порівняння (1 група) склали 30 хворих на ЦД типу 2 без ознак ДГ. Діагноз ДГ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, ендоскопічних, патогістологічних даних (у т. ч. виключення діагнозу «Гастрит»), визначення контамінації Н. pylori, результатів ультразвукового дослідження швидкості евакуації шлункового вмісту. Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації: репрезентативність груп із однорідністю за віком (χ^2 між 1 та 2 групами — 0,003 ($p = 0,959$)), статтю (χ^2 між 1 та 2 групами — 0,357 ($p = 0,612$)), ступенем компенсації ЦД (χ^2 — 0,391 ($p = 0,735$)). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб (ПЗО).

Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на аналізаторі агрегації тромбоцитів (Т) АР 2110 (ЗАО СОЛАР, Беларусь) турбідиметричним методом. Визначали ступінь спонтанної (САТ) та індукованої агрегації тромбоцитів (ІАТ) із використанням у якості індукторів агрегації АДФ (у кінцевій концентрації $0,5 \times 10^{-6}$ М, $1,0 \times 10^{-6}$ М, $1,5 \times 10^{-6}$ М та $2,5 \times 10^{-6}$ М) та адреналін ($2,5 \times 10^{-6}$ М), час розвитку повної АТ, швидкість АТ, кількість Т у периферійній крові, поріг чутливості Т до індуктора (мінімальна концентрація індуктора, який стимулює повну агрегацію Т — первинну та вторинну агрегаційну хвилю) та частоту випадків дезагрегації при експозиції з індуктором агрегації у середній концентрації (за А. Tassola, 1980).

Ступінь компенсації вуглеводного обміну та ІР встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест), рівнем інсуліну в крові натще та після навантаження глюкозою (DRG System), вмістом глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), індексами ІР: індексом маси тіла (ІМТ), індексом НОМА-ІР (D.R. Matthews, 1985) та показником чутливості периферійних тканин до інсуліну (S), які обчислювались із використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

Інтенсивність процесів ПОЛ вивчали за вмістом в крові малонового альдегіду (МА) (за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим, 1972), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) (за І. А. Волчегорським, 1989). Інтенсивність ОМБ визначали за вмістом в крові альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального (АКДНФГНХ) та основного характеру (АКДНФГОХ) (за О. Є. Дубініною, І. Ф. Мещишеним, 1998). Стан системи протиоксидантного захисту (ПОЗ) вивчали за вмістом глутатіону відновленого (ГВ) (за І. Ф. Мещишеним, І. В. Петровою, 1983), активністю Cu, Zn-супероксиддисмутази (СОД) в сироватці крові (за R. Fried, 1975). Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом в крові стабільних метаболітів (нітритів, нітратів) монооксиду нітрогену (NO) (за L. C. Green,

1982). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу.

Результати та їх обговорення

Аналіз показників ступеня САТ у хворих на ДГ (табл. 1) показав вірогідне її зростання як у порівнянні з ПЗО так і у порівнянні з хворими без ДГ: у хворих 1-ї групи — у 3,2 раза ($p < 0,05$), у хворих 2 групи — у 3,6 раза ($p < 0,05$). Показники ІАТ при індукції АДФ ($1,0 \times 10^{-6}$ моль/л) у хворих 1 та 2 груп перевищували такі у ПЗО відповідно у 2,4 та 3,1 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Істотно також зростала і швидкість АТ у цих групах обстежених — відповідно у 2,1 та 2,6 раза ($p < 0,05$) за відсутності вірогідної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Час розвитку повної АТ у хворих на НАСГ був вірогідно скорочений відповідно — у 2,5 та у 3,3 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (табл. 1). Вищезазначені зміни перебігали на тлі істотного вірогідного зниження порогу чутливості Т до індуктора агрегації — АДФ у хворих 1 та 2 груп — відповідно на 26,3 % та 36,8 % ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Водночас, дезагрегація Т при даній концентрації індуктора спостерігалася лише у 14,3 % хворих 1-ї групи ($p < 0,05$) та 12,8 % хворих 2-ї групи ($p < 0,05$), що є нижчим від контрольних показників відповідно у 2,1 ($p < 0,05$) та у 2,3 ($p < 0,05$) раза (табл. 1).

Застосування середніх концентрацій АДФ ($1,5 \times 10^{-6}$ М) для індукції АТ дозволяє отримати двофазну агрегаційну криву, яка відображає процеси первинної та вторинної агрегації Т. Дослідження ІАТ у цьому випадку показало вірогідне зростання ступеня АТ у хворих 1 та 2 груп — у 1,5 та у 1,6 раза ($p < 0,05$) відповідно із відсутністю вірогідної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Аналогічно індукції малими дозами АДФ, за умов застосування цієї концентрації індуктора швидкість АТ у групах спостереження зростала відповідно у 1,9 раза ($p < 0,05$)

Таблиця 1
Показники спонтанної та індукованої (АДФ 1 мкмоль/л) агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих на цукровий діабет типу 2 із супровідною діабетичною гастропатією (1-ша група) та без неї (2-га група) ($M \pm m$)

