

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛЯХОЦЬКА АДА ВОЛОДИМИРІВНА

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


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

14.01.11 – кардіологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ А.В. Ляхоцька

Науковий керівник – **Нетяженко Василь Захарович**, член-кореспондент
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2019

АНОТАЦІЯ

Ляхоцька А.В. Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням чутливості до антитромбоцитарної терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія (22 Охорона здоров'я) – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д. 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя, 2019.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики, лікування та 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 три 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. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб. Середній вік пацієнтів у вибірці складав $67,2 \pm 9,1$ років, а осіб контролю $65,4 \pm 8,2$ років.

Першим етапом роботи було дослідження та порівняння функціональної активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ГХ та ІХС. Виявлено, що найвищі показники функціональної активності тромбоцитів відмічені серед групи хворих з ГХ та високим ризиком SCORE – ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів на 62 % був більшим за показники II групи ($p < 0,0001$), на 46,8 % за показники III групи ($p < 0,0001$) та у 4,2 рази перевищував контрольні значення ($p < 0,001$); ступінь АДФ-

індукованої агрегації тромбоцитів у цій же групі на 25,4 % перевищував показники II групи ($p < 0,0001$) та на 12,5 % - показники III групи ($p < 0,05$); ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів у 2,5 рази був більшим за показники II групи ($p < 0,0001$) та у 1,8 рази – III групи ($p < 0,0001$).

Наступним етапом було визначення чутливості до антитромбоцитарної терапії, яке проводилось серед 147 пацієнтів з ГХ та супутньою ІХС (II та III групи). Монотерапію АСК отримували 55 пацієнтів (45 осіб II гр. та 10 осіб III гр.), тієнопіридинами 32 особи (20 – II гр., 12 – III гр.) та комбінацію з обох препаратів приймали 60 пацієнтів (10 осіб II гр. та 50 осіб III гр.). При аналізі АК-індукованої агрегації тромбоцитів у чутливих пацієнтів II групи, які приймали АСК, цей показник був на 52 % меншим за контроль ($15,10 \pm 9,37$; 95 % СІ 1,32-18,89 та $28,82 \pm 4,87$; 95 % СІ 27,00-30,64 відповідно; $p < 0,001$), у той час як серед пацієнтів зі зниженою чутливістю він практично не відрізнявся. Колаген-індукована агрегація тромбоцитів також мала суттєві відмінності серед чутливих та зі зниженою чутливістю до АСК пацієнтами. Так у хворих II групи ця різниця складала 35 % та набувала статистичної значимості ($20,73 \pm 12,21$; 95 % СІ 15,80-25,66 та $28,12 \pm 10,33$; 95% СІ 24,11-32,12, відповідно; $p = 0,02$), у пацієнтів III групи – 21 % ($24,54 \pm 7,39$; 95 % СІ 21,62-27,47 та $29,80 \pm 10,79$; 95 % СІ 25,99-33,64, відповідно; $p = 0,03$).

Загальна кількість пацієнтів у складі терапії яких були тієнопіридини – 92 особи. Аналізуючи ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів у пацієнтів II групи зі зниженою чутливістю цей показник був на 92 % вищим за контроль ($1,69 \pm 0,74$; 95 % СІ 0,07-3,30 та $0,88 \pm 0,30$; 95 % СІ 0,77-1,00 відповідно) та у 2,8 рази більшим за отримані дані чутливих пацієнтів ($0,59 \pm 0,33$; 95 % СІ 0,18-0,99; $p = 0,03$). Найбільш достовірною різницею між групами ($p = 0,0001$) була при оцінці АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів: серед чутливих II групи – на 22 % нижче контролю ($27,24 \pm 7,84$; 95% СІ 23,85-30,63 та $34,75 \pm 5,23$; 95 % СІ 32,80-36,71 відповідно; $p < 0,01$) на відміну

від пацієнтів зі зниженою чутливістю – на 48 % більший ($40,43 \pm 4,83$; 95% СІ 35,95-44,9).

Наступним етапом було дослідження функціональної активності тромбоцитів на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів після ЧКВ (53 особи). Нами були відокремлені пацієнти по групах: чутливі до 2 препаратів – 18 осіб, чутливі до 1 препарату – 24 особи та зі зниженою чутливістю до обох препаратів – 11 осіб. Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів у всіх групах був достовірно вищим за контрольні значення ($p < 0,05$). Аналіз ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів показав, що від показників групи контролю ($34,75 \pm 5,23$; 95 % СІ 32,80-36,71) відрізнялись лише дані пацієнтів зі зниженою чутливістю до 2 препаратів – на 13 % більше ($39,34 \pm 2,62$; 95 % СІ 37,58-41,11; $p < 0,05$), а також з групою чутливих до обох препаратів ($28,83 \pm 10,49$; 95 % СІ 23,61-34,05; $p = 0,007$). Між пацієнтами чутливими до 1 препарату ($30,14 \pm 10,94$; 95% СІ 25,51-34,76) та зі зниженою чутливістю до 2 препаратів різниця також була достовірною – 30,5 % ($p = 0,012$). Аналізуючи різницю між групами достовірність була визначена у ступені АК-індукованої агрегації тромбоцитів: між чутливими до обох препаратів, та зі зниженою чутливістю до 2 препаратів – 67 % ($32,03 \pm 3,79$; 95 % СІ 29,47-34,58; $p = 0,0001$).

Другим етапом нашої роботи було вивчити поширеність та вплив поліморфізму С807Т гену ITGA2 на фактори ризику (ФР) тромботичних ускладнень, а також на функціональну активність тромбоцитів у пацієнтів з ГХ та ІХС. Серед загальної кількості хворих С/С генотип був виявлений у 49 пацієнтів (І гр. – 3, ІІ гр. – 26, ІІІ гр. – 20), С/Т генотип – у 61 пацієнта (І гр. – 8, ІІ гр. – 24, ІІІ гр. – 29), Т/Т генотип – у 57 пацієнтів (І гр. – 9, ІІ гр. – 25, ІІІ гр. – 23). Визначено, що наявність мутованого Т-алелю гена ITGA2 асоціювалась з гострим перебігом ІХС та мала чіткий зв'язок із захворюваннями у патогенезі яких переважала тромбофілічна складова (тромбоз глибоких вен – 48,5 %, церебро-васкулярні захворювання – 44,7%),

у той час як гетерозиготний варіант гена супроводжував розвиток цукрового діабету та фібриляції передсердь – 40,8 % та 50 % відповідно ($p < 0,05$).

При вивченні впливу поліморфізму C807T гена ITGA2 на функціональну активність тромбоцитарного гемостазу у досліджуваних групах було виявлено, що наявність мутованого алелю гена ITGA2 асоціювалась із значним збільшенням ступеня спонтанної агрегації ($p < 0,05$). Подібна спрямованість змін спостерігалась і при індукованій агрегації тромбоцитів, особливо у пацієнтів II та III групи, які мали у генотипі мінорний T-алель, показники значно перевищували контрольні значення, при цьому АК-, колаген- та адреналін-індукована агрегація тромбоцитів мала достовірну різницю ($p < 0,05$).

Наступним етапом була оцінка впливу поліморфізму гена ITGA2 на чутливість до антитромбоцитарного лікування у пацієнтів з ГХ та ІХС після ЧКВ (53 особи). Визначено, що у хворих з різним ступенем нечутливості хоча б до одного з антитромбоцитарних препаратів вираженість реакції тромбоцитів на індуктор виявилась більш достовірною за наявності T/T генотипу при дослідженні з адреналіном ($24,21 \pm 6,98$; 95 % СІ 21,1-27,3; $p = 0,03$) та колагеном ($34,29 \pm 9,66$; 95 % СІ 30,0-38,6; $p < 0,0001$), а також мала відчутну тенденцію до збільшення агрегації при індукції з АДФ ($34,94 \pm 7,41$; 95 % СІ 31,6-38,2; $p = 0,09$).

Третім етапом нашого дослідження була оцінка прогностичних показників у хворих впродовж річного спостереження. Зареєстровано варіанти виникнення нових серцево-судинних подій: ГКС, ішемічного інсульту та 1 випадку ТЕЛА. Визначено, що наявність мутованого T-алелю гена ITGA2 асоціюється із збільшенням частоти виникнення ішемічного інсульту в 4 рази (ВШ 4,07; 95% СІ 0,72-22,96). Ризик розвитку ГКС був достовірно нижчий серед пацієнтів, які перенесли ГІМ (ВШ 0,09; 95 % СІ 0,01-0,76) та серед групи осіб, які мали в анамнезі ЧКВ (ВШ 0,11; 95% СІ 0,01-0,88). Під час аналізу тромбоцитарного гемостазу збільшення ступеня АК-індукованої агрегації тромбоцитів асоціювалось з вірогідним

збільшенням у 12,5 рази ризику виникнення ішемічного інсульту (ВШ 12,5; 95 % CI 1,42-109,92). Слід зазначити, що лише високі показники рівня спонтанної агрегації у 6 рази підвищували ризик розвитку ГКС (ВШ 6,69; 95% CI 1,03-43,40).

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 літературні 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 %, колаген на 26 % та адреналін 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 тієнопіридинів 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 гену ITGA2 з ГКС – наявність мутованого Т-алелю у генотипі пацієнтів зареєстровано у 72 % ($\chi^2=5,8$; $p=0,05$). Уточнено, що функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів з ГХ та супутньою ІХС, які мають у генотипі мінорний Т-алель гена ITGA2, 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 рази (ВШ 12,5; 95 % СІ 1,42-109,92; $p=0,0011$).

Практичне значення: 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 ITGA2, оскільки наявність Т-мутованого алелю у вигляді гетерозиготи чи монозиготи збільшує частоту тромботичних ускладнень упродовж найближчого року спостереження.

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

ANNOTATION

Liakhotska A. Optimization of diagnosis, treatment and prognosis of hypertension with coronary heart disease given the sensitivity to antiplatelet therapy. - 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 defence of the thesis will be held in the specialized Academic Council D 17.600.02 of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 2019.

The thesis is devoted to increasing the efficiency of prediction of thrombotic complications in patients with arterial hypertension (AH) with concomitant coronary artery disease (CAD) by studying the characteristics of platelet aggregation activity indicators taking into account the genetic predisposition to thrombosis.

