

ЗДАТНІСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ ДО ДЕФОРМАЦІЇ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СУПУТНІМИ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

Павлюкович Н.Д., Павлюкович О.В., Трефаненко І.В., Ткач Є.П.
Буковинський державний медичний університет

Стаття присвячена вивченню змін реологічних властивостей крові у хворих на ішемічну хворобу серця з супутніми цукровим діабетом 2-го типу та анемією. Встановлено залежність змін деформаційних властивостей еритроцитів від ступеня тяжкості анемічного синдрому. Визначено обернену кореляційну залежність між коефіцієнтом здатності еритроцитів до деформації та рівнем глюкози плазми крові. Призначення телмісартану у схемі комплексного лікування обстежених хворих призводило до вираженого покращення індексу деформабельності еритроцитів. Запропонована схема диференційованої терапії може бути використана при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію літнього та старечого віку.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, анемічний синдром, індекс деформабельності еритроцитів, телмісартан.

Постановка проблеми. Відомо, що клітини крові здатні впливати на різні ланки процесів гемоциркуляції [2, с. 50]. Це, безперечно, робить їх цікавим об'єктом при дослідженні патогенезу захворювань внутрішніх органів.

Аналіз досліджень та публікацій. Узагальнення наукових даних літератури свідчить про те, що значна роль в патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) та її ускладненні належить змінам реологічних властивостей крові і зумовленим ними розладам мікроциркуляції [1, с. 36]. Визнання цього факту знайшло відображення у достатньо ємному та багатозначному терміні «мікроциркуляторна жаба» (Benjamin Stanly B., 1992). При захворюваннях серцево-судинної системи виявляють модифікацію цитоскелету еритроцитів, зміни функції їх іонтранспортуючих мембран [5, с. 219]. Можливість кількісної оцінки здатності еритроцитів до деформації та з'ясування механізмів її порушення має велике діагностичне та практичне значення, а також може бути основою для розробки методів корекції цих порушень.

Мета дослідження. Встановити імовірні зміни коефіцієнту здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД) у хворих на ІХС, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та анемію залежно від ступеня тяжкості анемічного синдрому (АС) та рівня глюкози плазми крові, а також проаналізувати доцільність включення в схему комплексного лікування вказаної категорії пацієнтів блокатора рецепторів ангіотензину II телмісартану.

Виклад основного матеріалу. Проведено комплексне обстеження 120 хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та анемію, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Обласного госпітально для інвалідів Великої Вітчизняної війни (м. Чернівці). Середній вік пацієнтів склав $76,04 \pm 1,84$ роки. Усі обстежені пацієнти в залежності від супутньої патології були розподілені на наступні підгрупи: I – хворі на ІХС з супутнім ЦД 2-го типу ($n=12$), II – хворі на ІХС з супутньою анемією різного ступеня тяжкості ($n=32$), III – хворі на ІХС, що супроводжувалась супутніми анемією та ЦД 2-го типу ($n=76$). Контрольну групу для порівняльних досліджень склали 12 пацієнтів з ІХС без супутнього АС та ЦД 2-го типу, вік яких статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку хворих дослідної групи та відповідав їм у розподілі за статтю.

Хворі II дослідної групи мали наступний розподіл залежно від ступеня тяжкості АС: II А підгру-

па – хворі на ІХС з анемією легкого ступеня тяжкості (гемоглобін більше 91 г/л) – 20 осіб (16,66% від загальної кількості обстежених хворих дослідної групи), II Б підгрупа – хворі на ІХС з супутньою анемією середнього ступеня тяжкості (гемоглобін – 71-90 г/л) – 12 осіб (10,00%). Пацієнти III дослідної групи також були поділені на підгрупи залежно від рівня гемоглобіну: III А підгрупа – 38 пацієнтів (31,67%) з ІХС, ЦД 2-го типу та АС I ступеня тяжкості, III Б підгрупа – хворі на ІХС, ЦД 2-го типу та АС II ступеня тяжкості – 38 осіб (31,67%).

