

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЛЯХОЦЬКА АДА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.12-008.331.1-036-07-08-037:  
616.12-005.4:615.273.53:57.017.4

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ  
ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ  
НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ З УРАХУВАННЯМ  
ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Запоріжжя – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ.

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Нетяженко Василь Захарович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1.

**Офіційні опоненти**

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України **Фуштей Іван Михайлович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», проректор з наукової роботи, професор кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології;

доктор медичних наук, доцент **Кравченко Анатолій Миколайович**, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, завідувач наукового відділу внутрішньої медицини.

Захист відбудеться «18» грудня 2019 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «15» листопада 2019 року.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02,  
професор

Н. С. Михайловська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) є актуальною проблемою кардіології, що пов'язано з її поширеністю і несприятливими ускладненнями (Фуштей І.М., 2016; Vlachopoulos C. et al., 2015). При відсутності повноцінного лікування ГХ призводить до виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН), інсульту, ниркової недостатності та ранньої смертності (Niaz S. et al., 2019). Більше половини усіх смертей хворих на ІХС виникає внаслідок гострих тромботичних ускладнень (Нетяженко Н.В., 2016; Приступа Л.Н., 2014; Кравченко А.М., 2017). Згідно з даними офіційної статистики МОЗ України у 2017 році зареєстровано 7 751 199 осіб з ІХС та 10 388 376 хворих на ГХ, більша частка з яких жінки – 6 310 243 особи (ДЗ «Центр медичної статистики», Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2017 р.).

Визнана ключова роль тромбоцитів у патогенезі гострого коронарного синдрому (ГКС). Активація і агрегація тромбоцитів разом з активацією шляху тканинного тромбопластину призводить до гострого тромбоутворення в коронарних артеріях на ділянках розриву атеросклеротичних бляшок. Таким чином, оцінка ефективності антитромбоцитарної терапії препаратами, здатними впливати на активацію/агрегацію тромбоцитів, є важливим аспектом у лікуванні ГКС та ІХС в цілому (Cimmino G. et al., 2019; Alenna N. et al. 2019). У багатьох дослідженнях підтверджено, що висока агрегаційна активність тромбоцитів на тлі лікування може свідчити про резистентність до антитромбоцитарних препаратів, як до ацетилсаліцилової кислоти (АСК), так і до тієнопіридинів, що може мати першочергове значення у розвитку атеротромботичних ускладнень, значно впливати на показники серцево-судинної смертності у хворих на ІХС (Homorodi N. et al., 2018; Geisler T. et al., 2015; Pettersen A. et al., 2015).

Останнім часом, низка авторів визнає аспіринорезистентність поширеною проблемою: частота нечутливості до АСК за різними дослідженнями коливається від 6 % до 47 % (Нетяженко В.З., 2018; Rizvi S. et al., 2019; Kahraman S. et al., 2018). Резистентність до АСК може бути пов'язана з поліморфізмом гена циклооксигенази, поліморфізмом генів, що кодують інші ферменти, які беруть участь у метаболізмі арахідонової кислоти (фосфоліпази, тромбоксансинтетази) і поліморфізмом генів, що кодують GP-рецептори тромбоцитів (Запровальна О.Е., 2017; Patel S. et al., 2019). До числа генів-кандидатів, наявність яких у генотипі асоціюється з ускладненим перебігом ІХС, входить ген ITGA2, який забезпечує синтез інтегринових

рецепторів тромбоцитів при незворотній їх активації (Овсянникова А.Н., 2014; Гринштейн Ю.И., 2018; Patel S. et al., 2019). Існують суперечливі погляди на вивчення впливу генів, що кодують складові системи гемостазу та пов'язані з патогенезом серцево-судинних захворювань, а також відіграють роль у відповіді на антитромбоцитарну терапію (Strisciuglio T. et al., 2015; Shao J. et al., 2015; Lu J.X. et al., 2014).

Таким чином, враховуючи різноманітні дані проведених раніше досліджень щодо ролі поліморфізму С807Т гена ITGA2, актуальним є вивчення його впливу на патогенетичні фактори тромботичних ускладнень та відповідь на антитромбоцитарну терапію у хворих з ГХ та ІХС.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.** Дисертаційне дослідження є частиною планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця “Особливості системи гемостазу та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця” (№ державної реєстрації 0114U001827). У межах зазначеної теми автором проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами з ГХ та ІХС.

**Мета дослідження:** оптимізація діагностики та лікування хворих на гіпертонічну хворобу та супутню ішемічну хворобу серця на підставі вивчення особливостей функціональної активності тромбоцитів, ефективності антитромбоцитарного лікування з урахуванням генетичної схильності до тромботичних ускладнень, а також визначення їх прогностичного значення щодо розвитку серцево-судинних подій.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити особливості спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів із ГХ та високим ризиком за SCORE.
2. Провести аналіз показників активності тромбоцитів у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС з оцінкою чутливості до антитромбоцитарної терапії.
3. Визначити частоту зниження чутливості до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з різними формами ІХС та ГХ, в тому числі після проведеного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).
4. Встановити особливості порушень тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГХ та ІХС в залежності від поліморфізму С807Т гена ITGA2.
5. На основі результатів однорічного проспективного спостереження визначити роль поліморфізму С807Т гена ITGA2, анамнестичних даних та підвищеного рівня функціональної активності тромбоцитів у розвитку тромботичних ускладнень у хворих на ГХ з супутньою ІХС.

*Об'єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба з високим ризиком SCORE в поєднанні зі стабільними формами ішемічної хвороби серця та гострим коронарним синдромом.

*Предмет дослідження:* активність тромбоцитарної ланки гемостазу та антитромбоцитарного потенціалу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та різними формами ішемічної хвороби серця, чутливість до антитромбоцитарної терапії, поліморфізм C807T гена ITGA2, прогнозування перебігу тромботичних ускладнень.

**Методи дослідження:** загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів захворювання; лабораторні: агрегометрія з оцінкою ступеня спонтанної агрегації та агрегації, потенційованої арахідоновою кислотою (АК), аденозиндифосфатом (АДФ), колагеном та адреналіном – для визначення функціональної активності тромбоцитів; агрегометрія за допомогою AggreGuide A-100 лазерного агрегометра при додаванні цільної крові в тест-картридж-AA/ADP – для визначення чутливості до антитромбоцитарних препаратів; медико-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція) – для визначення генетичної схильності до тромбоутворень; статистичний аналіз отриманих даних – параметричні, непараметричні методи, розрахунок відношення шансів та відносного ризику.

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше розроблено концепцію підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на ГХ та супутньою ІХС, яка базується на результатах клінічного, генетичного та біохімічного дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу, а також встановлено предиктори тромботичних ускладнень з визначенням їх значущості. Доповнено дані про те, що у пацієнтів із ГХ та високим ризиком SCORE спостерігається збільшення показників спонтанної агрегації тромбоцитів – в 4,2 рази та підвищення реакції тромбоцитів з індукторами – АДФ на 17 %, АК на 75 %, колагеном на 26 % та адреналіном на 30%, що є відображенням значної активації тромбоцитарної ланки гемостазу.

Вперше показано, що поєднання ГХ з різними формами ІХС супроводжується збереженням високого рівня спонтанної агрегації тромбоцитів, незважаючи на проведення антитромбоцитарної терапії, при цьому ГХ в поєднанні з ГКС частіше асоціюється із недостатнім зниженням АДФ- та АК-індукованої агрегації тромбоцитів. Уточнено наукові дані щодо резистентності до антитромбоцитарної терапії: у хворих на ІХС знижена чутливість до АСК спостерігалась у 52,7 % осіб зі стабільними формами та у 65 % із ГХ та ГКС, у той час як різний ступінь нечутливості до тіенопіридинів відмічався у 22,7 % та 27,4 % хворих відповідно.