167 patients were divided into three groups: group I included 20 people with arterial hypertension (AH) and high risk of SCORE, group II – 75 patients with AH and stable forms of coronary artery disease (CAD), and group III – 72 patients with AH and acute coronary syndrome (ACS). The control group consisted of 30 healthy individuals. The average age of the patients in the sample was $67,2 \pm 9,1$ years, and the control subjects were $65,4 \pm 8,2$ years.

First step of the work was to study and compare functional activity of platelet functional activity in patients with AH and CAD. It was found that the highest indexes of platelet activity were noted among the group of patients with AH and high risk SCORE - the degree of spontaneous aggregation of platelets was on 62 % higher than the values of II group ($p < 0,0001$), on 46,8 % for the III group ($p < 0,0001$) and for 4,2 times of the control values ($p < 0,001$); the degree of ADP-induced platelet aggregation in the same group was on 25,4 % higher than that of the II group ($p < 0,0001$) and 12,5 % - group III ($p < 0,05$); the degree of AA-induced platelet aggregation is 2,5 times greater than that of II group ($p < 0,0001$) and in 1,8 times - the III group ($p < 0,0001$), which may be due to only

pathogenetic therapy in patients of the I group and present high risk of cardiovascular events.

The next step of our trial was to determine the sensitivity to antiplatelet therapy, which was performed among 147 patients with AH and CAD (II and III groups). Monotherapy by acetylsalicylic acid (AA) 55 patients was received (45 individuals of II gr. and 10 persons of III gr.), by thienopyridines - 32 persons (20 - II gr., 12 - III gr.) and a combination of both drugs was taken by 60 patients (10 persons of II gr. and 50 people III gr.). During analysis of arachidonic acid-induced platelet aggregation in sensitive patients of group II who received AA, this indicator was on 52% lower than control ($15,10 \pm 9,37$; 95 % CI 1,32-18,89 and $28,82 \pm 4,87$; 95 % CI 27,00-30,64, respectively; $p < 0,001$), whereas it was almost indistinguishable among patients with reduced sensitivity. Collagen-induced platelet aggregation also had significant differences among patients with and with sensitivity to AA. Thus, in patients of group II, this difference was 35 % and became statistically significant ($20,73 \pm 12,21$; 95 % CI 15,80-25,66 and $28,12 \pm 10,33$; 95% CI 24,11-32,12, respectively; $p = 0,02$), in patients of group III – 21% ($24,54 \pm 7,39$; 95 % CI 21,62-27,47 and $29,80 \pm 10,79$; 95 % CI 25,99-33,64 respectively; $p = 0,03$).

The total number of patients who were treated with thienopyridine – 92. Degree of spontaneous platelet aggregation in patients of group II with reduced sensitivity was on 92 % higher than the control level ($1,69 \pm 0,74$; 95 % CI 0,07-3,30 and $0,88 \pm 0,30$; 95 % CI 0,77-1,0, respectively) and in 2,8 times higher than the data obtained from sensitive patients ($0,59 \pm 0,33$; 95 % CI 0,18-0,99; $p = 0,03$). The most significant difference between the groups ($p = 0,0001$) was in the evaluation of ADP-induced platelet aggregation: among the sensitive groups of the II group – 22 % below control ($27,24 \pm 7,84$; 95% CI 23,85-30,63 and $34,75 \pm 5,23$; 95 % CI 32,80-36,71, respectively; $p < 0,01$), unlike patients with reduced sensitivity, 48 % more ($40,43 \pm 4,83$; 95% CI 35,95-44,9).

The next step was to study the functional activity of platelets against double antiplatelet therapy in patients after percutaneous coronary intervention (PCI) (53 individuals). We separate patients into groups: sensitive to 2 drugs - 18 people, sensitive to 1 drug - 24 and with reduced sensitivity to both drugs - 11 people. The degree of spontaneous platelet aggregation in all groups was significantly higher than the control values ($p < 0,05$). Analysis of the degree of ADP-induced platelet aggregation showed that only patients with reduced sensitivity to 2 drugs differed from the control group ($34,75 \pm 5,23$; 95 % CI 32,80-36,71) – 13 % more ($39,34 \pm 2,62$; 95 % CI 37,58-41,11; $p < 0,05$), as well as with the group sensitive to both drugs ($28,83 \pm 10,49$; 95 % CI 23,61-34,05; $p = 0,007$). Among patients sensitive to 1 drug ($30,14 \pm 10,94$; 95% CI 25,51-34,76) and with reduced sensitivity to 2 drugs, the difference was also significant – 30,5% ($p = 0,012$). Analyzing the difference between groups, the reliability was determined by the degree of AA-induced platelet aggregation: between sensitive to both drugs, and with reduced sensitivity to 2 drugs – 67 % ($32,03 \pm 3,79$; 95 % CI 29,47-34,58; $p = 0,0001$).

The second stage of our work was to study the prevalence and impact of the C807T polymorphism of ITGA2 gene on platelet risk factors, as well as on platelet functional activity in patients with AH and CAD. Among the total number of patients with C/C genotype was detected 49 patients (I gr. - 3, II gr. - 26, III gr. - 20), C/T genotype - in 61 patients (I gr. - 8, II gr. - 24, III gr. - 29), T/T genotype - in 57 patients (I gr. - 9, II gr. - 25, III gr. - 23). It was determined that the presence of the mutated T-allele of the ITGA2 gene was associated with an acute forms of CAD and had a clear association with pathogenesis diseases dominated by a thrombophilic component (thrombosis od deep veins – 48,5 %, cerebrovascular diseases – 44,7 %); while the heterozygous variant of the gene accompanied the development of diabetes and atrial fibrillation – 40,8 % and 50%, respectively ($p < 0,05$).

During studying of the C807T polymorphism of ITGA2 effect on the functional activity of platelet hemostasis in the study groups, it was found that the

presence of the mutated allele of the ITGA2 gene was associated with a significant increase in the degree of spontaneous aggregation ($p < 0.05$). A similar directional change was observed in induced platelet aggregation, especially in patients of group II and III who had a minor T-allele in the genotype, indicators significantly exceeding control values, while AK-, collagen- and adrenaline-induced platelet aggregation had ($p < 0,05$).

The next step was to evaluate the effect of ITGA2 gene polymorphism on the sensitivity to antiplatelet treatment in patients with AH and CAD after PCI (53 individuals). It was determined that in patients with different degree of insensitivity to at least one of the antiplatelet drugs the severity of platelet response to the inducer was more reliable in the presence of T/T genotype in the study with adrenaline ($24,21 \pm 6,98$; 95 % CI 21,1-27,3; $p = 0,03$) and collagen ($34,29 \pm 9,66$; 95 % CI 30,0-38,6; $p < 0,0001$), and also had a significant tendency to increase aggregation upon induction with ADP ($34,94 \pm 7,41$; 95 % CI 31,6-38,2; $p = 0,09$).

The third stage of our study was the assessment of prognostic parameters in patients during the annual observation. New cardiovascular events have been reported: acute coronary syndrome (ACS), ischemic stroke and 1 case of pulmonary embolism. It has been determined that the presence of a mutated T-allele of the ITGA2 gene is associated with an increase in the incidence of ischemic stroke in 4 times (OR 4,07; 95% CI 0,72-22,96). The risk of developing ACS was significantly lower among patients who underwent myocardial infarction (OR 0,09; 95 % CI 0,01-0,76) and among the group of individuals who had a history of PCI (OR 0,11; 95 % CI 0,01-0,88). In the analysis of platelet hemostasis, an increase in the degree of AA-induced platelet aggregation was associated with a 12,5-fold increased risk of ischemic stroke (OR 12,5; 95 % CI 1,42-109,92). It should be noted that only high rates of spontaneous aggregation increased the risk of ACS in 6 times (OR 6,69; 95% CI 1,03-43,40).

Scientific novelty of the obtained results. The concept of improving the efficiency of diagnosis and treatment of patients with AH and concomitant CAD

was first developed, which based on the results of clinical, genetic and biochemical studies of the platelet level of hemostasis, as well as predictors of thrombotic complications with determination of their significance. Literary data added that in patients with AH and high risk of SCORE there is an increase of spontaneous platelet aggregation – in 4,2 times and platelet response with inducers - ADP by 17 %, AK by 75 %, collagen by 26 % and adrenaline by 30 %, which is a reflection of the significant activation of the platelet level of hemostasis.

For the first time, it has been shown that the combination of AH with various forms of CAD is accompanied by the maintenance of a high level of spontaneous platelet aggregation, despite antiplatelet therapy, with AH in combination with ACS more often associated with insufficient reduction of ADP- and AA-induced platelet aggregation. Scientific data on resistance to antiplatelet therapy were clarified: in patients with coronary artery disease, a reduced sensitivity to AA was observed in 52,7 % of people with stable forms and in 65 % with AH and ACS, while varying degrees of insensitivity to thienopyridine were observed in 22,7 % and 27,4 % of patients respectively.

Sensitivity to antiplatelet drugs in the coronary artery disease group was first performed after PCI. It has been established that sensitivity to both drugs is determined only by 34 %, decrease in sensitivity to at least one of the drugs - by 45,2%, and to both antiplatelet drugs - by 20,8 %.

Were added scientific data about relationship of C807T polymorphism of ITGA2 gene with ACS - the presence of mutated T-allele in the genotype of patients was registered in 72 % ($\chi^2=5,8$; $p=0,05$). It was clarified that the functional activity of platelets in patients with AH and CAD who have a genotype minor T-allele of the ITGA2 gene significantly exceeds the control values.

It is first established that the likelihood of ischemic stroke in patients with AH and CAD is increased in the presence of changes in the hemocoagulation system, among which the degree of AK-induced platelet aggregation in 12,5 times the highest (OR 12,5; 95% CI 1,42-109,92; $p=0,0011$).

Practical value: the expediency of using the laser aggregometry express method in whole blood for rapid assessment of platelet functional activity in patients with CAD and AH receiving AA and thienopyridine is substantiated. For patients with CAD who underwent PCI in order to assess the sensitivity to antiplatelet treatment, it is proposed to use laser aggregometry in platelet-enriched plasma (determination of the degree of ADP-induced platelet aggregation for patients who take thienopyridines and AA-induced – acetylsalicylic acid). The need for patients with AH and CAD who have been found to be less sensitive to antiplatelet therapy has been identified, to include the determination of the C807T polymorphism of ITGA2 gene in the general examination, since the presence of a T-mutated allele in the form of heterozygotes or homozygotes increases the frequency of thrombotic cases.