Показники	ПЗО, n = 20	Група 1, n = 30	Група 2, n = 30
Ступінь САТ, %	$2,10 \pm 0,123$	$6,71 \pm 0,232^*$	$7,60 \pm 0,154^{**}$
Ступінь ІАТ, %	$21,32 \pm 1,140$	$52,13 \pm 2,627^*$	$66,84 \pm 3,471^{**}$
Швидкість АТ, %/хв	$25,47 \pm 1,354$	$52,81 \pm 2,172^*$	$65,67 \pm 3,258^{**}$
Час АТ, с	$135,0 \pm 6,30$	$53,1 \pm 2,10^*$	$40,3 \pm 2,14^{**}$
Поріг чутливості до АДФ, мкмоль/л	$1,9 \pm 0,09$	$1,4 \pm 0,01^*$	$1,2 \pm 0,01^{**}$

Примітка. * різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$).

та у 2,3 раза ($p < 0,05$). Слід також зазначити, що у більшості хворих 1-ї групи (89%), і у всіх хворих 2-ї групи при індукції АДФ у даній концентрації ми спостерігали незворотну гіперагрегацію, тобто істотне зниження порогу чутливості Т до індуктора. При індукції АТ АДФ у концентрації $2,5 \times 10^{-6}$ М також отримали вірогідну незворотну гіперагрегацію у цих групах спостереження ($p < 0,05$): зростання ступеня, швидкості АТ, зменшення часу АТ.

Дослідженням агрегаційної здатності Т за умов індукції адреналіном було встановлено вірогідне зростання ступеня ІАТ у 1 та 2 групах спостереження — у 1,5 та 1,7 раза ($p < 0,05$), зростання швидкості ІАТ — відповідно у 3,3 та 3,6 раза ($p < 0,05$). Поряд із цим, було встановлено вірогідне скорочення часу розвитку повної АТ: у хворих 1 та 2 груп — у 1,5 та у 1,9 раза відповідно ($p < 0,05$), та зниження порогу чутливості Т до адреналіну — у 1,7 та у 2,0 раза ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показників тромбоцитарного гемостазу та ступеня ішемічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ) вказує на наявність щільної кореляційної залежності між індексом капілярспазму та ступенем ІАТ з АДФ ($r = 0,795$ ($p < 0,05$)), між кількістю облітерованих капілярів/од. площі СОШ та ступенем ІАТ ($r = 0,723$ ($p < 0,05$)), між індексом апоптозу епітелію та ІАТ з АДФ ($r = 0,728$ ($p < 0,05$)). Протилежні за спрямованістю змін висновки були зроблені при аналізі кореляційних взаємозв'язків між показниками САТ, ІАТ та вмістом в крові метаболітів NO ($r = -0,821$ ($p < 0,05$)) та ($r = -0,903$ ($p < 0,05$)) відповідно. Отже, аналізуючи отримані показники, можна стверджувати, що порушення агрегаційних та адгезивних властивостей Т при ДГ взаємопов'язані із ступенем ендотеліальної дисфункції, ішемічних та дистрофічних змін епітелію СОШ.

Проведений кореляційно-регресійний аналіз між показниками оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та агрегаційної здатності тромбоцитів показав, що у хворих на ДГ виявлено пряму кореляційну залежність: між вмістом в крові МА та ступенем ІАТ з АДФ ($r = 0,783$ ($p < 0,05$)), між вмістом у крові АКДНФГОХ і показником ІАТ ($r = 0,787$ ($p < 0,05$)), а також негативний взаємозв'язок між рівнем ГВ та ступенем ІАТ ($r = -0,792$ ($p < 0,05$)), між активністю в крові СОД і ступенем ІАТ ($r = -0,715$ ($p < 0,05$)), між вмістом у крові МА і часом повної АТ ($r = -0,726$ ($p < 0,05$)). Резюмуючи отримані результати, можна зробити висновки, що в групах хворих, де спостерігалось більш значне порушення ліпопероксидного гомеостазу, відбувалося істотніше зростання агрегаційної здатності Т. Ці зміни були найбільш виражені в групі хворих на ЦД із ДГ.

Про вірогідний взаємозв'язок встановлених розладів адгезивних та агрегаційних властивостей Т із синдромом ІР, свідчить встановлена наявність

прямої кореляційної взаємозалежності між вмістом у крові постпрандіальної глюкози і ступенем ІАТ ($r = 0,857$ ($p < 0,05$)), між показниками НОМА ІР та ступенем ІАТ ($r = 0,871$ ($p < 0,05$)), між НОМА ІР та швидкістю АТ ($r = 0,774$ ($p < 0,05$)), між часом повної АТ та показником S ($r = 0,706$ ($p < 0,05$)), між порогом чутливості Т до індуктора та показником S ($r = 0,822$ ($p < 0,05$)), а також негативний взаємозв'язок між ступенем ІАТ та показником S ($r = -0,752$ ($p < 0,05$)), між швидкістю ІАТ та показником S ($r = -0,723$ ($p < 0,05$)), між порогом чутливості Т до індуктора та показником НОМА ІР ($r = -0,829$ ($p < 0,05$)). Таким чином, аналізуючи наведені показники можна стверджувати, що порушення агрегаційних та адгезивних властивостей Т при ДГ, перш за все, пов'язані із синдромом периферійної тканинної ІР.

