

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ҐЕНЕЗУ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Сиволап В.В., Колесник М.Ю.

Запорізький державний медичний університет

Сиволап В.В., Колесник М.Ю. Особливості функціональної активності тромбоцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу на фоні цукрового діабету 2 типу // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №1. – С. 120-123.

В статті автори наводять результати АДФ- та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу на фоні цукрового діабету 2 типу. Обстежено 65 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу на фоні цукрового діабету 2 типу, 35 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу без супутнього цукрового діабету та 30 практично здорових осіб. Всі хворі мали в анамнезі Q-інфаркт міокарда та тривалий час застосовували аспірин з приводу основного захворювання. Встановлено, що довготривале застосування аспірину хворими на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу сприяє вірогідному пригніченню адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, за умов відсутності змін АДФ-індукованої агрегації та кількості тромбоцитів як у пацієнтів із цукровим діабетом, так і без нього. Доведено існування впливу порушень вуглеводного обміну на показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Ключові слова: адреналін- та АДФ-індукована агрегація тромбоцитів, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет.

Сиволап В.В., Колесник М.Ю. Особенности функциональной активности тромбоцитов у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза на фоне сахарного диабета 2 типа // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №1. – С. 120-123.

В статье авторы приводят результаты АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза на фоне сахарного диабета 2 типа. Обследовано 65 пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета 2 типа, 35 пациентов с хронической сердечной недостаточностью без сопутствующего сахарного диабета 2 типа и 30 практически здоровых лиц. Все больные имели в анамнезе Q-инфаркт миокарда и длительный час употребляли аспирин по поводу основного заболевания. Установлено, что использование аспирина больными хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза способствует достоверному угнетению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов при условии отсутствия изменений АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и количества тромбоцитов, как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него. Доказано влияние нарушений углеводного обмена на показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: адреналин- и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа

Syvolap V.V., Kolesnyk M.Y. The features of platelets` function activity in patients with ischemic heart failure and diabetes mellitus type 2 // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №1. – С. 120-123.

It was reported the results of epinephrine- and ADP-induced platelet aggregation in ischemic heart failure patients with concomitant diabetes mellitus type 2. It was investigated 65 patients with chronic heart failure and diabetes mellitus, 35 patients with chronic heart failure without diabetes mellitus and 30 healthy individuals. All the patients had previous Q-wave myocardial infarction and received aspirin for a long time. It was estimated that aspirin use leads to the significant decreasing of epinephrine-induced platelet aggregation without any changes in ADP-induced aggregation and platelets` count neither in diabetic nor in non-diabetic heart failure patients. It was determined the influence of glucose control abnormalities on the ADP-induced platelet aggregation in ischemic heart failure patients with concomitant diabetes mellitus type 2.

Key words: epinephrine- and ADP-induced platelet aggregation, chronic heart failure, diabetes mellitus type 2

Дослідження є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Дослідження тромбоцитарного гемостазу, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця у хворих на серцево-судинну та судинно-мозкову патологію» (№ Державної реєстрації 0109U3984).

Вступ. Відомо, що пацієнти із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) мають підвищений ризик тромбоз-асоційованих серцево-судинних катастроф [1]. Але переважно більшість досліджень з тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу було проведено у хворих із супутньою фібриляцією передсердь [2]. Доведено, що призначення варфарину є ефективною

профілактикою тромбоемболічних ускладнень у хворих із ХСН та фібриляцією передсердь (рівень доказів IA). Проте, менше досліджень з цього питання проведено у хворих із ХСН та синусовим ритмом. Дослідження WASH, WATCH та HELAS не дали відповіді щодо раціональної антитромбоцитарної терапії у цього контингенту хворих [3-5]. Тому у чинних Рекомендаціях Європейського Товариства Кардіологів з лікування ХСН немає чіткого консенсусу з цього питання [2].

Ретроспективні аналізи багаточисельних досліджень у хворих із ХСН та синусовим ритмом свідчать, що рівень тромбоемболічних ускладнень знаходиться у межах від 1,5 % до

3,5%, сягаючи максимуму у хворих із важкою ХСН [6,7]. Наприклад, розповсюдженість інсульту у цій категорії хворих сягає 4-5 %, тоді як у загальній популяції вона не перевищує 0,5 % у відповідній віковій категорії [8]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД) є частим супутнім захворюванням у хворих із ХСН, що значно погіршує їх прогноз та виживаність. За даними різних авторів, його розповсюдженість у пацієнтів із ХСН коливається від 12 до 35% [8]. Взаємозв'язок різних ланок гемостазу є дуже складним у хворих на ХСН ішемічного генезу та супутнім ЦД 2 типу, що ускладнює прогнозування несприятливих наслідків у цій групі хворих.