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

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. жур.* 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. Association 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., Ляхощька 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., Ляхощька 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).*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	18
Вступ	19
Розділ 1 Огляд літератури	26
1.1 Поширеність гіпертонічної хвороби та особливості її перебігу з супутньою ішемічною хворобою серця	26
1.2 Особливості змін гемостазу в патогенезі ішемічної хвороби серця	28
1.3 Роль генетичних факторів у виникненні серцево-судинних подій (вплив поліморфізму гена ITGA2)	32
1.4 Сучасні аспекти антитромбоцитарного лікування та визначення резистентності до терапії у хворих з різними формами ішемічної хвороби серця	35
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	45
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	45
2.2 Методи дослідження	59
2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень	65
Розділ 3 Зміни активності тромбоцитарного гемостазу у хворих з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця	67
3.1 Особливості змін тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця	67
3.2 Характеристика тромбоцитарної ланки гемостазу в залежності від чутливості до антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі ішемічної хвороби серця	73
3.3 Резистентність до антитромбоцитарних препаратів у хворих на ішемічну хворобу серця після проведеного черезшкірного коронарного втручання на підставі аналізу змін тромбоцитарного гемостазу	83

Розділ 4. Поширеність алельного поліморфізму гена ITGA2 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця	89
4.1 Частота алельного поліморфізму С807Т гена ITGA2 та окремих факторів ризику у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця	89
4.2 Особливості тромбоцитарного гемостазу в залежності від поліморфізму гена ITGA2 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця	98
4.3 Генетичні особливості резистентності до антитромбоцитарних препаратів у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі супутньої ішемічної хвороби серця та після проведеного черезшкірного коронарного втручання	108
Розділ 5 Прогностична цінність поліморфізму гена ITGA2 у розвитку серцево-судинних ускладнень впродовж річного спостереження	122
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	134
Висновки	157
Практичні рекомендації	159
Список використаних джерел	160
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	184
Додаток Б Апробація результатів дисертації	187
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ	– аденозиндифосфат
АК	– арахідонова кислота
АСК	– ацетилсаліцилова кислота
ВШ	– відношення шансів
ГІМ	– гострий інфаркт міокарда
ГКС	– гострий коронарний синдром
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГВ	– тромбоз глибоких вен
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії
ФК	– функціональний клас
ФП	– фібриляція передсердь
ФР	– фактори ризику
ЦД	– цукровий діабет
ЦОГ	– циклооксигеназа
ЧКВ	– черезшкірне коронарне втручання
ІТGA2	– інтегрин $\alpha 2$

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є актуальною проблемою кардіології, що пов'язано з її поширеністю і несприятливими ускладненнями [1,2]. При відсутності повноцінного лікування ГХ призводить до виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН), інсульту, ниркової недостатності та ранньої смертності [3]. Більше половини усіх смертей хворих на ІХС виникає внаслідок гострих тромботичних ускладнень [4,5,6]. Згідно офіційної статистики МОЗ України у 2017 році зареєстровано 7 751 199 осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) та 10 388 376 хворих на ГХ, більша частка з яких жінки - 6 310 243 особи [7].

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, антитромбоцитарна терапія препаратами, здатними впливати на активацію/агрегацію тромбоцитів, є актуальним питанням у лікуванні ГКС та ІХС в цілому [8,9]. 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 [10,11,12].

Останнім часом, низка авторів визнає аспіринорезистентність поширеною проблемою: частота нечутливості до АСК за різними дослідженнями коливається від 6 % до 47 %. Отже, це питання є актуальною темою для подальших досліджень. [13,14,15]. 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 [16, 17]. 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 [16, 18, 19]. Існують суперечливі погляди на вивчення впливу генів, що кодують складові системи гемостазу та пов'язані з патогенезом серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також відіграють роль у відповіді на антитромбоцитарну терапію [20, 21, 22].

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 на ГХ з 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 відносно динаміки розвитку серцево-судинних подій.

Завдання 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 ІТGA2.
5. На основі результатів однорічного проспективного спостереження визначити роль поліморфізму С807Т гена ІТGA2, 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 С807Т гена ІТGA2, 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 тієнопіридинів 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 ITGA2 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 ITGA2, 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 рази (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 тієнопіридини. 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 тієнопіридини 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 ITGA2, 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 «б-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 Третій 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.), 4th 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Поширеність гіпертонічної хвороби та особливості її перебігу з супутньою ішемічною хворобою серця

У сучасному суспільстві, не дивлячись на великі досягнення в діагностиці та лікуванні, хвороби серцево-судинної системи є актуальною медичною та соціальною проблемою і займають перші позиції серед причин смертності населення. За даними ВООЗ 25-30 %, а серед осіб старше 65 років - більше 50 % населення земної кулі, мають підвищений артеріальний тиск. В структурі загальної смертності частка смертей від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань становить 52 %, перевищуючи смертність від онкологічних (24 %) і інфекційних захворювань (19 %) [23, 24]. За даними Об'єднаного Національного комітету США із запобігання, виявлення, оцінки та лікування високого артеріального тиску (Eighth Joint National Committee, JNC 8), в осіб віком від 40 до 70 років приріст систолічного артеріального тиску на кожних 20 мм рт. ст. чи діастолічного артеріального тиску на 10 мм рт. ст. подвоює ризик розвитку серцево-судинних та церебральних захворювань у всіх діапазонах хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Клінічний перебіг і прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією більшою мірою обумовлені наявністю коморбідних захворювань, які негативно впливають на розвиток серцево-судинних ускладнень (ожиріння, ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна хвороба нирок, цукровий діабет (ЦД) [25, 26]. За останні 10 років в Україні спостерігається підвищення рівня питомої ваги артеріальної гіпертензії у складі ІХС (2007 р. – 60,6 %, 2013 р. – 65,7 %) [27]. Така значна поширеність коморбідної патології, визначає необхідність дослідження комплексного підходу щодо оцінки пацієнтів з артеріальною гіпертензією для запобігання її ускладнень [28-31].

Атеротромботичні ускладнення ГХ - інфаркт міокарда та інсульти, посідають особливе місце, провідна роль в патогенезі яких належить тромбоцитам: зміни їхньої кількості та функціональних властивостей супроводжуються вивільненням вазоактивних медіаторів, які провокують локальний вазоспазм і збільшують агрегацію тромбоцитів, що підвищує ризик тромботичних ускладнень [32,33]. За умови неефективного чи відсутнього лікування, у 7 раз вища частота інсультів, у 6 раз – серцевої недостатності, у 4 рази – ішемічної хвороби серця, у 2 рази – ураження периферичних артерій. Тромбоемболічні стани розвиваються в 56 % хворих на АГ і є безпосередньою причиною смерті 49 % таких пацієнтів, геморагії – від 27 % до 35 % [34-36].

Ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія є найбільш поширеними хронічними незапальними хворобами. За даними ВООЗ поширеність ІХС висока і досягає 10 % серед дорослого населення, а серед літніх – 20 % і більше. В останні півсторіччя розповсюдженість ішемічної хвороби серця має характер епідемії. Вона посідає перше місце серед неінфекційних захворювань і є однією з основних причин інвалідності та смертності населення України [37,38].

Підвищена увага медиків пояснюється тим, що ці хвороби часто розвиваються у працездатних активних осіб, істотно обмежуючи їх соціальну і трудову активність, посилюючи соціально-економічні проблеми в суспільстві [39,40]. Загострення захворювання, виникнення ішемічного нападу, як правило, провокується фізичним навантаженням, психоемоційним стресом, які викликають активацію симпатико-адреналової системи, збільшення навантаження на серце і підвищення гістотоксичного ефекту катехоламінів [41].

Відомо, що серед багатьох факторів ризику (ФР), найбільш суттєвими за поширеністю і значущістю впливу на окремі патогенетичні механізми ІХС є порушення ліпідного обміну, артеріальна гіпертензія, малорухомий спосіб життя, ожиріння, хронічний стрес, що стало підґрунтям концепції

багатофакторної профілактики серцево-судинних захворювань, запропонованої наприкінці ХХ ст., як комплексний підхід до боротьби з основними чинниками їх ризику. Поєднання в однієї людини декількох факторів ризику значно підвищує небезпеку захворювання ІХС і, як правило, обтяжує її перебіг [42-45].

Таким чином, згідно сучасним уявленням, одним з основних механізмів розвитку та прогресування ІХС також є дестабілізація гемоваскулярного гомостазу. Порушення функціонального стану ендотелію, підвищення агрегаційної активності тромбоцитів, в'язкості крові відіграють роль тригера розвитку ІХС, обумовлюючи тяжкість перебігу та прогноз захворювання [46].

1.2 Особливості змін гемостазу в патогенезі ішемічної хвороби серця

Протягом багатьох років основне місце у вивченні артеріальної гіпертензії відводилось дослідженню гемодинаміки. Рівень артеріального тиску є важливим, але не єдиним чинником із переліку факторів, що визначають прогноз у хворих на артеріальну гіпертензію. При діагностиці і лікуванні артеріальної гіпертензії все більшого значення приділяється так званим метаболічним факторам ризику, до числа яких відносять системи згортання крові і фібринолізу [47,48]. Відомості про коагуляційні фактори ризику і їх роль в прогресуванні атеросклерозу та ініціації судинних ускладнень не нові, але інтерес до цього питання відродився через нове розуміння процесів і механізмів гострого тромбоутворення. За останні роки з'явилися епідеміологічні та експериментальні дані про порушення реологічних властивостей крові при ГХ та ІХС, які свідчать про наявність протромботичних змін в системі гемостазу при даних хворобах [37, 49-51]. Система гемостазу – постійно функціонуюча багатокomпонентна система, у якій підтримуються в динамічній рівновазі процеси її активації та

інгібування як на клітинному (судинно-тромбоцитарному), так і ферментному (згортання крові, фібриноліз) рівні [52,53].