Усі обстежувані пацієнти отримували базисну терапію основного та супутніх захворювань, яка включала бета-адреноблокатор, антитромботичні препарати, статини, інгібітори АПФ, метаболічні препарати, за необхідності – нітрати, гіпоглікемічні препарати групи сульфанілсечовини (глібенкламід).

Крім того, для досягнення мети роботи додатково призначали телмісартан. Зважаючи на це, хворі на ІХС, ЦД 2-го типу та анемію додатково були розподілені на групи в залежності від призначеного лікування: III а група – хворі, які отримували лише базисну терапію (56 чоловік); III б група – хворі, яким у схемі базисної терапії проводили заміну інгібітора АПФ блокатором рецепторів ангіотензину II телмісартаном (МІКАРДІС®, Boehringer Ingelheim, № держреєстрації UA/2681/01/01 від 18.11.2009).

Телмісартан призначали по 40 мг на добу 1 раз на день після їжі. Загальна тривалість лікування в стаціонарі складала 21-24 дні, крім того, рекомендували хворим продовжити прийом зазначених препаратів у амбулаторних умовах до 3-х місяців.

Здатність еритроцитів до деформації визначали шляхом обчислення КЗЕД за допомогою методу Tannert C. і Lux W. у модифікації З. Д. Федорової, М. О. Котовської, який полягає у розрахунку відношення часу розтікання фізіологічного розчину до часу розтікання суспензії відмитих еритроцитів на знезоленому фільтрі, а також у модифікації, запропонованій М. Ю. Коломойцем та В. М. Ходоровським, яка полягає в обчисленні індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ) шляхом розрахунку відношення площ плям суспензії відмитих еритроцитів та 0,5% розчину еозину після їх нанесення на знезолений фільтр.

Визначення КЗЕД за фільтраційною методикою Tannert C. і Lux W. у модифікації З. Д. Федоро-

вої, М. О. Котовщицевої виявило наступну динаміку змін (рис. 1).

Так, КЗЕД у групі контролю склав $1,18 \pm 0,04$ у.о. У пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ЦД 2-го типу має місце помірне зниження даного показника до $0,98 \pm 0,03$ у.о. ($p > 0,05$), що, на нашу думку, може бути зумовлено комплексом порушень структурних складових мембрани еритроцита в результаті хронічної гіперглікемії. На противагу їм, при поєднаному перебігу ІХС та анемії показник здатності еритроцитів до деформації зростає порівняно з попередньою групою та становить $1,21 \pm 0,03$ у.о., наближаючись до такого у хворих групи контролю, хоча статистично вірогідної різниці нами виявлено не було ($p > 0,05$). У пацієнтів з ІХС, ЦД та АС КЗЕД зростає до $1,50 \pm 0,08$ у.о., статистично вірогідно відзначаючись від пацієнтів з ІХС та ЦД ($p < 0,05$).

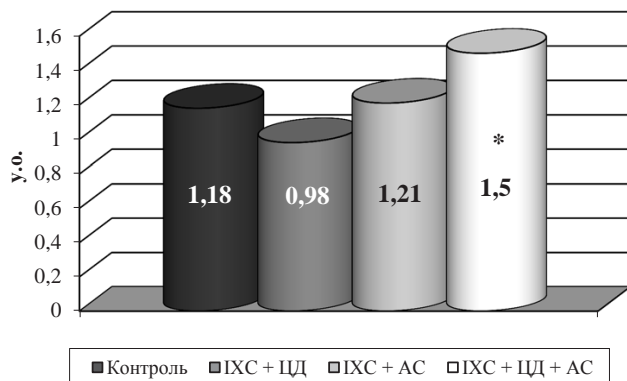


Рис. 1. Коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію (за Tannert С. і Lux W. у модифікації З. Д. Федорової, М. О. Котовщицевої)