Уперше проведено аналіз чутливості до антитромбоцитарних препаратів у групі хворих на ІХС, після перенесеного ЧКВ. Встановлено, що чутливість до обох препаратів визначається лише у 34 %, зниження чутливості хоча б до одного з препаратів – у 45,2 %, до обох антитромбоцитарних препаратів – у 20,8 %.

Доповнено наукові дані щодо взаємозв'язку поліморфізму С807Т гена ІТGA2 з ГКС – наявність мутованого Т-алелю у генотипі зареєстровано у 72 % пацієнтів ( $\chi^2=5,8$ ;  $p=0,05$ ). Уточнено, що функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів з ГХ та супутньою ІХС, які мають у генотипі мінорний Т-алель гена ІТGA2, значно перевищує контрольні показники.

Вперше встановлено, що вірогідність розвитку ішемічного інсульту у хворих на ГХ та ІХС збільшується за наявності змін в системі гемокоагуляції, серед яких найбільше прогностичне значення має ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів – в 12,5 разів (ВШ 12,5; 95 % СІ 1,42-109,92;  $p=0,0011$ ).

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтовано доцільність використання експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові для швидкої оцінки функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з ІХС та ГХ, які приймають АСК та тієнопіридици. Для пацієнтів з ІХС, яким проведено ЧКВ, з метою оцінки чутливості до антитромбоцитарного лікування, запропоновано використовувати лазерну агрегометрію в збагаченій тромбоцитами плазмі крові (визначення ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів хворим, які приймають тієнопіридици та АК-індукованої агрегації, які приймають АСК). Встановлено необхідність у пацієнтів з ГХ та ІХС, у яких виявлено зниження чутливості до антитромбоцитарної терапії, у загальний план обстеження включати визначення поліморфізму С807Т гена ІТGA2, оскільки наявність Т-мутованого алелю у вигляді гетерозиготи чи монозиготи збільшує частоту тромботичних ускладнень упродовж найближчого року спостереження.

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи відділення кардіології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філія «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця», у терапевтичне та кардіологічне відділення Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №3 ЗТ філія «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця», у терапевтичне відділення Комунального закладу «Фастівський центр ПМСД», у відділення гіпертонічної хвороби Черкаського обласного кардіологічного центру, у кардіо-диспансерне відділення КУ Обласний медичний консультативно-діагностичний центр Житомирської обласної ради, у лікувально-діагностичну роботу Міської

лікарні №4 м. Миколаїв, у кардіологічне відділення для хворих з інфарктом міокарда КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР м. Запоріжжя, у лікувальну роботу відділення інтервенційної кардіології з реперфузійною терапією КУ «ОМЦССЗ» ЗОР м. Запоріжжя, у кардіологічне та терапевтичне відділення КНП «Міська лікарня №4» ЗМР м. Запоріжжя, у кардіологічне відділення КУ «6-а міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, у роботу кардіологічного відділення Хмельницького обласного госпіталю ветеранів війни. Результати роботи впроваджені у педагогічний процес та наукову роботу кафедри внутрішніх хвороб №1 Запорізького державного медичного університету, кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

**Особистий внесок автора.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні аналізу літературних джерел, розробленні плану та методології дослідження. Автором був самостійно проведений відбір, клінічне обстеження, лабораторні дослідження (визначення тромбоцитарного гемостазу) та проспективне спостереження за хворими та особами групи контролю, створено базу даних та проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлені наукові праці, рукопис дисертації та автореферату. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дослідження доповідалися та обговорювалися на Третіх наукових читаннях пам'яті професора А. П. Пелешука на тему: «Міжфахова інтеграція у клініці внутрішньої медицини» (м. Київ, 2015 р.), XVII Національному конгресі кардіологів України, (м. Київ, 2016 р.), International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine» (м. Люблін, Польща, 2017 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (м. Київ, 2017 р.), 4<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology (м. Лісабон, Португалія, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення» (м. Київ, 2018 р.).

Апробація дисертаційної роботи відбулась на засіданні апробаційної ради «Загальні питання внутрішніх хвороб» Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 24 червня 2019 року.

**Публікації:** За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, із них 5 статей, серед яких 4 статті – у фахових наукових виданнях України (2 статті – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – у закордонному виданні, 7 – у матеріалах наукових конференцій, 5 робіт – без співавторів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 208 сторінках друкованого тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 200 джерел (з них 68 кирилицею і 132 латиною) і займає 24 сторінки, додатків. Дисертація ілюстрована 22 рисунками та 28 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи.** Робота базується на результатах обстеження 167 пацієнтів (серед них чоловіків – 77 (46,1 %), жінок – 90 (53,9 %), середній вік  $67,2 \pm 9,1$  років), які на момент включення в дослідження перебували на лікуванні у відділенні кардіології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філія «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» та відділеннях гострої коронарної патології, хронічної ішемічної хвороби серця Клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ).

Критерії включення в дослідження: верифіковані на підставі лабораторних, клінічних та інструментальних даних діагнози ГХ з високим ризиком за шкалою SCORE та поєднання ГХ з різними формами ІХС: стабільна стенокардія напруги (II, III ФК) та ГКС; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження: вік менше 18 та старше 85 років, тривале застосування антикоагулянтної терапії (механічне протезування клапанів серця), СН III стадія, печінкова, ниркова недостатність), вагітність, наявність інсульту та внутрішньочерепних крововиливів в анамнезі, наявність у пацієнтів тяжких супутніх захворювань: туберкульозу легень, онкологічних захворювань в анамнезі  $\leq 5$  років, алкогольної та/або наркотичної залежності, СНІДу, ВІЛ-інфекції, захворювання, які спричиняють гемоліз або нестабільність еритроцитів, а також гостре інфекційне захворювання на момент проведення обстежень.

Діагноз ГХ, ГКС, ІХС та функціонального класу стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень згідно з



Національними стандартами (Накази МОЗ України: від 03.07.2006 р. №436; від 02.03.2016 р. №152 зі змінами від 23.09.2016 р. №994; від 24.05.2012 р. №384).

Дизайн дослідження погоджено з Комісією з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №97 від 23.06.2016 р.).

Дослідження виконано в декілька етапів. Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти були розподілені за групами. Дизайн дослідження представлений на рис. 1.