Метою нашого дослідження було оцінити стан функціональної активності тромбоцитів у хворих із декомпенсованою ХСН ішемічного генезу та синусовим ритмом на фоні цукрового діабету 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 65 хворих на ХСН ішемічного генезу у стані декомпенсації кровообігу на фоні ЦД (середній вік $62,5 \pm 7,56$ років). Групу співставлення склали 35 пацієнтів на ХСН у стані декомпенсації без ЦД (середній вік $59,9 \pm 8,65$ років). Дослідження проводили на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ - кардіологічному відділенні КУ «6-та міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя. Всі хворі у досліджуваних групах вірогідно не відрізнялися за віком, статтю, основними антропометричними показниками та базисною терапією ХСН. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб відповідної статі та віку.

Критеріями включення у дослідження були:

- серцева недостатність ішемічного генезу у стані декомпенсації II-IV ФК по NYHA;
- синусовий ритм;
- післяінфарктний кардіосклероз в анамнезі;
- цукровий діабет 2 типу у пацієнтів, що перебувають на дієті або на препаратах сульфонілмочевини та/або бігуанідах;
- анамнез тривалого прийому аспірину
- письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

- цукровий діабет 1 типу;
- цукровий діабет 2 типу на препаратах інсуліну;
- цукровий діабет 2 типу у пацієнтів, що приймають препарати із групи тiazолідініонів;
- присутність клінічно значущої супутньої патології, що включає:
 - хронічну печінкову недостатність;
 - фібриляцію або тріпотіння передсердь;
 - геморагічний інсульт в анамнезі;
 - крупні кровотечі в анамнезі;
 - виразкову хворобу шлунка або 12-палої кишки у стадії загострення;

- гострі інфекційні захворювання;
- злоякісні пухлини;
- відсутність прийому базисної медикаментозної терапії ХСН;
- відмова від участі у дослідженні з будь-якої причини.

Діагноз ХСН встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України [10]. ЦД діагностували за умов: наявності анамнестичних даних на ЦД, та підвищення рівня глюкози плазми венозної крові натщесерце понад $7,0$ ммоль/л.

Для визначення рівня глікованого гемоглобіну проводили забір крові із кубітальної вени у кількості 4 мл та переміщували у вакутайнери «Venosafe», що містять ЕДТА. Дослідження проводили у день забору матеріалу імунотурбідиметричним методом на автоматичному аналізаторі Olympus AU-640. Аналіз проводили у незалежній діагностичній лабораторії «Діасервіс», що відповідає критеріям акредитації.

Всім хворим проводили дослідження агрегації тромбоцитів на 2-й день шпиталізації.

Напередодні пацієнта просили не вживати продукти харчування, що можуть вплинути на функцію тромбоцитів (цибуля, часник, алкоголь). Вранці хворим рекомендували не палити, а також не пити каву або чай. Зразки крові в об'ємі 10 мл брали вранці натщесерце із кубітальної вени за умов мінімальної оклюзії та перенесли у пластикову пробірку із $3,8$ % розчином цитрату натрію у співвідношенні $9:1$. Багату на тромбоцити плазму отримували методом центрифугування на швидкості 1000 об/хв при кімнатній температурі протягом 7 хвилин. Отриманий субстрат розміщували у кювети для агрегометра у об'ємі $0,45$ мл та перенесли у термостат, де проби знаходилися до початку дослідження при температурі 37° С. Бідну на тромбоцити плазму отримували шляхом центрифугування на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хвилин. Агрегацію тромбоцитів визначали за методом G. Born [11], що полягає у здатності тромбоцитів створювати агрегати під впливом різноманітних індукторів агрегації. Це призводить до змін оптичної щільності багатой на тромбоцити плазми, які ресструються графічно. Дослідження проводили на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 «SOLAR» (Білорусь) ЦНДЛ Запорізького державного медичного університету (завідувач – проф. Абрамов А.В.) на підставі Програми виконання сумісних наукових досліджень між кафедрою пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими та ЦНДЛ ЗДМУ на 2007-2011 роки.

У якості індукторів агрегації використовували АДФ у кінцевій концентрації $5,0$ та 20 мкмоль/л, а також розчин адреналіну гідротартрату у кінцевій концентрації $5,0$ мкмоль/л.