Примітка: * – різниця вірогідна проти групи ІХС+ЦД, $p < 0,05$

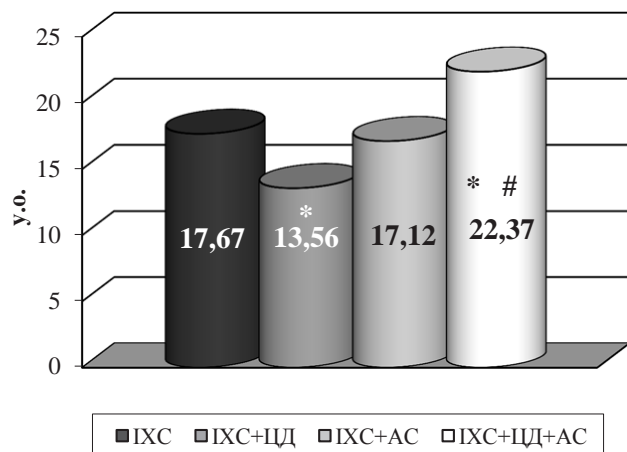


Рис. 2. Коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію (за М. Ю. Коломоєм та В. М. Ходоровським)

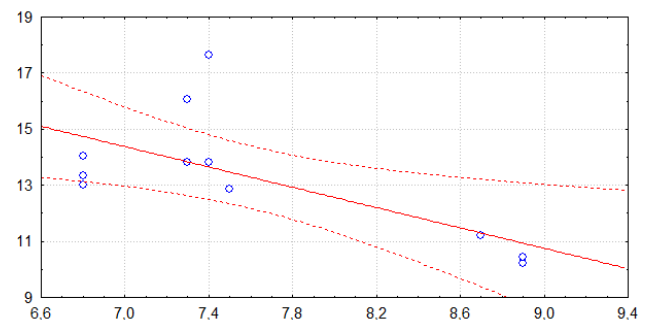
Примітка: * – різниця вірогідна проти групи контролю, $p < 0,05$, # – різниця вірогідна проти групи ІХС+ЦД, $p < 0,05$

Аналіз показника індексу деформабельності еритроцитів, який визначався за методом М. Ю. Коломоєм та В. М. Ходоровським, виявив подібну динаміку змін (рис. 2). У пацієнтів I дослідної групи КЗЕД був на 23% меншим, ніж у хворих контрольної групи ($13,56 \pm 0,82$ та $17,67 \pm 1,52$ у.о. від-

повідно, $p < 0,05$). У пацієнтів II групи індекс деформабельності еритроцитів становив $17,12 \pm 0,54$ у.о., статистично вірогідно не відрізняючись від групи контролю ($p > 0,05$). При аналізі КЗЕД у хворих III дослідної групи спостерігали вірогідне зростання даного показника до $22,37 \pm 0,32$ у.о., що статистично вірогідно різнилось від групи контролю ($p < 0,05$), а також від групи пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу ($p < 0,05$).

Таким чином, супутня анемія різного ступеня тяжкості призводить до зростання індексу деформабельності еритроцитів порівняно з таким у хворих на ІХС та ЦД, а також (за методом М. Ю. Коломоєм та В. М. Ходоровським) порівняно з пацієнтами із ізольованим перебігом ІХС. При поєднаному перебігу ІХС та ЦД 2-го типу спостерігається статистично вірогідне зниження КЗЕД (за методом М. Ю. Коломоєм та В. М. Ходоровським).

Проведений кореляційний аналіз свідчить про наявність зворотнього корелятивного зв'язку середньої сили між рівнем глюкози в плазмі крові у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу та індексом деформабельності еритроцитів (рис. 3). Так, коефіцієнт кореляції між КЗЕД та рівнем глюкози склав $-0,66$ ($p < 0,05$). Зазначений характер змін може свідчити про значний вплив хронічної гіперглікемії на зміни морфо-функціональних властивостей мембран еритроцитів.



$$\text{КЗЕД} = 27,063 - 1,812 * \text{глюкоза плазми крові}, r = -0,6670$$

Рис. 3. Кореляція між коефіцієнтом здатності еритроцитів до деформації та рівнем глюкози плазми крові у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу

Цікавим на нашу думку було б дослідити зміну здатності червонокривців до деформації у хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та АС залежно від ступеня тяжкості останнього.