У відповідності до сучасних уявлень тромбоцити знаходяться у кровоносному руслі у неактивному стані та не здатні до взаємодії з інтактним ендотелієм судин. Активування тромбоцитів – дуже важливий етап гемостатичного процесу, який лежить в основі як фізіологічного гемостазу, так і патологічного утворення тромбів і дисемінованого внутрішньосудинного згортання [7,54,55]. Мембрана тромбоциту є фосфоліпідною поверхнею, на якій відбувається активація каскаду коагуляції. При порушенні цілісності ендотелію мембранний глікопротеїновий комплекс GPIb/IX/V тромбоцитів за допомогою фактора Віллебранда приймає участь в адгезії тромбоцитів до субендотеліальних структур, а також є місцем зв'язування тромбіну, що разом з фактором Віллебранда призводить до активації тромбоцитів. Крім того, тромбоцити за допомогою мембранних рецепторів GPIa/IIa (інша назва – інтегрин $\alpha 2/\beta 1$) підтримують зв'язок з колагеном ушкодженої кровоносної судини [56, 57]. Особливе значення має спонтанна агрегація тромбоцитів, коли надлишок агрегатів тромбоцитів циркулює в системному кров'яному руслі. Це спричиняє цілий ряд протромботичних змін, перш за все, в дрібних судинах. Спонтанна агрегація тромбоцитів, так само як і підвищена їх індукована агрегація, не тільки має важливе значення в патогенезі розвитку але й є одним із незалежних прогностичних факторів розвитку тромбозів та тромбоемболій різних локалізацій [58]. В останній час спонтанна агрегація тромбоцитів, поряд з загальновідомими факторами ризику атеротромбозу (тютюнопаління, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності, підвищення діастолічного артеріального тиску, гіперглікемія) виділяється як незалежний фактор ризику. Підставою для цього стали результати багатоцентрового проспективного дослідження HAPARG (Haemostaseologische Parameter als Riskofaktoren bei Gesunden: haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers) [59].

Активацію та наступну агрегацію тромбоцитів викликають різні за природою речовини: тромбін, колаген, АДФ, адреналін, серотонін, простагландини P_gG₂ та P_gH₂, арахідонова кислота, тромбоксан A₂, фактор активації тромбоцитів, а також речовини, які відсутні в організмі – форболові ефіри, латекс, лектини, іонофор A23187, бактерії та ін. [58].

Під дією індукторів агрегації виникає видозмінення форми тромбоцитів від дисковидної до сферичної з утворенням псевдоподій та їх склеювання – адгезія тромбоцитів. Аденозиндифосфат – основний вторинний агоніст, який виділяється з щільних гранул тромбоцитів після активації первинними агоністами. Визначення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів дозволяє оцінити ступінь активації тромбоцитів та адекватність проведеної антитромбоцитарної терапії. Ацетилсаліцилова кислота є неселективним інгібітором метаболізму арахідонової кислоти та є основним антиагрегантним засобом для лікування та попередження ішемічних подій [60]. Арахідонова кислота – природний агоніст агрегації, причому її дія опосередковано ефектами простагланінів G₂, H₂ та тромбоксану A₂ та включає активацію як фосфоліпази C з наступним утворенням вторинних посередників, мобілізацією внутрішньоклітинного кальцію та розширенням процесу активації клітин, так і фосфоліпази A₂, що безпосередньо призводить до вивільнення ендогенної арахідонової кислоти.

Агрегація тромбоцитів з колагеном має достатньо виражену латентну фазу, під час якої виникає активація фосфоліпази C. Після завершення цього періоду в тромбоцитах відбуваються процеси, які призводять до утворення вторинних посередників, внаслідок чого розвивається секреція тромбоцитарних гранул та синтез тромбоксану A₂, що супроводжується різким посиленням міжтромбоцитарної взаємодії. Зазвичай окремо це дослідження не застосовують, а проводять у комплексі з визначенням агрегації тромбоцитів з АДФ та адреналіном. Адреналін при контакті з тромбоцитами взаємодіє з α₂-адренорецепторами, що викликає інгібування аденилатциклази. Визначення агрегації тромбоцитів в комплексі з різними

індукторами відіграє дуже важливу роль у диференціальній діагностиці тромбоцитопатій [61].

У пацієнтів з ускладненим перебігом ГХ в поєднанні з ІХС відбувається активація системи гемостазу і тромбозу, зміни в коагуляційній ланці гемостазу, які проявляються гіперкоагуляційним станом, гіперфібриногенемією, активацією внутрішньосудинного згортання з послідувачим фібринолізом, значним підвищенням рівня фактору Віллебранда – маркера пошкодження ендотелію, збільшенням спонтанної та АДФ-індукованої агрегації, зменшенням часу агрегації тромбоцитів [48,62].

Для вивчення агрегаційної здатності тромбоцитів та для моніторингу антитромбоцитарної терапії існують різні методики. Сучасний метод дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів – турбідиметрична (оптична) агрегатометрія, що описана Vogt та O’Brian у середині ХХ сторіччя, рядом вчених вважається на сьогодні «золотим стандартом» визначення агрегаційної здатності тромбоцитів [63]. Натомість, згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями [64,65], залишаються невизначеними остаточні критерії змін тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів високого та дуже високого додаткового ризику у клінічних умовах, а також принцип аналізу агрегатограм за якісною ознакою для різних індукторів агрегації. Отже, дослідження агрегаційних властивостей тромбоцитів, особливо у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику серцево-судинних ускладнень – актуальне питання [63].

Для пацієнтів з ГХ в поєднанні з ішемічною хворобою серця характерним є підвищення згортаючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. Активація згортаючого потенціалу крові відбувається за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення. Найбільша роль у формуванні тромбофілічних змін належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні ГХ з ІХС [37,66].

У хворих на ГХС, як правило спостерігається підвищена активність системи гемостазу, яка супроводжується депресією фібринолітичної системи, що призводить до дисбалансу фібринолізу, підвищення рівня фібриногену та збільшення концентрації фібрин-мономерних розчинних комплексів, що свідчить про істотно збільшений ризик розвитку тромботичних ускладнень [46,54,67]. Також, у таких пацієнтів відзначається пригнічення як ферментативного, так і неферментного фібринолізу, що корелює з тяжкістю клінічних проявів захворювання [34].

Зміни в системі гемостазу, обумовлені гемодинамічними, метаболічними і вегетативними розладами, знаходяться у тісному зв'язку і взаємозалежності, і це потребує поглибленого вивчення. Аналіз агрегаційних властивостей тромбоцитів дозволяє виявити ризик, прогнозувати небезпечні ускладнення перебігу захворювань, своєчасно провести профілактичну терапію, що визначає актуальність вивчення різних механізмів їх адгезії та агрегації [68,69].

Отже, своєчасна діагностика та корекція порушень тромбоцитарної ланки атеротромбозу може стати запорукою поліпшення результатів профілактики та лікування загрозливих життю станів і, як наслідок, зменшення показників серцево-судинної смертності [63]. Зрушення у тромбоцитарному гемостазі при різних патологічних станах і під впливом медикаментозних агентів недостатньо досліджені та потребують пильної уваги науковців і клініцистів, особливо у пацієнтів з ГХ високого додаткового кардіоваскулярного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у зв'язку з високою смертністю.

1.3 Роль генетичних факторів у виникненні серцево-судинних подій (вплив поліморфізму гена ITGA2)

В останні роки в літературі активно обговорюється роль генетичних факторів в розвитку гемостатичної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях. Оскільки тромбоцити відіграють одну з центральних ролей

у патогенезі гострих серцево-судинних захворювань, можна припустити, що спадкові зміни у тромбоцитарних глікопротеїнах можуть сприяти ризику ССЗ, впливаючи на активацію та агрегацію тромбоцитів [22,70-72]. Знання таких варіантів і їх фенотипові вираження можуть призвести до прогресу в оцінці ризику коронарної хвороби і ефективності терапевтичного втручання. Ранній розвиток ішемічної хвороби серця може свідчити про вплив спадкових факторів у цих пацієнтів [7].

Одним із напрямків досліджень генетичних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань на сьогодні є вибір генів-кандидатів та визначення їх алельних варіантів, що роблять свій внесок у розвиток захворювання [73,74].

Інтегрини являють собою сімейство гетеродимерних білків, молекула яких складається з ковалентно пов'язаних α - та β -субодиниць, які формують трансмембранні білки [75]. Значну зацікавленість останнім часом викликає рецептор фібриногену - комплекс GPIIb/IIIa [76-79]. Гетеродимер GPIIb/IIIa (інша назва – інтегрин α IІb/ β 3, ITGB3) є поверхневим рецептором тромбоцитів, який активується в результаті передачі сигналу від рецепторів адгезії GPVI та GPIb/IX/V, рецепторів, пов'язаних з G-білком (наприклад, рецептори тромбіна PAR-1 й PAR-4), та рецепторів АДФ (P2Y1 й P2Y12). В процесі Ca^{2+} -залежної активації комплекс переживає ряд конформаційних змін, які забезпечують можливість зв'язування тромбоцита з фібриногеном. Механізм функціонування ІІb/ІІІа-рецептора базується на його здатності впізнавати дві характерні амінокислотні послідовності [17].

В багаточисельних клінічних дослідженнях значущості поліморфізма P1A1/A2 отримано суперечливі результати: за одними даними визначений у пацієнтів P1A2 алель є фактором ризику ІХС та тромбозу стентів, за іншими - ні [76-81].

Інтегрин α -2 (ITGA2), відомий також як GPIa (або very late activation protein (VLA)), - це мембранний глікопротеїн, який експресується на поверхні різних клітин та утворює комплекси з іншими білками. Він

кодується геном ITGA2. Комплекс GPIa та GPIIa (ITGB1) є одним з рецепторів колагену, розташованих на клітинній мембрані тромбоцитів, а також ряду клітин, включаючи фібробласти та мегакаріоцити. Підвищена експресія клітинних рецепторів GPIa/IIa виявлена на поверхні тромбоцитів у гомозигот по алелю T (генотип T/T), водночас як у гомозигот по алелю C (генотип C/C) спостерігалось зниження експресії. Наявність T-алелю асоціюється зі збільшенням швидкості адгезії тромбоцитів, що може бути фактором ризику тромбофілії. Виявивши генотип за даним маркером, можна оцінити генетичну схильність до інфаркту міокарда та інсульту [71, 82].