Таким чином, у хворих на ДГ, що перебігає на тлі ЦД типу 2 була встановлена істотніша активація тромбоцитарної ланки гемостазу в порівнянні з групою хворих на ЦД без ознак ДГ, яка полягає у вірогідному підвищенні ступеня спонтанної та індукованої АДФ агрегації Т, швидкості та часу розвитку АТ, зниженні порогу чутливості Т до концентрації індуктора АТ, а також частоти виникнення дезагрегації у обстежених хворих, що вказує на наявність із одного боку — гіперкоагуляційного синдрому, з іншого — синдрому гемореологічної недостатності. Тобто метаболічні розлади, встановлені за умов синдрому ІР, на тлі ендотеліальної дисфункції супроводжуються активацією агрегаційної здатності Т, яка доповнює патогенетичний ланцюг ДГ при ЦД типу 2. Атеросклеротичне ураження судин, переважаючи вазоспастичні гуморальні впливи, хронічна гіпоксія периферичних тканин, що разом із активацією системного ВРОЛ, ОМБ, ендотоксикозу, глюкозо- та ліпотоксичності, а також гемореологічні розлади (встановлена нами активація адгезії та агрегації тромбоцитів) призводять до порушення кровопостачання усіх шарів стінки шлунка та кишки, розвитку структурних змін як в слизовій оболонці СОШ, так і відомого з літератури феномену «автоваготомії» — істотних нейротрофічних розладів моторики верхнього відділу травного тракту. Отримані результати дослідження свідчать про доцільність розробки відповідної метаболічної та дезагрегуючої терапії, спрямованої на розрив порочних кіл патогенезу вищезазначених змін.

Висновки

Вірогідними факторами дезінтеграції системи тромбоцитарного гемостазу, мікроциркуляції та реологічних властивостей крові у хворих на діабетичну гастропатію на тлі цукрового діабету типу 2 є зростання швидкості, ступеня спонтанної та індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів, зменшення часу їх повної агрегації та

зростання чутливості тромбоцитів до впливу індукторів агрегації тромбоцитів, які прогресують у міру зростання дистрофічних та ішемічних змін слизової оболонки шлунка, ендотеліальної дисфункції, інтенсивності процесів ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків та ступеня інсулінорезистентності.

Перелік посилань

1. Einav S., Bluestein D. Dynamics of blood flow and platelet transport in pathological vessels // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2004. — Vol. 1015. — P. 351–366.
2. Herbert J. M. Effects of ADP-receptor antagonism beyond traditional inhibition of platelet aggregation // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* — 2004. — Vol. 13, № 5. — P. 457–60.
3. Pawlak K., Naumnik B., Brzosko S. et al. Oxidative stress — a link between endothelial injury, coagulation activation, and atherosclerosis // *Am. J. Nephrol.* — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 154–161.
4. Roberts D. E., McNicol A., Bose R. Mechanism of collagen activation in human platelets // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 19. — P. 19421–19430.

Перспективою подальших наукових досліджень у цьому напрямку є патогенетичне обґрунтування, розробка та вивчення ефективності медикаментозного лікування хворих на діабетичну гастропатію, яке б сприяло усуненню гіперагрегації тромбоцитів та покращанню кровообігу в слизовій оболонці шлунка.

5. Saeed S. A., Rasheed H., Fecto F. A. et al. Signaling mechanisms mediated by G-protein coupled receptors in human platelets // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2004. — Vol. 25, № 7. — P. 887–892.
6. Vericel E., Januel C., Carreras M. et al. Diabetic patients without vascular complications display enhanced basal platelet activation and decreased antioxidant status // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53, № 4. — P. 1046–1051.
7. Wolberg A. S., Meng Z. H., Monroe D. M. et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function // *J. Trauma.* — 2004. — Vol. 56, № 6. — P. 1221–1228.

ОСОБЕННОСТИ АГРЕГАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ГАСТРОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ДИАБЕТА ТИПА II

Хухлина О. С., Нечипай Ж. А.

С целью исследования показателей агрегационной способности тромбоцитов у больных диабетической гастропатией (ДГ) вследствие II типа сахарного диабета обследованы 60 больных СД II. Установлено, что у больных ДГ более существенные изменения активности тромбоцитарного звена гемостаза.

Ключевые слова: сахарный диабет II, гастропатия, тромбоцитопатия.

PECULIARITIES OF PLATELETS AGGRIGATION PROPERTIES IN PATIENTS WITH DIABETIC GASTROPATHY ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

O. S. Khuhlina, G. A. Netchipai

In the article is expounded the information about substantial disintegration of the platelets haemostasis system in patients with diabetic gastropathy: increase of platelets aggregation speed, degrees of spontaneous and inducible platelets aggregation ability, reduction of time of their complete aggregation and growth of platelet's sensitiveness to influencing of aggregation inductors.

Key words: diabetes mellitus 2, gastropathy, platelets aggregation.