На отриманих агрегатограмах оцінювали максимальний ступінь (Ag_{max}), час та швидкість агрегації, а також ступінь агрегації на 5-й хвилині для АДФ.

Статистичну обробку матеріалів здійснювали із застосуванням пакету програм «STATISTICA 7» («Statsoft», США). Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Оскільки більшість досліджуваних параметрів мали ненормальний розподіл, дані описової статистики надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Me (Q₂₅ – Q₇₅). Порівняння показників у групах проводили із застосуванням критерію Краскела-Уоліса, аналіз двох груп проводили за критерієм Манна-Уїтні із застосуванням поправки Бонфероні. Для визначення взаємозв'язку між показниками вуглеводного обміну та показниками агрегації тромбоцитів використовували метод рангової кореляції Спірмена. Статистично значущою вважали різницю за $p < 0,05$.

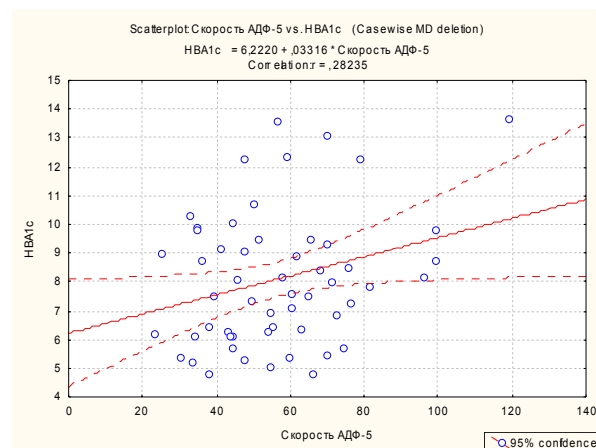
Результати та їх обговорення. Співставлення показників функціональної активності тромбоцитів у хворих на ХСН без ЦД, що мали анамнез тривалого безперервного прийому аспірину, із аналогічними показниками у практично здорових осіб виявили наступні відмінності. Ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів був достовірно нижчим у хворих на ХСН без ЦД у порівнянні із практично здоровими особами на 73,9% - 20,5 (14,4-34,4)% проти 78,6 (69,3-86,8)% ($p=0,0000001$). Час адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів був нижчим на 13,7 % у хворих на ХСН без ЦД - 497 (391-578) с проти 576 (563-591) с у практично здорових осіб ($p=0,0001$). Швидкість адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів також була нижчою у хворих на ХСН без ЦД на 32,1% - 11,8 (8,2-16,6) % проти 17,4 (12,8-23,4) % у практично здорових осіб ($p=0,004$). Ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів був нижчим на 12,3 % у хворих на ХСН без ЦД - 64,4 (52-73,8) % проти 73,5 (64,8-81,6) % у практично здорових осіб ($p=0,003$). Час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів був достовірно нижчим на 52 % у хворих на ХСН без ЦД - 202 (160-251) с проти 421 (402-452) с ($p=0,0000001$). Швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та кількість тромбоцитів у означених групах достовірно не відрізнялися.

Аналізуючи показники агрегації тромбоцитів у хворих на ХСН із ЦД, що тривало приймали аспірин, у порівнянні із практично здоровими особами, нами встановлено наступні особливості. Ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів був на 69 % нижчим у хворих на ХСН із ЦД - 24,3 (14,5-36,3) % проти 78,6 (69,3-86,8)% у практично здорових осіб ($p=0,0000001$). Час адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів статистично значуще був нижчим на 7,8 % у хворих на ХСН із ЦД - 531 (427-586) с проти 576 (563-591) с ($p=0,0036$). Швидкість адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів була на 36,8 % нижчою у хворих на ХСН із ЦД - 11 (6,2-15,4) % проти 17,4 (12,8-23,4) % у практично здорових осіб

($p=0,0002$). Ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів був нижчим на 12,1 % у хворих на ХСН із ЦД - 64,6 (57,7-75,5) % проти 73,5 (64,8-81,6) % ($p=0,0037$). Час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів був достовірно нижчим на 49,4 % у хворих ХСН із ЦД - 213 (178-281) с проти 421 (402-452)с ($p=0,0000001$). Швидкість АДФ-індукованої агрегації та кількість тромбоцитів у хворих на ХСН із статистично значуще не відрізнялися від аналогічних показників у практично здорових осіб.