Загальновідомо, що комплекс GPIa/IIa (інша назва – інтегрин $\alpha 2/\beta 1$) виконує основну роль при адгезії тромбоцитів як до фібрилярного (тип I або III), так і до нефібрилярного (тип II або IV) колагену. GPIa відтворений $\alpha 2$ -ланцюгом з масою 165 кД, а GPIIa – $\beta 1$ -ланцюгом з масою 145 кД. Щільність цього рецептора на зовнішній мембрані тромбоцитів порівняно з іншими низька і становить від 800 до 3000 молекул на тромбоцит. Кількість молекул інтегрини $\alpha 2/\beta 1$ на тромбоцит прямо співзалежить від швидкості адгезії до колагенових поверхонь при високій нарузі зсува [79]. Чотирьохкратна зміна щільності інтегрини $\alpha 2/\beta 1$ в загальній популяції пов'язана з трьома гаплотипами інтегрини $\alpha 2$ (ITGA2), які характеризуються двома SNP в позиціях нуклеотидів 807 та 1648. Гаплотип 807T/1648G асоціюється з високою експресією рецепторів, 807C/1648G - з низькою та гаплотип 807C/1648A - з проміжною щільністю рецепторів [72].

Адгезія тромбоцитів до фібрилярного колагену через мембранні рецептори GP Ia/IIa ($\alpha 2\beta 1$) є основним в патогенезі артеріальних оклюзійних порушень, пацієнти з алелю 807T гена ITGA2, які експресують найвищу щільність рецептора, могли б мати підвищений потенціал адгезії тромбоцитів та, в підсумку збільшений ризик цереброваскулярних захворювань [74].

Таким чином, враховуючи суперечливі погляди на роль даного поліморфізму, більш глибоке дослідження впливу поліморфізму гена ITGA2

на патогенетичні фактори ССЗ не тільки розширить уявлення про патогенез цих хвороб, але й дасть можливість модифікувати підходи до їх лікування.

1.4 Сучасні аспекти антитромбоцитарного лікування та визначення резистентності до терапії у хворих з різними формами ішемічної хвороби серця

Включення до стандартів і протоколів лікування серцево-судинних захворювань препаратів, що впливають на тромбоцитарну ланку гемостазу, неконтрольоване використання яких підвищує ризик геморагічних ускладнень, вимагає обов'язкового визначення функціональної активності тромбоцитів. Сучасними діагностичними протоколами передбачається визначення функціональної активності тромбоцитів та їхньої секреторної здатності насамперед у хворих із геморагічними станами здебільшого вродженої етіології [49,57,84]. Інформації щодо набутих змін агрегаційних властивостей тромбоцитів у клінічній практиці накопичено недостатньо, особливо у пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Це потребує подальшого вивчення питання, передусім у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику серцево-судинних ускладнень у зв'язку з їхньою поширеністю та високою смертністю.

З віком не тільки збільшується частота виникнення ГХ поєднаної з ІХС, але й змінюється клінічна картина захворювання. Ці хвороби у хворих похилого та старечого віку протікають з мінімальними клінічними проявами, але з більш частим розвитком ускладнень. Тому, для успішного лікування необхідна рання стабілізація загального стану хворих та стратифікація пацієнтів до груп високого та помірного ризику ускладнень. Вважається, що принципова відмінність лікування хворих похилого та старечого віку порівняно із пацієнтами молодшого віку полягає в більш високому профілі ризику небажаних ускладнень. У хворих похилого віку з ІХС виражена гіперкоагуляція крові супроводжується депресією

фібринолітичної системи, що призводить до дисбалансу даних систем та істотно збільшує ризик розвитку тромботичних ускладнень. Правильно підібране і систематизоване лікування дає позитивну динаміку і може бути досить ефективним протягом тривалого часу [85-87].

З огляду на провідну роль атеротромбозу в патогенезі гіпертонії, ішемічної хвороби серця, важливу роль в їх лікуванні має антиагрегантна і антикоагулянтна терапія [87,88]. Тромбоцити першими реагують на розрив атеросклеротичної бляшки, запускають коагуляційний каскад і складають основу формування артеріального тромбу. Таким чином, тісний взаємозв'язок процесів атерогенезу і тромбоутворення робить патогенетично виправданим проведення довготривалої антитромботичної терапії при серцево-судинних хворобах [84,89]. Призначення антиагрегантів при відсутності протипоказань є обов'язковою ланкою антитромботичної терапії пацієнтів з різними клінічними проявами атеротромбозу і, перш за все, при атеросклеротичному стенозі коронарних артерій, гіпертонії та різних формах ІХС. Антиагреганти перешкоджають агрегації тромбоцитів, зменшують їх здатність до склеювання і прилипання до ендотелію судин, покращують плинність крові [87, 90-92].

Основна мета антитромботичної терапії, що визначена клінічними рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства, полягає в досягненні максимального ефекту в запобіганні атеротромбозу при мінімальному ризику розвитку кровотечі. Починати лікування антиагрегантами необхідно в ситуації, коли абсолютна користь цієї терапії істотно переважає абсолютний ризик великих кровотеч при різних клінічних станах, що характеризуються помірним і високим ризиком серцево-судинних подій [93-96]. У осіб з невисоким ризиком судинних подій профіль «користь/ризик» такої превентивної стратегії менш значуща. Критерієм вибору препарату серед інших є наявність доказів його ефективності і безпечності, тобто результатів клінічних досліджень високої

методологічної якості або результатів систематизованих джерел: систематичних оглядів або мета-аналізів [97].

Кількість досліджень, присвячених оцінці ефективності антитромбоцитарних препаратів, досить велика. Продовжуються пошуки «ідеального антиагреганта», що перешкоджає тромбоутворенню і не заважає при цьому нормальній реалізації гемостазу. На сьогоднішній день немає препарату, який би повністю відповідав усім вимогам, що висувуються як з точки зору патогенетичної обґрунтованості, так і з точки зору ефективності і безпеки [97,98].

Існуючі антиагреганти різняться за механізмом фармакологічної дії, а можливості їх використання в терапії ІХС визначені наявністю доказів їх здатності покращувати результати лікування: знижувати загальну і серцево-судинну смертність, кількість серцево-судинних ускладнень (інфаркту міокарда, інсульту) і бути безпечними, перш за все, не спричиняти серйозних побічних реакцій [99,100].

Згідно з даними літератури основу сучасної антиагрегантної терапії складають: ацетилсаліцилова кислота, непрямі антикоагулянти (варфарин, аценокумарол), блокатори рецепторів аденозиндифосфату, похідні тієнопіридинів (клопідогрель, прасугрель, тікагрелор) і блокатори глікопротеїнових рецепторів П₂/П₃ для внутрішньовенного застосування (абсиксимаб, ептифібатид, тирофібан) [101,102].

Антитромбоцитарна терапія тривалий час була представлена лише одним антиагрегантом – ацетилсаліциловою кислотою (аспірином), який вже кілька десятиліть залишається її стандартом, будучи найбільш вивченим і застосовуваним сьогодні препаратом [103-105].

В літературі наводяться переконливі докази доцільності застосування ацетилсаліцилової кислоти і її ефективність при всіх формах ІХС: стабільній стенокардії, гострому інфаркті міокарда, після перенесеного інфаркту, а також після аортокоронарного шунтування і ангіопластики, при ішемічному інсульті та після перенесеного ішемічного інсульту, при ураженні

периферичних артерій [106-109]. При гострому ішемічному інсульті аспірин взагалі є єдиним (безальтернативним) антиагрегантом, ефективність якого доведена [97]. Тільки аспірин рекомендований для первинної профілактики серцево-судинних ускладнень. Препарат профілактично призначають для запобігання подальшого тромбоутворення, здатного повторно закупорити пошкоджену або іншу артерію [93].

В основі антитромбоцитарної дії АСК лежить властивість гальмувати циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) у тромбоцитах, яка каталізує трансформацію арахідонової кислоти через каскад послідовних ферментативних реакцій у нестабільну проміжну форму простагландинів, а саме простациклін і тромбоксан А₂, протилежні за своєю вазодилатуючою і вазоконстрикторною дією. Пригнічення активності ферменту ЦОГ-1 призводить до зменшення синтезу активованими тромбоцитами тромбоксану А₂ – потужного медіатора агрегації тромбоцитів [110,111].

Але в ряді досліджень відзначається, що застосування АСК в первинній профілактиці має певні обмеження. Результати клінічних досліджень і їх мета-аналіз у хворих з високим ризиком серцево-судинних подій показали, що тривала терапія низькими дозами АСК пов'язана із збільшенням ризику виникнення великих, переважно шлунково-кишкових кровотеч. Однією з проблем, пов'язаних з тривалим застосуванням АСК, є пошкодження шлунково-кишкового тракту, особливо шлунка. АСК пригнічує активність ферменту ЦОГ, який захищає слизову оболонку шлунка шляхом синтезу гастропротекторного простагландину РgE₂. Це призводить до таких побічних ефектів, як формування виразок слизової оболонки шлунка і кровотеч. При перерахунку на абсолютні показники у осіб середнього віку, які лікувалися низькими дозами АСК протягом року, фіксується приблизно 1–2 великих кровотечі на 1 тис. пацієнтів [112].

Останнім часом з'являється все більше публікацій щодо резистентності до АСК, яка включає відсутність адекватної біологічної відповіді тромбоцитів на лікування АСК. Багато дослідників звертають

увагу на те, що, незважаючи на приймання АСК, у 65 % випадків зберігається агрегаційна активність тромбоцитів, так звана лабораторна аспіринорезистентність. Існують дані, згідно яких у 36 % пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та у 19 % здорових людей АСК не впливає на тромбоцитарний гемостаз [12,113-117].

Виділені численні механізми розвитку аспіринорезистентності, що включають клінічні та генетичні фактори. До клінічних факторів відносять можливі порушення всмоктування АСК, взаємодію з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, зменшення антитромбоцитарної активності АСК при хронічній серцевій недостатності, гіперглікемії [118,120].

Резистентність до АСК може бути первинною, яка зумовлена наявністю генетичних поліморфізмів, що призводять до порушення функціонування ферментних систем, відповідальних за взаємодію АСК з системою циклооксигеназ, і вторинною, яка формується при довготривалому регулярному прийомі препарату. Є підстави вважати, що резистентність до АСК може бути пов'язана з поліморфізмом гена циклооксигенази, поліморфізмом генів, що кодують інші ферменти, беруть участь у метаболізмі арахідонової кислоти (фосфоліпази, тромбоксансинтетази) і поліморфізмом генів, що кодують GP-рецептори тромбоцитів [7]. Останнім часом доведено зв'язок між аспіринорезистентністю і поліморфізмом тромбоцитарного глікопротеїну GPIIb/IIIa (PLA2 - алеля), що асоціюється із підвищеним ризиком розвитку тромботичних ускладнень. Наявність алеля PLA2 характеризується високою спорідненістю GPIIb/IIIa-рецепторів до фібриногену, що може спричинити більш прискорене тромбоутворення. Проблему резистентності до АСК ускладнює той факт, що надійних тестів для підтвердження аспіринорезистентності в даний час не існує [21,118-122].