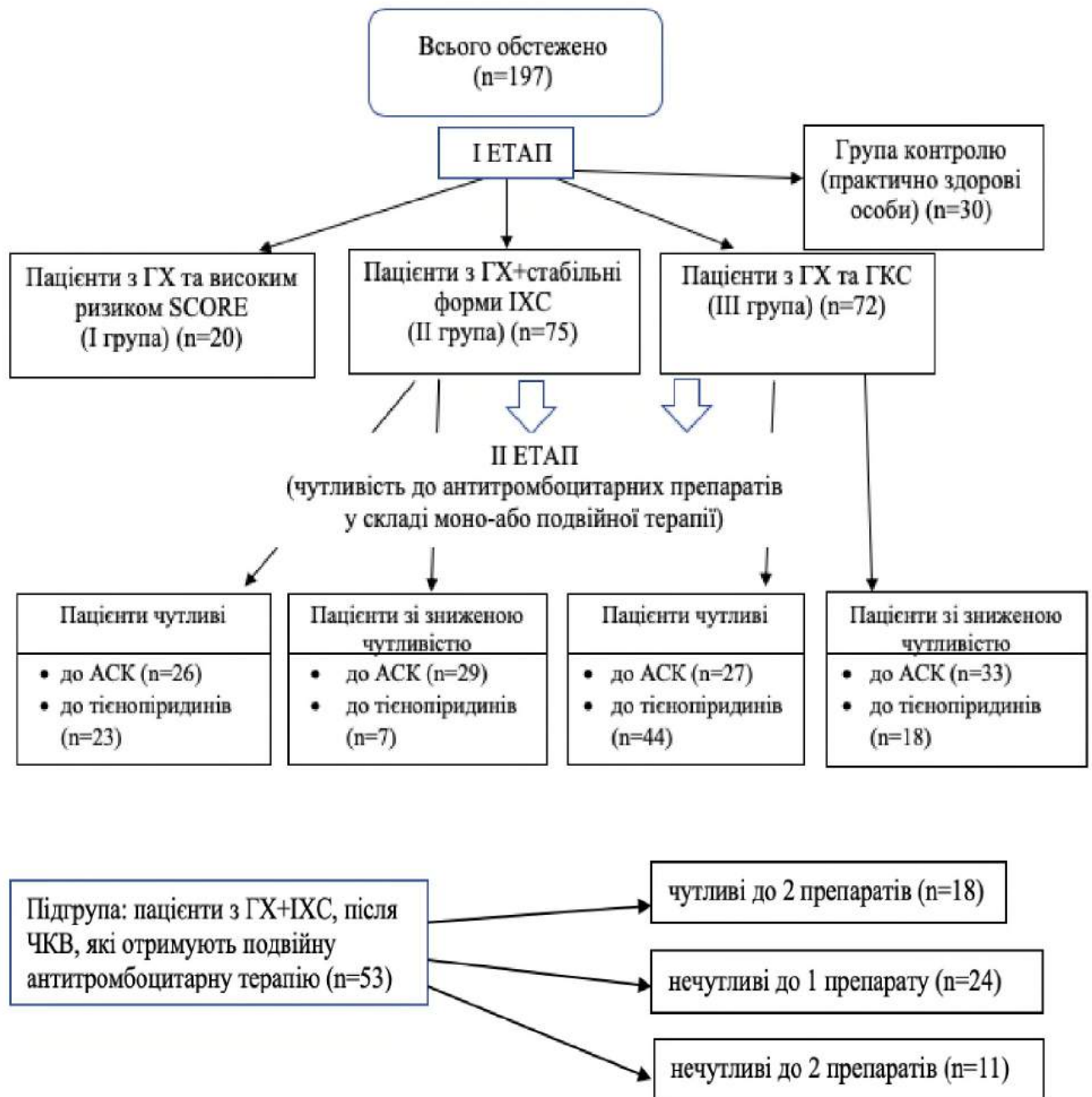


Рисунок 1 – Дизайн дослідження

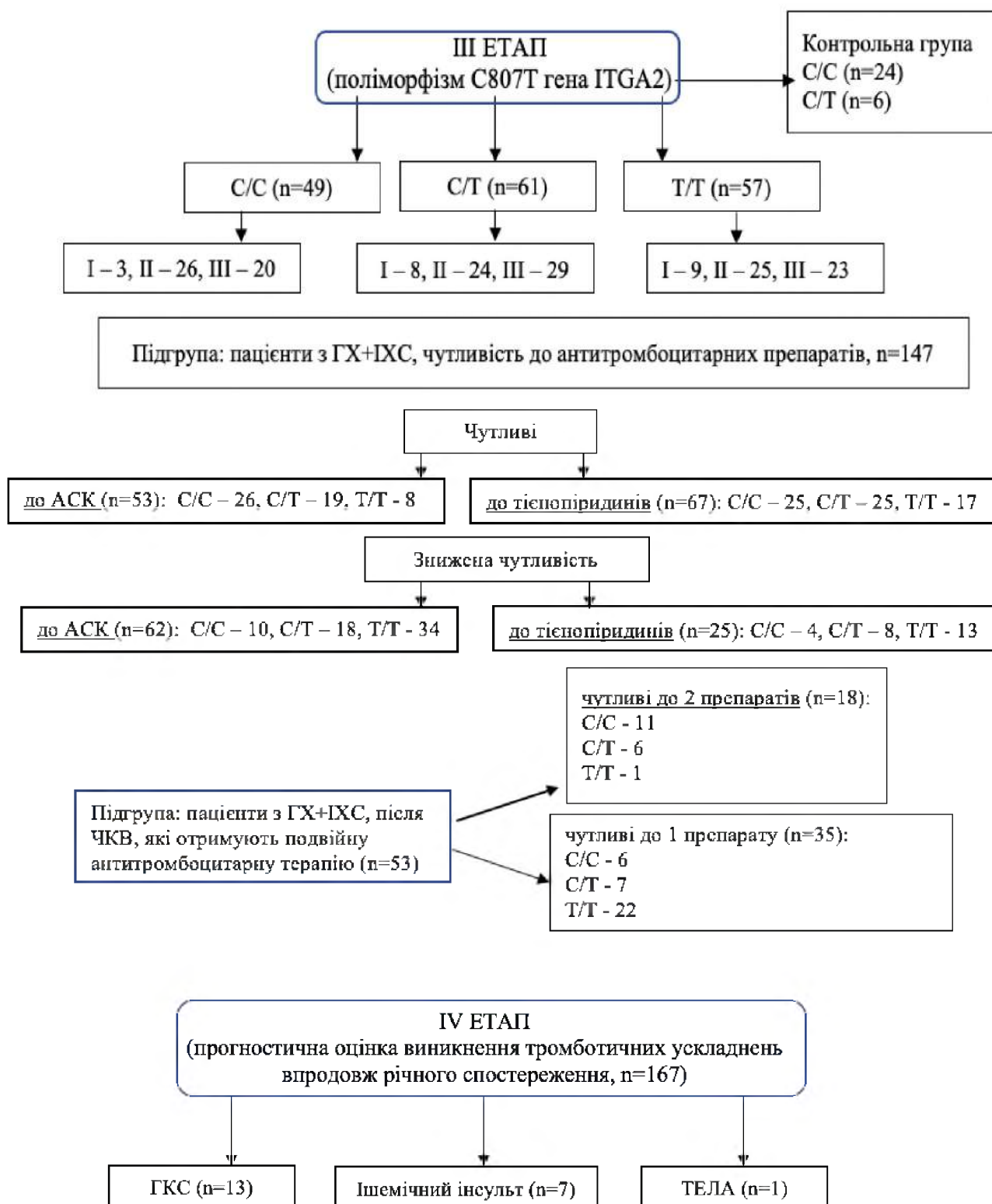


Рисунок 1 – Дизайн дослідження (продовження)

Для визначення референтних значень показників, що вивчались як контрольні, використовувались дані, отримані у практично здорових осіб, які були співставні за віком і статтю, без захворювань серцево-судинної системи та гострих запальних захворювань.

Тромбоцитарну ланку гемостазу досліджували за допомогою лазерного аналізатору агрегації АЛАТ-2 «Біола» турбідиметричним методом із застосуванням агоністів (АДФ, АК, адреналін і колаген), які додавали до збагаченої тромбоцитами плазми. Реєстрували ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів, відсотки їх приросту від рівня спонтанної агрегації після додавання індукторів.

Відповідно до мети дослідження всіх хворим проводили підтвердження особливостей змін функціональної активності тромбоцитів за допомогою лазерного агрегометра AggreGuide A-100, що є сучасною методикою вивчення розсіювання лазерного світла, яка детектує рівень агрегації тромбоцитів, індуковану агоністом АК та АДФ при додаванні цільної крові в тест-картридж – AA/ADP.