Проаналізувавши результати визначення деформабельності еритроцитів, отримані за методом Tannert С. і Lux W. у модифікації З. Д. Федорової, М. О. Котовщицевої, встановлено, що при ІХС та супутній анемії легкого ступеня відмічається зростання показника КЗЕД, порівняно із групою контролю ($1,18 \pm 0,04$ та $1,37 \pm 0,07$ у.о.) (табл. 1). Незважаючи на істотну різницю між показниками, вона не носила статистично вірогідного характеру ($p > 0,05$). Із наростанням анемії спостерігається тенденція до зниження здатності еритроцитів до деформації. У ПБ групі індекс деформабельності еритроцитів на 13% нижчий, порівняно з попередньою ($p > 0,05$). Подібна тенденція має місце і при поєднаному перебігу ІХС, ЦД 2-го типу та АС: при АС I ступеня КЗЕД вірогідно зростає проти групи контролю до $1,59 \pm 0,09$ у.о. ($p < 0,05$), а у міру прогресування ступеня тяжкості анемії має місце поступове зни-

ження й індексу деформабельності еритроцитів до $1,42 \pm 0,08$ у.о.

Нами була проведена оцінка змін індексу деформабельності еритроцитів у хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та АС залежно від ступеня тяжкості останнього і за методом М. Ю. Коломойця та В. М. Ходоровського. Аналіз отриманих даних підтвердив виявлену раніше залежність між ступенем тяжкості супутнього АС та здатністю еритроцитів до деформації у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу.

Таблиця 1
Коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію різного ступеня тяжкості (M±SEM)

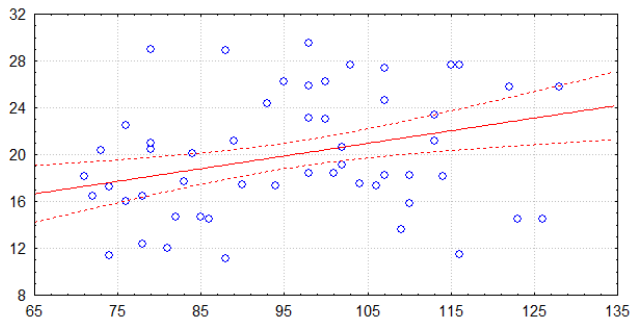
Показник	Контроль n=12	ІА група n=20	ІІБ група n=12	ІІА група n=38	ІІВ група n=38
КЗЕД, у.о.	1,18±0,04	1,37±0,07	1,19±0,05	1,59±0,09*	1,42±0,08

Примітка: * – різниця вірогідна проти групи контролю ($p < 0,05$)

Таблиця 2
Індекс деформабельності еритроцитів у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію різного ступеня тяжкості (M±SEM)

Показник	Контроль n=12	ІА група n=20	ІІБ група n=12	ІІА група n=38	ІІВ група n=38
КЗЕД, у.о.	17,67±1,02	19,39±0,63	15,37±0,80	23,64±0,78*	20,85±0,95#

Примітка: * – різниця вірогідна проти групи контролю ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна проти осіб ІІА групи ($p < 0,05$)



$$\text{KЗЕД} = 9,6373 + 0,10791 * \text{гемоглобін}, r = 0,33843$$

Рис. 4. Кореляція між індексом деформабельності еритроцитів та рівнем гемоглобіну у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію

Як видно з таблиці 2, статистично вірогідно вищим у КЗЕД був у хворих ІІА дослідної групи

проти групи контролю ($23,64 \pm 0,78$ та $17,67 \pm 1,02$ у.о. відповідно, $p < 0,05$), що може свідчити про певні компенсаторно-приспосувальні реакції організму при приєднанні АС за умов гіпоксії, що розвивається. Натомість у міру прогресування ступеня тяжкості анемії спостерігали зниження КЗЕД до $20,85 \pm 0,85$ у.о., що вірогідно різнилося від ІІА групи хворих. Це підтверджується і прямим кореляційним зв'язком помірної сили ($r = 0,34$, $p < 0,05$) між рівнем гемоглобіну в плазмі крові та індексом деформабельності еритроцитів у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу (рис. 4).