Порівняльний аналіз показників функціональної активності тромбоцитів між хворими на ХСН із ЦД та хворими на ХСН без ЦД не виявив статистично вірогідних відмінностей. Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (концентрація 5,0 мкмоль) та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у двох концентраціях (5,0 та 20,0 мкмоль) достовірно не відрізнялися у вищевказаних групах. Ці дані збігаються із результатами деяких досліджень, що не виявили статистично значущих відмінностей у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ЦД за даними АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів [12].

Попри відсутність вірогідних відмінностей в показниках функціональної активності тромбоцитів у хворих на ХСН із ЦД у порівнянні з хворими на ХСН без ЦД нами доведено існування впливу порушень вуглеводного обміну на агрегаційні властивості тромбоцитів у діабетиків. Так, у хворих на ХСН із ЦД виявлено позитивний кореляційний зв'язок (мал. 1) між рівнем глікованого гемоглобіну та швидкістю АДФ-індукованої (концентрація АДФ 5,0 мкмоль) агрегації тромбоцитів ($r=0,28$; $p=0,037$).



Мал. 1. Результати кореляційного аналізу між глікованим гемоглобіном та швидкістю АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів.

Позитивні кореляційні зв'язки між рівнем глікованого гемоглобіну та швидкістю АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів зберігаються також при розподілі хворих на функціональні класи серцевої недостатності. Так, виявлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнем глікованого гемоглобіну та швидкістю АДФ-

індукованої (концентрація АДФ 20,0 мкмоль) агрегації тромбоцитів у хворих II функціонального класу ХСН із ЦД ($r=0,34$; $p=0,033$), та швидкістю АДФ-індукованої (концентрація АДФ 5,0 мкмоль) у хворих III функціонального класу ХСН із ЦД ($r=0,44$; $p=0,026$).

Висновки:

1. Довготривале застосування аспірину хворими на ХСН ішемічного генезу сприяє вірогідному пригніченню адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, за умов відсутності змін швидкості АДФ-індукованої агрегації та кількості тромбоцитів як у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом, так і без нього.

2. У хворих на ХСН у поєднанні з цукровим діабетом доведено існування впливу порушень вуглеводного обміну на показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну та швидкістю АДФ-індукованої (концентрація АДФ 5,0 мкмоль) агрегації тромбоцитів ($r=0,28$; $p=0,037$).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Chung I. Platelets and heart failure/ I. Chung, G.J.H. Lip// Eur. Heart J. – 2006. - Vol. 27. - P. 2623-2631.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure// Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29, No.19. – P. 2348-2442.
3. Cleland J.G. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure/ J.G. Cleland, I. Findlay, S. Jafri, et al. // Am. Heart J. – 2004. – Vol. 148. – P. 157-164.
4. Cokkinos D.V. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: The HELAS study/ D.V. Cokkinos, G.C. Haralabopoulos, J.B. Kostis, et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2006. – Vol.8. – P.428-432.
5. Massie B.M. Warfarin and Antiplatelet therapy in Chronic Heart Failure (WATCH)/ B.M. Massie, J.F. Collins, S. E. Ammon, et al.// Circulation.- 2009.- Vol. 119. – P. 1616-1624.
6. Dunkman W.B. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure/ W.B. Dunkman, G.R. Johnson, P.E. Carson, et al.//Circulation.- 1993.- Vol.87.- P. 94–101.
7. Dries D.L. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with sinus rhythm: evidence of gender difference in the studies of left ventricular dysfunction trial/ D.L. Dries, Y. D. Rosenberg, M. A. Waclawiw, M. J. Domanski// J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 336. –P. 251–257.
8. Loh E.D. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction/ E.D. Loh, M.J. Sutton, C.C. Wun, et al// N. Engl. J. Med.- 1997.- Vol.29.- P.1074–1080.
9. Michael R.M. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure/ R.M. Michael, M.C. Petrie, N.M. Hawkins, et. al.// Eur. Heart J.- 2008. – Vol.29. – P. 1224-1240.
10. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих// Серцева недостатність. – 2009. – Т. 1(додаток). – С. 4-22.
11. Born G.V.R. Light on platelets/ G.V.R. Born// J. Physiol. - 2005. – Vol. 568, № 3. – P. 713-714.
12. Мишанич Г.І. Зміни активності тромбоцитарного гемостазу та показників ліпідного спектру крові в динаміці лікування хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія»/ Г.І. Мишанич. – Київ, 2010. – 23 с.

Надійшла 15.12.2009 р.

Рецензент: проф. В.В. Флегонтова