Для визначення генетичної схильності до тромботичних ускладнень було використано молекулярно-генетичне дослідження алельного поліморфізму С807Т гена ITGA2 (rs 1126643) за допомогою системи полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі Applied Biosystems 7500 в клініко-діагностичній лабораторії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС з використанням наборів фірми «Syntol», Росія.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням програми SPSS-23. Критерій Shapiro-Wilk застосовували для перевірки нормальності розподілу у малих виборках, Колмогорова-Смірнова – у великих. За умови нормального розподілу використовували параметричні статистичні методи у вигляді середніх арифметичних величин (M), стандартного відхилення (SD), стандартної помилки (m), 95 % довірчий інтервал для середнього (95 % CI). Порівняння двох незалежних груп виконували за допомогою t-критерію Стьюдента. Під час розподілу ознаки, відмінному від нормального, визначали значення медіани, 25 та 75 кватилі. Для порівняння двох незалежних груп застосовували метод Mann-Whitney. Для аналізу відмінностей між середніми значеннями декількох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) із критерієм Фішера (F). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). Для визначення впливу поліморфізму С807Т гена ITGA2, анамнестичних даних та гемостазіологічних показників на розвиток тромботичних ускладнень було розраховано відношення шансів – odd ratio (OR), відносний ризик – relative risk (RR), 95 % довірчі інтервали – confidence interval (95 % CI) та чутливість – sensitivity і специфічність – specificity.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На I-му етапі дослідження було проведено порівняння функціональної активності тромбоцитарного гемостазу у хворих на ГХ та супутньою ІХС. Всього обстежено 197 осіб: до I групи віднесли 20 хворих на ГХ та високим ризиком за шкалою SCORE

(серед них чоловіків – 8 (40 %), жінок – 12 (60 %), середній вік –  $60,1 \pm 2,6$  років); II групу склали 75 осіб з ГХ та стабільними формами ІХС (серед них чоловіків – 32 (42,7%), жінок – 43 (57,3 %), середній вік –  $68,15 \pm 0,95$  років); до III групи увійшли 72 хворих на ГХ та ГКС (серед них чоловіків – 37 (51,4 %), жінок – 35 (48,6 %), середній вік –  $67,9 \pm 0,99$  років); контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю.

Встановлено, що ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів вірогідно відрізнявся між всіма групами: найвищі показники зареєстровані в групі хворих на ГХ та високим ризиком SCORE (I група) ( $3,68 \pm 1,06$ ; 95 % СІ 3,18-4,18), у пацієнтів з ГХ та ГКС (III група) він був дещо нижчим ( $1,96 \pm 0,93$ ; 95 % СІ 1,74-2,18), а хворі зі стабільним формами ІХС (II група) продемонстрували найнижче значення цього показника ( $1,4 \pm 0,6$ ; 95 % СІ 1,03-1,77;  $F=25,58$ ;  $p<0,0001$ ). При цьому виявлено, що у пацієнтів з ГХ та стабільними формами ІХС ступінь спонтанної агрегації найменше відрізнявся від контрольних значень (в 1,5 рази) у той час, як у пацієнтів з ГХ та ГКС він більше ніж в 2 рази перевищував ці показники, але найвищий ступінь спонтанної агрегації був відмічений нами у групі хворих на ГХ з високим ризиком за SCORE. Ступінь спонтанної агрегації у цій групі на 62 % був вищим за показники групи хворих зі стабільними формами ІХС та у 4,2 рази перевищував контрольні значення.

Враховуючи, що 60 % хворих з II групи та 13,9 % – з III групи приймали АСК, 26,7 % пацієнтів з II групи та 16,7 % – з III групи отримували тієнопіридини, комбінацію з обох препаратів отримували 13,3 % хворих з II групи та 69,4 % – з III групи, було проведено порівняльну оцінку агрегації тромбоцитів, стимульованої АК та АДФ. При порівнянні ступеня АК-агрегації була відмічена достовірна різниця між групами ( $F=79,22$ ;  $p=0,0001$ ): у I групі було зареєстровано найвище значення ( $50,5 \pm 5,41$ ; 95 % СІ 47,97-53,03), яке в 2,5 рази перевищило показник II групи, що може бути пов'язано з проведеною патогенетичною терапією у хворих I-ої групи та наявним високим ризиком серцево-судинних подій. Результати III групи ( $28,61 \pm 6,60$ ; 95 % СІ 27,06-30,16) були в 1,4 рази більше ніж у II групі, такі дані можуть свідчити про недостатню відповідь пацієнтів на проведену терапію. Достовірна різниця з групою контролю спостерігалась лише в двох групах: I та II ( $p<0,001$ ). Порівнюючи індуковану агрегацію з додаванням АДФ було встановлено підвищений ступінь агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ з високим ризиком SCORE ( $40,65 \pm 6,76$ ; 95 % СІ 37,48-48,31). Усі групи вірогідно відрізнялись між собою ( $F=7,28$ ;  $p=0,0001$ ).

Звертає увагу, що при аналізі відповіді на антитромбоцитарну терапію серед пацієнтів з ІХС у обох групах (II та III групи) спостерігалось зниження

чутливості до антитромбоцитарного лікування, у складі якого була АСК. У II групі з 55 осіб у 29 хворих (52,7 %) активність тромбоцитарного гемостазу свідчила про недостатню відповідь на проведену терапію. У III групі спостерігались подібні результати: з 60 хворих 33 особи (55 %) мали знижену чутливість до лікування. У пацієнтів, що приймали тієнопіридини (як у комбінації, так і у монотерапії) ступінь зниження тромбоцитарної активності свідчив про ефективність проведеного лікування: серед пацієнтів II групи з 30 хворих значення тромбоцитарного індексу нижче 5 було зареєстровано у 23 осіб (76,6 %), майже такі ж результати визначались і в пацієнтів III групи – 44 осіб (71 %).

Суттєва відмінність тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з ГХ та ІХС, які приймали антитромбоцитарне лікування була знайдена нами під час аналізу індукованої агрегації тромбоцитів. Так, ступінь АК-індукованої агрегації у чутливих пацієнтів II групи, за результатами експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові ( $15,10 \pm 9,37$ ; 95% CI 11,32-18,89), на 52 % був меншим за контрольні значення ( $28,82 \pm 4,87$ ; 95 % CI 27,0-30,64), у той час як серед пацієнтів зі зниженою чутливістю він практично не відрізнявся від контролю, не зважаючи на терапію АСК ( $28,12 \pm 4,19$ ; 95 % CI 26,53-29,72). Між чутливими та зі зниженою чутливістю пацієнтами було встановлено достовірну різницю – 86 % ( $F=45,78$ ;  $p<0,0001$ ). Майже аналогічні значення були знайдені нами у хворих з ГХ та ГКС. Слід зазначити, що колаген-індукована агрегація тромбоцитів також мала суттєві відмінності серед обох груп. Так у хворих зі стабільними формами ІХС різниця між чутливими ( $20,73 \pm 12,21$ ; 95 % CI 15,8-25,66) та зі зниженою чутливістю пацієнтами ( $28,12 \pm 10,33$ ; 95% CI 24,11-32,12) складала 35 % та набувала статистичної значимості ( $F=5,78$ ;  $p=0,02$ ). У пацієнтів з ГХ та ГКС спостерігалась подібна залежність (на 21 %,  $25,54 \pm 7,39$ ; 95 % CI 21,62-27,47 та  $29,8 \pm 10,79$ ; 95 % CI 25,99-33,64 відповідно;  $p=0,03$ ).