Зазначений характер змін може свідчити про значний вплив хронічної гіперглікемії на зміни морфо-функціональних властивостей мембран еритроцитів. Глікозилювання клітинних структур, у нашому випадку мембран еритроцитів, спричинює цитотоксичний пошкоджуючий вплив на структурні компоненти клітинної оболонки та ендотелій судин. Кінцеві продукти глікозилювання незворотно зв'язуються з білками клітин, змінюючи їх біологічні та функціональні властивості, знижуючи їх здатність до деформації [1, с. 29], що призводить до застійних явищ у мікроциркуляторному руслі та прогресування тканинної гіпоксії з вираженими змінами гомеостазу та гемодинаміки. Глікозилювання протеїнових структур судинної стінки стимулює утворення ендотеліну-1 [3, с. 2219], сприяючи вазоконстрикції. Дизрегуляція ригідної судинної стінки та збільшення внутрішньосудинного тиску зумовлені також дисфункцією мембран еритроцитів, порушенням їх здатності сорбувати на своїх поверхні та транспортувати у тканини норадреналін та ацетилхолін, які також беруть участь у регуляції тону су судинної стінки [4, с. 132].

Таблиця 3
Деякі показники морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з супутніми цукровим діабетом та анемією у динаміці лікування

Показник	Контроль (n=12)	Стандартна терапія (n=56)		Оптимізована терапія (n=20)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КЗЕД, од. (за Федоровою, Котовщиною)	1,18±0,042	1,48±0,072	1,49±0,126	1,51±0,064	1,45±0,166
КЗЕД, од. (за Коломойцем, Ходоровським)	17,72±1,520	21,26±0,115	23,10±1,872	24,07±0,276	20,51±0,967
ВВЕС, од	1,09±0,040	1,44±0,042	1,43±0,048#	1,45±0,091	1,06±0,035*

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні значень до та після лікування ($p < 0,001$); # – різниця вірогідна при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$)

Подібну тенденцію до зниження індексу деформабельності еритроцитів залежно від ступеня тяж-

кості супутньої анемії спостерігали і при поєднаному перебігу ІХС та АС, хоча статистично вірогідної різниці виявлено не було. При поєднаному перебігу ІХС та анемії легкого ступеня КЗЕД становив $19,39 \pm 0,63$, а при ІХС та анемії середнього ступеня тяжкості знижувався до $15,37 \pm 0,80$ у.о. ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таким чином, при ІХС та ЦД 2-го типу спостерігається істотне зниження здатності еритроцитів до деформації. При ускладненні поєднаного перебігу ІХС та діабету ще й супутньою анемією має місце вірогідне зростання КЗЕД, особливо при приєднанні АС легкого ступеня. У міру прогресування ступеня тяжкості супутньої анемії у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу, спостерігається й вірогідне зниження індексу деформабельності еритроцитів. Подібна тенденція залежності змін КЗЕД від ступеня важкості АС має місце і при поєднаному перебігу ІХС та АС.

Аналізуючи показники морфо-функціональних властивостей еритроцитів у ході комплексного лікування хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та АС, звертає на себе увагу той факт, що як у групі пацієнтів, що отримувала стандартну терапію, так і у групі хворих, яким рекомендували телмісартан, показники індексу деформабельності еритроцитів статистично вірогідних змін не зазнавали, однак ми спостерігали тенденцію до помірному зниженню показника КЗЕД у III б групі (табл. 3). На противагу цьому, у хворих III а групи після курсу стандартної терапії значен-

ня показника відносної в'язкості суспензії еритроцитів залишався високим і статистично вірогідно від вихідних значень не відрізнявся ($p > 0,05$). У той же час, додавання до стандартної терапії пацієнтам III б підгрупи телмісартану призводило до статистично вірогідного зниження ВВЕС на 27% ($p < 0,001$) у порівнянні з відповідними значеннями до лікування та наближення її абсолютних величин до відповідних показників у контрольній групі.