Альтернативні аспірину антитромбоцитарні препарати донедавна розглядалися тільки як засоби, які показані при непереносимості АСК або

розвитку резистентності до нього. Проте ряд досліджень останніх років все більш виразно вказують на самостійну цінність таких препаратів в певних клінічних ситуаціях і як альтернативу аспірину, і в комбінації з ним [123-127]. Такими препаратами є тієнопіридини - незворотні інгібітори тромбоцитів, які блокують АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів та активацію П₂U₁₂-рецепторів. Тиклопідин і його дериват клопідогрель є інгібіторами АДФ-стимульованої агрегації тромбоцитів, що не впливають на циклооксигеназу; їхній антиагрегантний ефект триває 24–48 години; індукована АДФ агрегація тромбоцитів повертається до вихідних значень через 4–8 днів після відміни препарату. Основним недоліком цих препаратів є повільне наростання антитромбоцитарного ефекту (впродовж кількох діб) [128, 129].

Препаратом, який замінив тиклопідин, став клопідогрель – препарат II покоління, механізм дії якого пов'язаний з блокадою P₂U₁₂ рецепторів тромбоцитів, які перешкоджають стимулюючій дії на них АДФ і наступній активації П₂U₁₂-рецепторів [97]. На сьогодні переконливо продемонстрована добра переносимість та висока ефективність клопідогрелю у профілактиці серцево-судинних ускладнень, у тому числі у хворих, які перенесли інфаркт міокарда. Клопідогрель є альтернативою аспірину для пацієнтів з протипоказаннями до АСК, хоча також може викликати значні кровотечі [124,130].

На думку багатьох авторів, великий інтерес викликають можливості комбінування різних антитромбоцитарних препаратів. Враховуючи різні механізми дії антиагрегантів, комбінації цих препаратів дозволяють досягати більш швидкого і вираженого ефекту гальмування агрегації тромбоцитів, при цьому дози діючих речовин можуть бути зменшені, що поліпшує профіль безпеки використовуваної комбінації [97, 125]. А враховуючи те, що одним з основних принципів оптимальної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком є ранній початок ефективного пригнічення агрегації тромбоцитів,

використання комбінованого лікування є науково обґрунтованою стратегією. Особливо важливо це в зв'язку з тим, що, незважаючи на доведену ефективність АСК, все ж зберігається значний ризик судинних подій на тлі такої терапії. Це додатково вказує на те, що потенціал антитромбоцитарного лікування не повинен вичерпуватися АСК [78, 131].

Серед усіх досліджуваних варіантів поєднання антиагрегантів на сьогоднішній день переважає комбінація ацетилсаліцилової кислоти з клопідогрелем. Подвійна антитромбоцитарна терапія АСК і клопідогрелю доводить свою ефективність і безпеку в попередженні тромбозів коронарних судин, а також забезпечує суттєві клінічні переваги перед монотерапією АСК. Незважаючи на деяку перевагу клопідогрелю порівняно з ізольованим призначенням АСК, пригнічення відразу 2-х шляхів активації тромбоцитів є більш ефективним у профілактиці тромбоутворення [127,132]. Головний принцип антитромбоцитарної терапії в таких клінічних ситуаціях полягає в якомога більш ранньому призначенні обох антиагрегантних агентів або їх фіксованої комбінації. Підтримуюча подвійна терапія (ацетилсаліцилова кислота + клопідогрель) повинна бути постійною і достатньо тривалою. Оптимальна тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії визначається конкретною клінічною ситуацією. Ці принципи лікування сформульовані на основі переконливих доказових даних, заснованих на результатах масштабних клінічних досліджень, і включені у всі авторитетні міжнародні керівництва останніх років. Вибір антитромбоцитарної терапії (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель або їх комбінація) у хворих на ІХС залежить від індивідуальної чутливості до АСК та активності тромбоцитарного гемостазу з урахуванням клінічного стану [93, 132, 133].

На сьогодні існують нові, більш агресивні препарати: прасугрель та тікагрелор. Вони мають певні переваги над клопідогрелем. Прасугрель забезпечує більш стійку та швидку дію, ніж клопідогрель. Ступінь гальмування агрегації тромбоцитів з використанням прасугреля досягається протягом 30 хвилин після лікування, а клопідогрелю - через 6 годин після

введення [134]. Поява тієнопіридину третього покоління – прасугреля та зворотнього інгібітора P₂Y₁₂ рецепторів тромбоцитів похідного циклопентил-тріазоло-піринідину – тікагрелора сприяло їх вивченню у складі подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з ГКС. Результати досліджень PLATO та TRITON, в яких тікагрелор та прасугрель порівнювались з клопідогрелем, показали переваги тікагрелора та прасугреля з приводу запобігання летальних випадків від ССЗ, ІМ та інсульту у хворих з гострими коронарними синдромами [135].

У 2017 році були опубліковані результати невеликого відкритого рандомізованого одноцентрового проспективного дослідження TOPIC [136]. В це дослідження були включені пацієнти з нестабільною стенокардією та ГКС з елевацією та без елевації сегменту ST на ЕКГ. Усім пацієнтам було виконане ЧКВ у перші 72 години від моменту госпіталізації та призначена подвійна антитромбоцитарна терапія, яка складалась з аспірина та тікагрелора або прасугреля. У дослідження були включені хворі, які отримували протягом місяця подвійну антитромбоцитарну терапію та які не переносили у цей період ІМ та інсульт. Первинна кінцева точка включала сумарну частоту серцево-судинної смертності, госпіталізації в зв'язку з повторними негайними ЧКВ/АКШ/інсультом, 2-5 типами кровотеч по BARC протягом 12 місяців після ГКС. Усі хворі протягом місяця отримували аспірин в комбінації з тікагрелором/прасугрелем, а потім методом конвертів (1:1) були рандомізовані у дві групи: 1) постійна антитромбоцитарна терапія (тікагрелор/прасугрель+аспірин), 2) зміна терапії (перехід на клопідогрель+аспірин). Результати дослідження виявили явну користь від зміни інгібітора P₂Y₁₂ на клопідогрель. Сумарна частота серцево-судинної смертності, повторної негайної реваскуляризації, інсульта та кровотеч 2-5 типу по BARC протягом 12 місяців виявилась майже у два рази менше у хворих, які перейшли на клопідогрель, - 13,4 % проти 26,3 %. Зниження частоти первинної кінцевої точки відбувалося за рахунок 2-5 типу кровотеч по BARC – 4 % проти 14,9 % [135].

У листопаді 2017 р. в Анахеймі на щорічному конгресі Американської асоціації серця (AHA) були оприлюднені результати дослідження PRAGUE-18, в якому були проаналізовані причини переходу з тікагрелору або прасугрела на клопідогрель, серед яких економічний фактор виявився найчастішим, та в групі хворих, які початково отримували тікагрелор, склав 44,4 %, а в групі хворих, які отримували прасугрел, - 34,1 %. Зміна інгібітора P₂Y₁₂ з економічних причин позитивно впливала на результат: у 481 пацієнта за заміною препарату відносний ризик ішемічних подій знизився на 57 %, а ризик кровотеч – на 59 % [137].

Таким чином, реальна клінічна практика вказує на те, що навіть в економічно розвинутих країнах велика доля пацієнтів змінює нові та більш потужні інгібітори P₂Y₁₂-рецепторів на клопідогрель, частіше за все це виникає з економічних причин та внаслідок кровотеч або в зв'язку з їх високим ризиком [135].

В останні роки багато досліджень присвячені резистентності до антитромбоцитарних препаратів, особливу зацікавленість складає група пацієнтів з ІХС, яка отримує подвійну антитромбоцитарну терапію та має планове ЧКВ. Застосування цих препаратів відіграє ключову роль у запобіганні та утворенні тромбів у коронарних артеріях. Однак реакція на терапію має індивідуальний характер, та, існують дані, що АСК не ефективна приблизно у 5-45 % пацієнтів, а клопідогрель – приблизно у 4-30% [78]. Важливим елементом, який обмежує ефективність антитромбоцитарної терапії є поява резистентності до препаратів, яка в літературі описана як клінічна та/або лабораторна [78, 138,139]. Про наявність клінічної резистентності можна вважати, якщо у пацієнта на фоні регулярного прийому антиагрегантних препаратів трапляються повторні ішемічні події. Лабораторна резистентність (або висока залишкова реактивність тромбоцитів) – це стан, під час якого реактивність тромбоцитів, яка визначається різними методами агрегометрії, зберігається, не дивлячись на антитромбоцитарну терапію, яка проводиться [78].

Дослідження щодо резистентності тромбоцитів спочатку були зосереджені лише на АСК, яка була широко вивчена. Але останнім часом увага зосереджена на клопідогрелі та інших інгібіторах P₂Y₁₂-рецепторів. Встановлена індивідуальна мінливість реакції саме на клопідогрель, а на тікагрелор та прасугрель дані ще не набули підтвердженої значущості [140-142].

У 5-44 % пацієнтів виявляється лабораторна резистентність до клопідогрелю [143-145]. До 6 % хворих можуть мати недостатню відповідь на подвійну антитромбоцитарну терапію (аспірин+клопідогрель) [16, 146, 147]. Досить велика варіабельність до частоти з якою зустрічається феномен резистентності до антитромбоцитарних препаратів, можливо, пов'язаний з різновидом методів, якими визначається лабораторна резистентність, та неможливістю їх співставлення [148].

Отже, на сучасному етапі вивчення даних, з практичної точки зору при виявленні лабораторної резистентності постає питання щодо корекції антитромбоцитарної терапії, ґрунтуючись на даних аналізу агрегації тромбоцитів, а не тільки на повторних судинних подіях у пацієнта.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

У дослідження включено 167 пацієнтів, які проходили лікування у відділенні кардіології та інтенсивної терапії 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». Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. У дослідження включали пацієнтів за умови підписання згоди з метою та обсягом запланованих обстежень, необхідністю корекції лікування та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. Вік від 18 років до 85 років включно.
2. Наявність ГХ у пацієнта, з високим ризиком за шкалою SCORE та ІХС або поєднання ГХ з окремими формами ІХС: стабільна стенокардія напруження II-III ФК, наявність у хворого гострого коронарного синдрому з елевацією та без елевації сегменту ST та супутньою ГХ.
3. Наявність згоди на участь у дослідженні.
4. Проведення черезшкірного коронарного втручання в анамнезі.