Встановлено суттєві відмінності у ступені спонтанної агрегації тромбоцитів серед пацієнтів, які лікуються тієнопіридинами. У осіб зі стабільними формами ІХС та зниженою чутливістю спонтанна агрегація була на 92 % вищою за контрольні значення та у 2,8 разів більшою ніж у чутливих пацієнтів, що набувало статистичної різниці ( $1,69 \pm 0,74$ ; 95 % CI 0,07-3,3 та  $0,59 \pm 0,33$ ; 95 % CI 0,18-0,99;  $p=0,03$ ).

Серед хворих зі стабільними формами ІХС, які за даними експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові відповіли на терапію тієнопіридинами, показник ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів був на 22 % нижче контролю ( $27,24 \pm 7,84$ ; 95 % CI 23,85-30,63 та  $34,75 \pm 5,23$ ; 95 % CI 32,8-36,71 відповідно) на відміну від пацієнтів зі зниженою чутливістю, у яких цей рівень

був вищим на 48 % ( $40,43 \pm 4,83$ ; 95 % СІ 35,95-44,9) та перевищував значення контрольної групи у 1,2 разів. Різниця між підгрупами набувала достовірних значень ( $F=17,5$ ;  $p=0,0001$ ). Подібні зміни спостерігались нами також і у пацієнтів з ГХ та ГКС.

На наступному етапі нами було досліджено 53 особи, в анамнезі яких було ЧКВ (коронарорентрикулографія, стентування) та які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію. Більшу частину склали особи чоловічої статі – 33 хворих (62,3 %), осіб жіночої статі було 20 (37,7 %). Найбільшу кількість хворих, яким було проведено ЧКВ, склали особи з ІІІ групи – 46 (86,8 %), серед пацієнтів ІІ групи було лише 7 осіб (13,2 %).

За даними експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові, серед 53 хворих, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію АСК та тієнопіридинами, чутливими до обох препаратів були 18 осіб (34 %), до одного з препаратів – 24 (45,2 %) та 11 осіб (20,8 %) виявились з різним ступенем нечутливості до обох препаратів. Слід зазначити, що у пацієнтів, які приймали АСК, більший відсоток виявився зі зниженою чутливістю до лікування – 62,3 %, у той час як у пацієнтів, які приймали тієнопіридини тільки 26,4 % мали недостатню чутливість.

При аналізі функціональної активності тромбоцитів найбільш суттєві відмінності були знайдені у ступені АДФ та АК-індукованої агрегації, які залежать від механізму дії антитромбоцитарних препаратів. При порівнянні даних АДФ-агрегації серед хворих з різною чутливістю було показано, що різниця між чутливими та зі зниженою чутливістю до 2 препаратів пацієнтами складала 36 % ( $39,34 \pm 2,62$ ; 95 % СІ 37,58-41 та  $28,83 \pm 10,49$ ; 95 % СІ 32,8-36,71 відповідно;  $p=0,007$ ). Між пацієнтами чутливими до 1 з препаратів та зі зниженою чутливістю до 2 препаратів різниця також була статистично значуща ( $30,14 \pm 10,94$ ; 95 % СІ 25,51-34,76 та  $39,34 \pm 2,62$ ; 95 % СІ 37,58-41;  $p=0,012$ ).

Ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів виявився достовірно нижчим за контрольні значення лише в підгрупі пацієнтів, які були чутливі до 2 препаратів, у них ступінь АК-індукованої агрегації був на 66 % нижчим за контрольні значення ( $19,17 \pm 11,31$ ; 95 % СІ 13,43-24,79 та  $28,82 \pm 4,87$ ; 95 % СІ 27,00-30,64 відповідно;  $p<0,01$ ). При проведенні міжгрупових порівнянь слід зазначити, що статистично значимою була різниця в ступені АК-індукованої агрегації тромбоцитів між пацієнтами чутливими до 2 препаратів та зі зниженою чутливістю до лікування 2 препаратами, яка становила 67 % ( $19,17 \pm 11,31$ ; 95 % СІ 13,43-24,79 та  $32,03 \pm 3,79$ ; 95 % СІ 29,47-34,58 відповідно;  $p=0,0001$ ) та між пацієнтами чутливими до 2 препаратів та чутливими лише до 1 препарату – 59 % ( $19,17 \pm 11,31$ ; 95 % СІ 13,43-24,79 та  $30,61 \pm 6,95$ ; 95 % СІ 27,67-33,55 відповідно;  $p=0,0001$ ).

До числа генів-кандидатів, наявність яких у генотипі пов'язана з ускладненим перебігом ІХС, входить ген ITGA2, що забезпечує синтез інтегринових рецепторів тромбоцитів при незворотній їх активації. З метою виявлення можливої асоціації поліморфізму гена, що кодує компоненти тромбоцитарних рецепторів колагену, з активністю тромбоцитарного гемостазу, чутливістю до антитромбоцитарної терапії та виявлення факторів ризику тромботичних ускладнень було проведено генотипування 167 хворих на ГХ та ІХС та 30 осіб контрольної групи.

При аналізі результатів генотипування поліморфізму С807Т гена ITGA2 в основній та контрольній групах в цілому встановлено, що наявність мутантного (мінорного) Т алелю зустрічалась у 70,7 % хворих на ГХ та ІХС (118 осіб), з них у 36,5 % (57 осіб) у вигляді монозигот і 34,2 % (61 особа) у вигляді гетерозигот. В той час як цей показник для дикого (поширеного) С алелю склав 65,8 % (110 осіб), з них монозигот – 29,3 % (49 осіб). У групі контролю осіб з монозиготним варіантом генотипу Т/Т не було, більшу кількість склали особи з нативним генотипом С/С – 80 % (24 особи).

Розподіл алельного поліморфізму С807Т гена ITGA2 у досліджуваних групах був наступним: у I групі було 3 пацієнти з поширеним С/С генотипом (15 %), 8 гетерозиготних пацієнтів (С/Т генотип, 40 %) та 9 осіб з мінорним алелем Т/Т (45%); у II групі з С/С генотипом – 26 пацієнтів (34,7 %), С/Т – 24 особи (32 %), Т/Т – 25 (33,3%); III групу склали 20 осіб з С/С генотипом (27,8 %), 29 осіб з С/Т (40,3 %) та 23 особи з Т/Т генотипом (31,9 %) Враховуючи, що у групі контролю також було знайдено різні алельні варіанти (С/С генотип – 24 особи, С/Т генотип – 6 осіб), для подальшого порівняння з досліджуваними групами вирішено було залучати пацієнтів лише з нативним С/С генотипом.

Аналіз функціональної активності тромбоцитів проводився серед пацієнтів з різними формами ІХС – 147 осіб. Надалі було сформовано групи хворих: чутливих та зі зниженою чутливістю на лікування антитромбоцитарними препаратами, які були розподілені залежно від експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові.

Знижену чутливість до антитромбоцитарної терапії, як до моно так і до комбінованої, мали 48 осіб (32,7 %): АСК приймали – 26 хворих, тієнопіridини – 11, подвійну терапію – 11. Надалі нами було вирішено розділити хворих в залежності від чутливості, не відокремлюючи моно та комбіновану терапію. З 147 осіб у 115 хворих до складу антитромбоцитарної терапії входила АСК та у 92 осіб тієнопіridини. У кожній з груп (чутливі, знижена чутливість) було виділено підгрупу відповідного генотипу: С/С – нативний генотип, С/Т – змішаний та пацієнти з мутованими алелями гена – Т/Т (рис.2).