Висновки і пропозиції. При ІХС та ЦД 2-го типу спостерігається істотне зниження здатності еритроцитів до деформації. При ускладненні поєднаного перебігу ІХС та діабету ще й супутньою анемією має місце вірогідне зростання КЗЕД, особливо при приєднанні АС легкого ступеня. У міру прогресування ступеня тяжкості супутньої анемії у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу, спостерігається й вірогідне зниження індексу деформабельності еритроцитів. Подібна тенденція залежності змін КЗЕД від ступеня важкості АС має місце і при поєднаному перебігу ІХС та АС. Призначення телмісартану у схемі комплексного лікування вказаної категорії хворих призводить до вираженого покращення реологічних властивостей крові, зокрема здатності еритроцитів до деформації. Запропонована схема диференційованої терапії може бути використана при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію літнього та старечого віку.

Список літератури:

1. Морозова В. Т. Эритроциты: структура, функции, клинико-диагностическое значение (лекция) / В. Т. Морозова, С. А. Луговская, М. Е. Почтарь // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 10. – С. 21-37.
2. Распределение эритроцитов по плотности при различных видах анемий / Е. С. Шухрина, В. М. Нестеренко, С. В. Колодей, Н. В. Цветаева [и др] // Терапевтический архив. – 2009. – № 1. – С. 48-52.
3. Fedosov D. A. A Multiscale red blood cell model with accurate mechanics, rheology, and dynamics / D. A. Fedosov, V. Caswell, G. E. Karniadakis // Biophysical Journal. – 2010. – Vol. 98, № 10. – P. 2215-2225.
4. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz, D. Reda [et al] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 129-139.
5. Impaired red cell deformability in iron deficient subjects / M. M. Brandao, M. L. Castro, A. Fontes, C. L. Cesar [et al] // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2009. – Vol. 43, № 3. – P. 219-223.

Павлюкович Н.Д., Павлюкович А.В., Трфаненко И.В., Ткач Е.П.

Буковинский государственный медицинский университет

СПОСОБНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ К ДЕФОРМАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Аннотация

Статья посвящена изучению изменений реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и анемией. Установлено зависимость деформационных особенностей эритроцитов от степени тяжести анемического синдрома. Определена обратная корреляционная зависимость между коэффициентом способности эритроцитов к деформации и уровнем глюкозы плазмы крови. Назначение телмісартана в схеме комплексного лечения обследованных больных приводило к выраженному улучшению индекса деформабельности эритроцитов. Предложенная схема дифференцированной терапии может быть использована при лечении больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа и анемией пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, анемический синдром, индекс деформабельности эритроцитов, телмісартан.

Pavlyukovich N.D., Pavlyukovich O.V., Trefanenko I.V., Tkatch Ye.P.
Bukovinian State Medical University

ERYTHROCYTES' DEFFORMATION ABILITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE COMPLICATED BY DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ANEMIC SYNDROME

Summary

The article is devoted to the investigation of blood rheology changes in patients with coronary artery disease associated with diabetes mellitus type 2 and anemia. The connection of changes of deformation properties of erythrocytes and severity of anemic syndrome is established. Inverse correlation between the rate of deformation ability of erythrocytes and plasma glucose is defined. Prescription of telmisartan in the scheme of complex treatment of the investigated patients led to a pronounced improvement of erythrocytes' deformation index. The proposed scheme of differentiated therapy can be applied to patients of elderly and senile age with coronary artery disease, diabetes mellitus type 2 and anemia.

Keywords: coronary artery disease, diabetes mellitus type 2, anemic syndrome, erythrocytes' deformation ability, telmisartan.