Критерії виключення з дослідження:

1. Вік менше 18 років та старше 85.
2. Тривале застосування антикоагулянтної терапії (механічне протезування клапанів серця).
3. Серцева недостатність III стадія.

4. Ниркова недостатність (рівень креатиніну плазми > 0,123 ммоль/л)

5. Вагітність.

6. Наявність інсульту та внутрішньочерепних крововиливів в анамнезі.

7. Наявність у пацієнтів важких супутніх захворювань: онкологічні захворювання в анамнезі ≤ 5 років, туберкульозу легень, СНІДу, ВІЧ-інфекції, алкогольної та/або наркотичної залежності, захворювання, які спричиняють гемоліз або нестабільність еритроцитів, а також декомпенсованої печінкової, серцевої, ниркової та інших недостатностей.

8. Гостре інфекційне захворювання на момент проведення обстежень

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

В дисертаційній роботі були застосовані загальноприйняті критерії діагностики і класифікації артеріальної гіпертензії, лікування проводилось згідно стандартів, які рекомендовані Європейським товариством кардіологів (2013) [26] та Українською Асоціацією кардіологів (2012) з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [149].

Стадія та ступінь гіпертонічної хвороби визначались відповідно оновленої та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ України від 24.05.2012 року №384), а також, враховуючи Європейське керівництво по діагностиці та лікуванню артеріальної гіпертензії 2013 року.

Діагноз ішемічної хвороби серця було встановлено на підставі вивчення первинної документації пацієнтів (гострий інфаркт міокарда, стенокардія, повторний інфаркт міокарда, перенесений інфаркт міокарда в анамнезі), результатів електрокардіографії та ехокардіографії, даних велоергометрії та тредміл-тесту 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).

Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, які були на профілактичному обстеженні на базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філія «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця», середній вік яких за демографічними показниками відповідав основній групі.

Усім пацієнтам, які були на обстеженні проводили загальноклінічні, інструментальні, лабораторні та антропометричні дослідження. У число лабораторних обстежень були включені дослідження функціональної активності тромбоцитів із додаванням арахідонової кислоти (АК), аденозиндифосфату (АДФ), колагену та адреналіну, на лазерному агрегометрі Biola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів; агрегометрія за допомогою апарату Aggreguide A-100 при додаванні цільної крові в тест-картридж-AA/ADP, медико-генетичні – 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.

Серед 167 обстежених пацієнтів особи жіночої статі склали 53,9 % (90 пацієнтів), чоловічої – 46,1 % (77 хворих). У групі контролю було 50 % (15 осіб) жінок і 50 % (15 осіб) чоловіків. Середній вік пацієнтів у вибірці складав $67,2 \pm 9,1$ років, а осіб контролю $65,4 \pm 8,2$ років. Серед хворих чоловічої статі з ГХ та ІХС середній вік становив $66,82 \pm 1,1$, серед осіб жіночої статі – $67,32 \pm 0,9$ (табл.2.1).

Аналіз артеріального тиску при зверненні до лікарні показав, що у 80 пацієнтів (47,9 %) він був підвищений ($>140/90$ мм рт ст.), 87 осіб (52,1 %) мали показники в межах норми ($<140/90$ мм рт ст.), оскільки чітко приймали призначене їм антигіпертензивне лікування. З достовірною різницею більшу частку склали особи жіночої статі – 57,8 % (52 особи) ($p=0,001$).

Таблиця 2.1 – Характеристика хворих залежно від статі

Показник		Загальна к-ть		Чоловіки (n=77)		Жінки (n=90)	
		n	%	n	%	n	%
Середній вік, M±m, роки		67,2±9,1		66,82±1,1		67,32±0,9	
АТ при зверненні ≥ 140/90 мм рт.ст.		80	47,9	28	36,3	52	57,8*
Тривалість ГХ	вперше діагностована	14	8,4	4	5,2	10	11,2
	до 5 років	85	50,9	45	58,4	40	44,4
	більше 5 років	68	40,7	28	36,4	40	44,4
Ступінь ГХ	1	60	35,9	35	45,5*	25	27,8
	2	82	49,1	33	42,8	49	54,4*
	3	25	15	9	11,7	16	17,8
Ожиріння		43	25,7	18	23,4	25	27,8
ЦД		27	16,2	11	14,3	16	17,8
ІМ в анамнезі		67	40,1	35	45,5	32	35,5
ЧКВ		63	37,7	39	50,6*	24	26,7
ГПМК		38	22,7	20	26	18	20
ТГВ		35	20,9	13	16,9	22	24,4
ТЕЛА		1	0,6	1	1,3	0	0
Гіперхолестеринемія		110	65,9	48	62,3	62	68,9
Тютюнопаління		77	46,1	56	72,7*	21	23,3
Обтяжена спадковість		82	49,1	38	49,4	44	48,9
ФП		28	16,8	16	20,8	12	13,3
СН, стадія	I	76	45,5	37	48,1	39	43,3
	II	74	44,3	33	42,9	41	45,6
Стабільна стенокардія, ФК	1	2	1,2	1	1,3	1	1,1
	2	28	16,8	15	19,5	13	14,4
	3	15	9	7	9,1	8	8,9
ГКС		72	43,1	37	48,1	35	38,9
Примітка. * – вірогідність розбіжностей (p<0,05).							

Проводячи аналіз анамнестичних даних переважна більшість пацієнтів хворіла на ГХ більше 5 років – 40,7 % (68 осіб) з 167 пацієнтів, 44,4 % (40 осіб) із них були жінки. Протягом останніх 5 років ГХ була діагностована у 50,9 % пацієнтів (85 осіб), найбільше серед осіб чоловічої статі – 58,4 % (45 осіб).

Вперше діагностована ГХ була у 14 осіб (8,4 %), найбільшу частку склали жінки – 11,1 %.

Розподіляючи осіб за ступенем ГХ, серед усіх обстежених пацієнтів переважав 2-ий ступінь – 49,1 % (82 особи), різниця була достовірною серед усіх пацієнтів ($p=0,03$). Серед осіб жіночої статі найчастіше зустрічалась ГХ 2 ступеня – 54,4 % (49 осіб), а серед чоловіків 1 ступеня – 45,5 % (35 осіб).

Проведене вивчення анамнестичних даних показало, що у 43 осіб (25,7%) супутнім було ожиріння, у 27 осіб (16,24 %) – цукровий діабет (ЦД), інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі мали 67 осіб (40,1 %), достовірної різниці між чоловіками і жінками не було. 53 пацієнтам (31,7 %) було проведено ЧКВ, з достовірною різницею більшу частку склали особи чоловічої статі – 39 осіб (73,5 %) ($p=0,001$). Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі було у 38 осіб (22,7 %), тромбоз глибоких вен (ТГВ) у 35 осіб (20,9 %) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) лише у 1-го пацієнта. Також була проведена оцінка факторів підвищеного серцево-судинного ризику, до яких увійшли: гіперхолестеринемія, яка була притаманна більшій частині хворих – 65,9 % (110 осіб), тютюнопаління в анамнезі було задокументовано у більшій частки пацієнтів чоловічої статі 56 осіб (72,7 %), дані були достовірними між двома групами ($p=0,0001$). Обтяжена серцево-судинними захворюваннями спадковість була у 82 пацієнтів (49,1 %), фібриляція передсердь (ФП) спостерігалась у 28 осіб (16,8 %).

Серцева недостатність I та II стадії серед усіх хворих з ГХ та ІХС була у 89,8 %, серед осіб чоловічої статі найбільше осіб виявлено з СН I стадії – у 48,1 % (37 осіб), а серед осіб жіночої статі навпаки, СН II стадії у 45,6 % (41 особа).

Стабільна стенокардія була присутня у 45 осіб з ІХС, різниці між статтю майже не було, чоловіки – 23 особи, жінки – 22. Розподіляючи хворих в залежності від функціонального класу (ФК), більша частка осіб була з II ФК (28 осіб), найбільше серед пацієнтів чоловічої статі – 19,5 % (15 осіб). Меншу кількість склали особи з III ФК – 15 (9 %). Стенокардія I ФК була присутня у 1 чоловіка та у 1 жінки. Достовірної різниці між групами не було.

В залежності від поставленої мети серед досліджуваних пацієнтів були присутні особи з ГКС (43,11 %) достовірної різниці серед чоловіків і жінок не було, в осіб чоловічої статі цей показник був незначно вищим – 48,1 %.

Отже, серед осіб чоловічої статі у 58,4 % превалювала тривалість ГХ 5 та більше років на момент госпіталізації. Серед гендерних особливостей, у чоловіків була також відмічена більша кількість ІМ (45,5 %) та проведених ЧКВ в анамнезі (50,6 %), з ГКС потрапили до лікарні 48,1 % чоловіків. Тютюнопаління було зареєстровано у 72,7 %.

На відміну від осіб чоловічої статі, з АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст., при зверненні, було більше осіб серед жінок – 57,8 %. Тривалість ГХ, на момент госпіталізації склала в середньому більше 5 років. Також була відмічена суттєва достовірна різниця в порівнянні ступеня ГХ серед пацієнтів обох статей, у жінок превалювала ГХ 2 ступеня.

Серед 167 осіб найбільша кількість пацієнтів спостерігалась з 2 ступенем ГХ – 49,1 % (82 особи), 1 ступінь ГХ мали 35,9 % (60 осіб) та 3 ступінь – 15 % (25 осіб). Серед цієї категорії осіб супутня ІХС спостерігалась у 147 осіб (88 %): стабільні форми ІХС – 51 % (75 пацієнтів), ГКС - 49 % (72 пацієнти.) Серед стабільних форм ІХС найбільшу кількість склали особи зі стабільною стенокардією напруги – 45 хворих (26,9 %), серед ГКС (72 пацієнти):, ГКСізST – 54 особи (75 %), ГКСбST – 18 осіб (25 %).