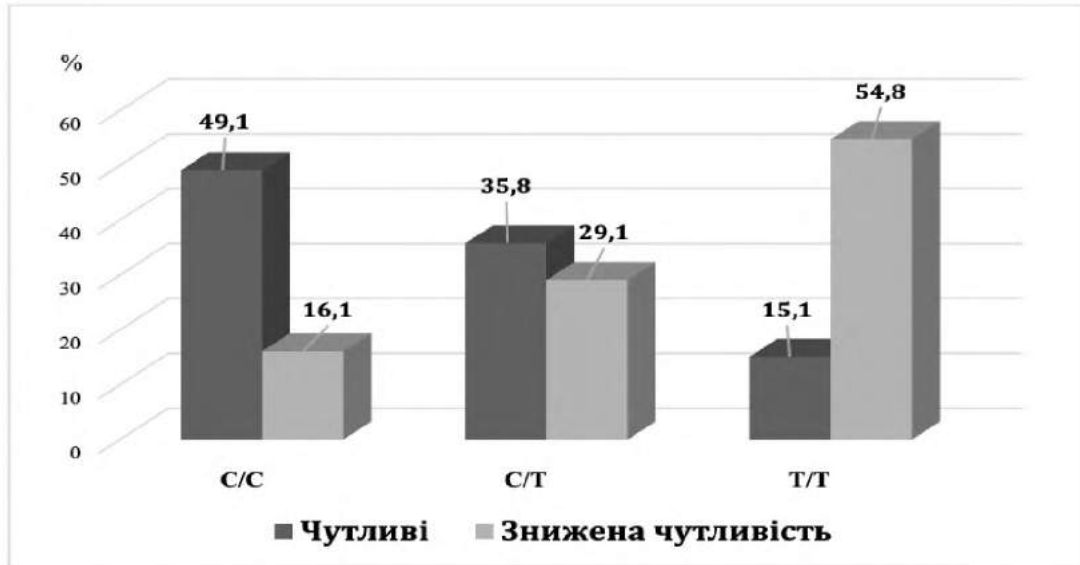


Рисунок 2 – Розподіл пацієнтів з ГХ та ІХС в залежності від чутливості до АСК та С807Т поліморфізму гену ІТGA2 (115 осіб)

З групи хворих зі зниженою чутливістю до АСК (62 пацієнти) було виявлено 10 осіб з С/С генотипом, 18 осіб з С/Т та 34 особи з Т/Т генотипом. Чутливих до терапії АСК було 53 хворих: С/С – 26 осіб, С/Т – 19 та Т/Т – 8 осіб. Аналогічно були розподілені пацієнти, у складі терапії яких були тієнопіридини: зі зниженою чутливістю – 25 пацієнтів, чутливих – 67. Серед хворих з недостатньою чутливістю генотип С/С мали 4 особи, С/Т – 8 та Т/Т – 13. Адекватну відповідь на лікування мали 67 осіб: С/С та С/Т – по 25 пацієнтів та Т/Т – 17 осіб.

При аналізі індукованої агрегації тромбоцитів було показано, що ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів як серед чутливих, так і серед пацієнтів зі зниженою чутливістю суттєво відрізнявся між С/С та Т/Т генотипом. Серед чутливих з Т/Т генотипом пацієнтів ( $22,69 \pm 9,46$ ; 95 % СІ 14,78-30,6) ці показники були у 1,6 разів вищими. Серед осіб зі зниженою чутливістю та Т/Т генотипом ( $32,42 \pm 4,68$ ; 95 % СІ 30,79-34,06) ступінь АК перевищував у 1,2 рази дані групи контролю, що набувало достовірної різниці ( $28,26 \pm 4,30$ ; 95 % СІ 27,0-30,64;  $p < 0,05$ ). Окрім того, серед цієї групи пацієнтів також спостерігалась достовірна різниця між С/Т та Т/Т генотипом ( $p < 0,01$ ).

При аналізі ступеня колаген-індукованої агрегації тромбоцитів суттєві відмінності спостерігались у всіх групах пацієнтів залежно від генотипу. В обох випадках нами було знайдено статистично значиму різницю між С/С та Т/Т генотипом, яка серед чутливих сягала 43 % ( $18,46 \pm 10,56$ ; 95 % СІ 14,19-22,73 та  $26,46 \pm 14,04$ ; 95 % СІ 14,72-38,21 відповідно;  $p < 0,05$ ), серед осіб зі зниженою чутливістю – 42 % ( $23,28 \pm 16,04$ ; 95 % СІ 11,8-34,75 та  $32,98 \pm 9,56$ ;



95 % СІ 29,64-36,31 відповідно;  $p=0,01$ ). При порівнянні у групі чутливих пацієнтів за генотипом було виявлено, що між С/С та С/Т генотипом існує достовірна різниця – 45 % ( $p=0,04$ ), а серед пацієнтів зі зниженою чутливістю між С/Т та Т/Т генотипом – 34% ( $p<0,002$ ). При аналізі аналогічних показників функціональної активності тромбоцитів об'єднаної групи хворих на ГХ та ІХС, які лікувались тієнопіридинами, нами було отримано подібні результати.

Помітною достовірною різницею при аналізі функціональної активності тромбоцитів у хворих на ГХ та ІХС після ЧКВ було відмічено, що вираженість чутливості до антитромбоцитарного лікування залежала від алельного поліморфізму гена ITGA2. Між підгрупами пацієнтів чутливих до лікування з С/С ( $20,13\pm 6,95$ ; 95 % СІ 15,44-24,8) та С/Т генотипом ( $27,73\pm 4,80$ ; 95 % СІ 22,64-32,8) ступінь колаген-індукованої агрегації тромбоцитів відрізнявся на 38 %. Слід зазначити, що єдиний пацієнт, з Т/Т генотипом, який виявився чутливим до обох препаратів мав ступінь колаген-індукованої агрегації 48,3 %, яка у 2,3 рази відрізнялась від контрольних значень ( $21,43\pm 4,74$ ; 95 % СІ 19,42-23,44), при цьому вона суттєво перевищувала як показники пацієнтів з С/С, так і показники пацієнтів з С/Т генотипами ( $p=0,001$ ;  $F=10,38$ ), що можна пояснити впливом гена ITGA2 на зв'язок фібрилярного колагену через мембранні рецептори GP Ia/IIa на тромбоцитах. У пацієнтів зі зниженою чутливістю хоча б до одного з препаратів, які мали Т/Т генотип ( $34,29\pm 9,66$ ; 95 % СІ 30,0-38,6), ступінь колаген-індукованої агрегації тромбоцитів також значно перевищував показники С/С ( $20,01\pm 2,29$ ; 95% СІ 17,58-22,4) та С/Т ( $22,2\pm 2,3$ ; 95 % СІ 20,06-24,30) генотипів ( $F=11,23$ ;  $p<0,0001$ ).

Серед обстежених 167 пацієнтів впродовж 1 року ми зареєстрували виникнення нових серцево-судинних подій у 20 осіб, серед яких були випадки гострого коронарного синдрому – 12 (60 %) пацієнтів, ішемічного інсульту – 7 (35 %) пацієнтів та ТЕЛА – 1 (5 %). З I групи в цю кількість увійшло 3 хворих – 2 (10 %) з ГКС та 1 (5 %) випадок ішемічного інсульту, з II групи було 13 осіб – по 6 (8 %) випадків ГКС та ішемічного інсульту та 1 (1,33 %) пацієнт з ТЕЛА, з III групи серед серцево-судинних подій було зареєстровано лише ГКС у 4 (5,55 %) пацієнтів.

Виявлено, що наявність мутованого Т-алелю гена ITGA2 асоціюється із збільшенням частоти виникнення ішемічного інсульту (ВШ 4,07; 95% СІ 0,72-22,96;  $p=0,18$ ). При цьому у пацієнтів з ГХ та супутньою ІХС ризик розвитку інсульту пов'язаний із тривалістю ГХ понад 10 років, з обтяженою спадковістю, наявними психосоматичними розладами та супутнім ЦД. Ризик розвитку ГКС достовірно був нижчим серед пацієнтів, які перенесли

ГІМ (ВШ 0,09, 95 % СІ 0,01-0,76;  $p=0,008$ ) та серед групи осіб, які мали в анамнезі ЧКВ (ВШ 0,11; 95 % СІ 0,01-0,88;  $p=0,018$ ). Наявність ожиріння та гіперхолестеринемії значно підвищували ризик виникнення ГКС.

Безпосереднє відображення ризику виникнення серцево-судинних подій зареєстровано під час аналізу тромбоцитарного гемостазу. Високі показники ступеню АК-індукованої агрегації тромбоцитів у 12,5 разів збільшували ризик виникнення ішемічного інсульту (ВШ 12,5; 95 % СІ 1,42-109,92;  $p=0,0011$ ). Слід зазначити, що лише високі показники рівня спонтанної агрегації у 6 разів підвищували ризик розвитку ГКС (ВШ 6,69; 95 % СІ 1,03-43,40;  $p=0,04$ ).

Отже, наявність мутованого Т-алелю гена ITGA2 асоціювалось із збільшенням частоти виникнення ішемічного інсульту. При цьому у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця ризик розвитку інсульту пов'язаний із тривалістю ГХ понад 10 років, з обтяженою спадковістю та супутнім ЦД. Ризик розвитку ГКС достовірно нижчий серед пацієнтів, які перенесли ГІМ та серед групи осіб, які мали в анамнезі ЧКВ. Наявність в анамнезі ожиріння та гіперхолестеринемії значно підвищувало ризик виникнення цієї події.

## ВИСНОВКИ

1. Ішемічна хвороба серця, за даними ВООЗ, залишається головною причиною смертності населення, що значною мірою пов'язано із недостатньою чутливістю частини пацієнтів до антитромбоцитарного лікування. На перебіг ІХС суттєво впливає супутня гіпертонічна хвороба, а також наявність у генотипі поліморфізму С807Т гена ITGA2, який забезпечує синтез інтегринових рецепторів тромбоцитів при незворотній їх активації. У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення важливого завдання сучасної кардіології – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих з ГХ та супутньою ІХС, яке базується на результатах клінічного, генетичного, біохімічного дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу та визначені предикторів атеротромботичних ускладнень.

2. Для пацієнтів із ГХ та високим ризиком SCORE характерною є значна активація тромбоцитарної ланки гемостазу зі збільшенням у 4,2 раза ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів відносно контрольних значень та достовірним підвищенням реакції тромбоцитів на індуктори (на 17 % – АДФ, на 75 % – АК, на 26 % – колаген та на 30 % – адреналін).

3. При поєднанні ГХ з ІХС, як при стабільному, так і при гострому її перебігу, спостерігається збереження на високому рівні спонтанної агрегації

тромбоцитів, незважаючи на проведення антитромбоцитарної терапії, при цьому наявність ГКС частіше асоціюється із недостатнім зниженням АДФ- та АК- індукованої агрегації тромбоцитів. У хворих, які приймають антитромбоцитарні препарати, знижена чутливість до АСК спостерігається у 52,7 % осіб зі стабільними формами ІХС та у 65% – із ГКС, у той час як різний ступінь нечутливості до тієнопіридинів відмічено у 22,7 % та 27,4 % хворих зі стабільними формами ІХС та ГКС відповідно ( $p < 0,001$ ).

4. Серед пацієнтів, що отримують подвійну антитромбоцитарну терапію після перенесеного ЧКВ, чутливість до обох препаратів виявляється лише в 34 % випадків, зниження чутливості хоча б до одного з препаратів – у 45,2 % хворих, до обох антитромбоцитарних засобів – у 20,8 % хворих, при цьому адекватне зниження агрегаційної здатності тромбоцитів на 66 % спостерігається лише у відповідь на АК і тільки у пацієнтів, чутливих до лікування обома препаратами.

5. Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів з ГХ та ІХС, які мають у генотипі мінорний Т-алель, значно перевищує контрольні показники переважно за рахунок АК ( $49,8 \pm 7,74\%$  проти  $28,26 \pm 4,87\%$  відповідно), колаген ( $32,94 \pm 7,17\%$  проти  $21,43 \pm 4,76\%$  відповідно) та адреналін ( $23,26 \pm 4,09$  проти  $17,7 \pm 8,21\%$  відповідно) індукованої агрегації тромбоцитів ( $p < 0,05$ ), що є свідченням недостатньої ефективності антитромбоцитарного лікування та залежності її від поліморфізму С807Т гена ITGA2.

6. Вірогідність розвитку ішемічного інсульту у хворих на ГХ та ІХС збільшується за наявності змін в системі гемокоагуляції, серед яких найбільше прогностичне значення має ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів – в 12,5 разів (ВШ 12,5; 95%СІ 1,42-109,92;  $p = 0,0011$ ), при цьому ризик розвитку ГКС у даної категорії хворих збільшується в 6,69 рази (ВШ 6,69; 95%СІ 1,03-43,40;  $p = 0,04$ ) за умов високого рівня спонтанної агрегації тромбоцитів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з ГХ та супутньою ІХС, які приймають АСК та тієнопіридини, для швидкої оцінки функціональної активності тромбоцитів та визначення ступеню чутливості до антитромбоцитарного лікування доцільно застосовувати експрес-метод лазерної агрегометрії в цільній крові.

2. У пацієнтів з ІХС, яким проведено ЧКВ, для оцінки чутливості до антитромбоцитарного лікування може використовуватись лазерна агрегометрія в збагаченій тромбоцитами плазмі крові з індукторами АДФ та АК, враховуючи достовірну кореляцію з показниками експрес-методу визначення чутливості в цільній крові.

3. При прогнозуванні виникнення тромботичних ускладнень у пацієнтів з ГХ на тлі ІХС та зі зниженою чутливістю до антитромбоцитарного лікування доцільно визначати поліморфізм С807Т гена ITGA2 з метою виділення хворих з Т-алелем у групу підвищеного ризику розвитку ішемічного інсульту та ГКС.

## СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Ляхоцька А. В. Вплив поліморфізму гену ITGA2 на тромбоцитарну ланку гемостазу у хворих з гострим коронарним синдромом. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. № 8 (16). С. 32–35.

2. Ляхоцька А. В. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. № 11 (19). С. 31–36.

3. Liakhotska A. V. Genetic features of resistance to antithrombotic drugs in patients with ischemic heart disease after conducted percutaneous coronary intervention. *Eureka: Health science*. 2017. Vol. 6 (12). P. 35–42.

4. Ляхоцька А. В. Гіперхолестеринемія як фактор стратифікації ризику у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від поліморфізму гену ITGA2. *Кардиологія: от науки к практике*. 2017. № 5-6 (29). С. 18–27.

5. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця / А. В. Ляхоцька, В. З. Нетяженко, В. С. Мельник, О. М. Пленова. *Вісник морської медицини*. 2018. № 1 (78). С. 21–29. (Автор брав участь у виконанні лабораторних досліджень, проводив статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

**Опубліковані праці апробаційного характеру:**

6. Ляхоцька А. В. Вплив поліморфізму гену ITGA2 на тромбоцитарну ланку гемостазу у хворих з гострим коронарним синдромом. *Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 жовт. 2017 р. Київ, 2017. С. 55–57.

7. Нетяженко В. З., Ляхоцька А. В. Генетична схильність до тромбоутворень та ризик виникнення серцево-судинних подій. *Укр. кардіол. журн*. 2016. Додаток № 3. С. 246 (Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

8. Netiazhenko V. Z., Liakhotska A. V., Plenova O. N. Genetic predisposition to thrombosis in patients with hypertension. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine* : Proceedings International research and practice conference, April 28-29, 2017. Lublin, 2017. P. 52–54. (Автор проводив обстеження пацієнтів, виконував лабораторні дослідження, готував тези до друку)

9. Plenova O. M., Liakhotska A. V. Assosiation between polymorphism ITGA2 and hypercholesterolemia as cardiovascular risk factor at patients with hypertension *International issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine* : International research and practice conference, October 20-21, 2017. Lublin, 2017. P. 54–57. (Автором проведено відбір хворих, безпосередня участь у лабораторному обстеженні пацієнтів, підготовка тез до друку).

10. Пленова О. М., Ляхоцька А. В. Роль поліморфізму гену ITGA2 у стратифікації ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук* : зб. тез наукових робіт, 17-18 листоп. 2017 р. Одеса, 2017. С. 89–92. (Автором проведено відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

11. Liakhotska A. V., Netiazhenko V. Z., Melnyk V. S. Genetic predisposition to thrombosis in patients with hypertension POD067. *Eur. J. Neurology*. 2018. Vol. 25 (suppl. 2). P. 574–628 (Здобувачем було проведено обстеження пацієнтів, лабораторні дослідження, статистична обробка матеріалу, підготовлені та представлені тези на Європейському конгресі неврологів 2018 (EAN 2018))

12. Нетяженко В. З., Пленова О. М., Ляхоцька А. В. Особливості змін тромбоцитарного гемостазу та чутливість до антитромбоцитарного лікування у хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця. *Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., 13-14 липня 2018 р. м. Київ. К., 2018. С. 66–69. (Автор проводив обстеження пацієнтів, виконував лабораторні дослідження, готував тези до друку)

## АНОТАЦІЯ

**Ляхоцька А.В. Особливості змін агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою ішемічною хворобою серця та генетичною схильністю до тромботичних ускладнень. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності прогнозування тромботичних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) шляхом вивчення особливостей показників агрегаційної активності тромбоцитів з урахуванням генетичної схильності до тромбоутворення.

Обстежено 167 пацієнтів, які були розподілені на групи: до I групи віднесли 20 осіб із ГХ та високим ризиком SCORE, до II – 75 пацієнтів із ГХ та стабільними формами ІХС та до III – 72 хворих з ГХ та ГКС. Залежно від чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування хворі II та III групи (n=147) були розподілені на додаткові підгрупи – чутливі та зі зниженою чутливістю пацієнти. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю.

У результаті проведеного дослідження встановлено особливості змін показників тромбоцитарного гемостазу у хворих з ГХ та ІХС в залежності від чутливості до антитромбоцитарного лікування. Показано, що рівень спонтанної агрегації у даних пацієнтів зберігається на високому рівні, незважаючи на проведення антитромбоцитарної терапії, при цьому поєднання ГХ та ГКС частіше асоціюється із недостатнім зниженням аденозиндифосфат (АДФ)- та арахідоновою кислотою (АК)- індукованої агрегації тромбоцитів, що свідчить про відсутність адекватної відповіді на лікування.

Доведено взаємозв'язок поліморфізму С807Т гена ITGA2 з ГКС, а також із захворюваннями, у патогенезі яких переважає протромботична складова. Показано, що у пацієнтів з ГХ та супутньою ІХС, які мали у генотипі мінорний Т-алель гена ITGA2, функціональна активність тромбоцитів значно перевищувала контрольні показники АК-, колаген- та адреналін індукованої агрегації тромбоцитів, а також доведено асоціацію цього алелю зі збільшенням частоти виникнення ішемічного інсульту, ризик якого пов'язаний з підвищенням рівня АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, тромбоцитарний гемостаз, генетичний поліморфізм.

## АННОТАЦІЯ

**Ляхоцкая А.В. Особенности изменений агрегационной активности тромбоцитов у больных гипертонической болезнью сердца с сопутствующей ишемической болезнью сердца и генетической предрасположенностью к тромботическим осложнениям. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2019.

Диссертация посвящена повышению эффективности прогнозирования тромботических осложнений у больных гипертонической болезнью (ГБ) с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) путем изучения особенностей показателей агрегационной активности тромбоцитов с учетом генетической предрасположенности к тромбообразованию. У пациентов с ГБ и ИБС, которые находились на антитромбоцитарной терапии, выявлен высокий уровень спонтанной и недостаточно сниженный уровень индуцированной агрегации тромбоцитов (аденозиндифосфат и арахидоновая кислота (АК)). Показана взаимосвязь полиморфизма С807Т гена ITGA2 с нестабильным течением ИБС, а также с заболеваниями, в патогенезе которых есть протромботическая составляющая. Показано, что Т-аллель гена ITGA2 влияет на функциональную активность тромбоцитов путем увеличения АК-, коллаген и адреналин индуцированной агрегации тромбоцитов. Установлено, что Т-аллель ассоциируется с увеличением частоты возникновения ишемического инсульта у больных с ГБ и ИБС, риск развития которого связан с увеличением АК-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне лечения антитромбоцитарными препаратами.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, тромбоцитарный гемостаз, генетический полиморфизм.

## ANNOTATION

**Liakhotska A. Features of changes in platelet aggregation activity in patients with arterial hypertension with concomitant coronary heart disease and genetic predisposition to thrombotic complications. – As a manuscript.**

Thesis for a degree of a Candidate of Medical Sciences (philosophy doctor) on specialization 14.02.11 – cardiology. – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2019.

The thesis is devoted to increasing the efficiency of prediction of thrombotic complications in patients with arterial hypertension (AH) with concomitant coronary heart disease (CHD) by studying the characteristics of platelet aggregation activity indicators taking into account the genetic predisposition to thrombosis. Patients with AH and CHD who were on antiplatelet therapy showed a high level of spontaneous and not sufficiently reduced levels of induced platelet aggregation (adenosine diphosphate and arachidonic acid (AA)). It is shown the interrelation of the C807T polymorphism of the ITGA2 gene with an unstable forms of CHD, as well as diseases, in the pathogenesis of which there is a prothrombotic component. It has been shown that the T-allele of the ITGA2 gene affects the functional activity of platelets by increasing AA-, collagen and adrenaline-induced platelet aggregation.

It has been established that T-allele is associated with an increase in the incidence of ischemic stroke in patients with hypertension and coronary artery disease, the risk of which is associated with an increase in AK-induced aggregation of blood cells against the background of anti-platelet therapy.

**Key words:** arterial hypertension, coronary artery disease, platelet aggregation, genetic polymorphism.



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|     |                              |
|-----|------------------------------|
| АГ  | – артеріальна гіпертензія    |
| АДФ | – аденозиндифосфат           |
| АК  | – арахідонова кислота        |
| АСК | – ацетилсаліцилова кислота   |
| ВШ  | – відношення шансів          |
| ГХ  | – гіпертонічна хвороба       |
| ГКС | – гострий коронарний синдром |
| ІХС | – ішемічна хвороба серця     |
| СІ  | – confidence interval        |
| ОР  | – odd ratio                  |
| RR  | – relative risk              |

Підписано до друку 05.11.2019. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9.  
Наклад – 100 прим. Замовлення № 8613.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.