В зв'язку з темою та метою нашої роботи - оптимізувати діагностику та лікування хворих на гіпертонічну хворобу та супутню ішемічну хворобу серця на підставі вивчення особливостей функціональної активності тромбоцитів, після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні, було вирішено поділити хворих на групи: до I групи віднесли 20 хворих з ГХ та високим ризиком за шкалою SCORE, серед них чоловіків було 8 (40%) та жінок – 12 (60%), II групу склали 75 осіб з ГХ та стабільними формами ІХС, серед них 32 чоловіки (42,7%) та 43 жінки (57,3%), до III групи увійшли 72 хворих з ГХ та ГКС – 37 чоловіків (51,4%) та 35 жінок (48,6%).

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

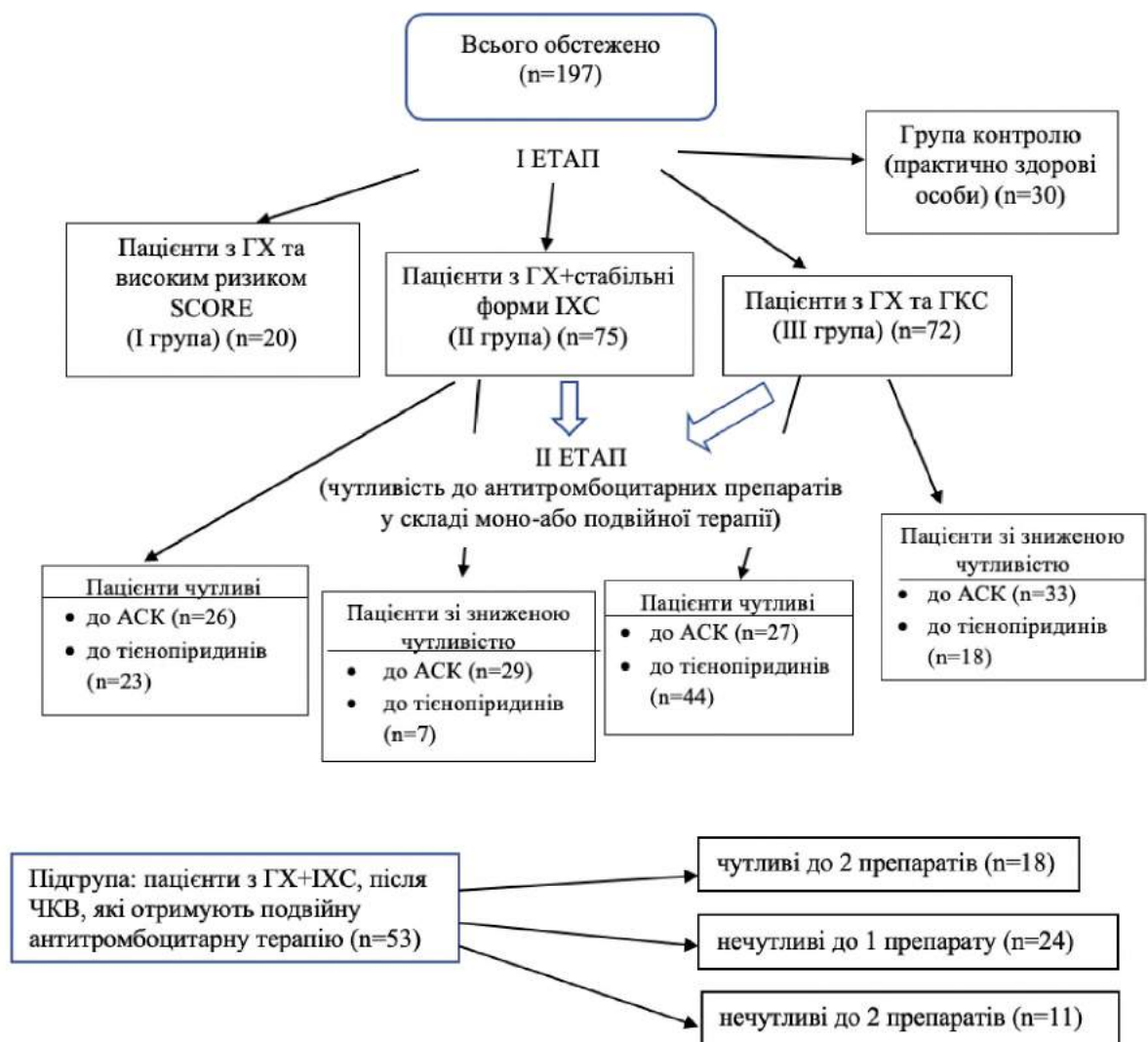


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

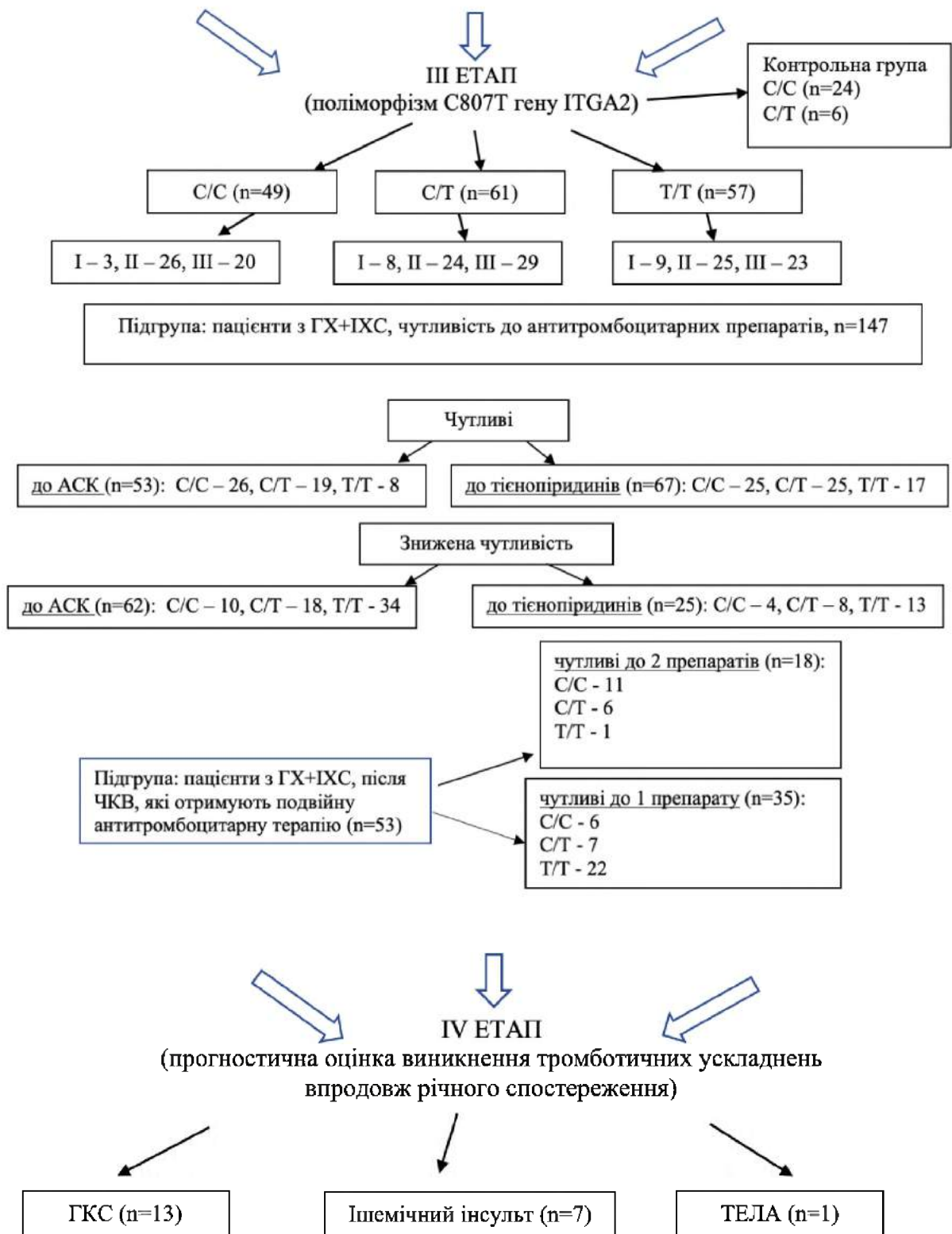


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження (продовження)

Середній вік у групах достовірно відрізнявся ($p=0,018$), найбільші показники були у групі ГХ+стабільні форми ІХС (II) $68,15\pm 0,95$, нижчими були показники у групі ГХ+ГКС (III) $67,9\pm 0,99$ та у групі ГХ з високим ризиком SCORE цей показник склав $60,1\pm 2,6$.

Аналізуючи підвищений рівень АТ пацієнтів при госпіталізації ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) найбільша кількість осіб з такими показниками спостерігалась серед I-ої групи – 85 % (17 осіб), серед пацієнтів II-ої групи таких осіб було менше – 57,3 % (43 особи) та серед III-ої групи їх було лише 27,8 % (20 осіб), такі дані пов'язані зі застосуванням антигіпертензивної та антитромбоцитарної терапії у цих групах.

Вперше діагностованою ГХ була у 20 % з I групи (ГХ з високим ризиком SCORE) – найвищий показник серед груп дослідження, тривалість захворювання до 5 років, мали найбільше особи з III групи (ГХ+ГКС) – 63,9% та більше 5 років хворіли на ГХ особи з II групи (ГХ+стабільні форми ІХС) – 52 %.

Серед осіб I-ої та II-ої груп переважав 2 ступінь ГХ – 55 % (11 осіб) та 54,7 % (41 особа) відповідно, серед III-ої групи переважали особи з 1 ступенем ГХ – 51,4 % (37 осіб) на момент поступлення.

При аналізі наявності тромботичних подій у пацієнтів усіх груп звернуло на себе увагу, що найбільша частина хворих, яка мала ІМ в анамнезі, була у групі ГХ+ГКС – 56,9 % (41 особа), також в цій групі спостерігалась найбільша кількість проведених ЧКВ, що може пояснюватися їх гострим станом та серцево-судинними подіями в минулому – 63,8 % (46 осіб). ГПМК в анамнезі також спостерігались частіше в III-ій групі – 38,9 % (28 осіб); у II-ій групі цей показник склав 13,3 % (10 осіб). ТГВ мали в анамнезі пацієнти усіх трьох груп, але найбільші показники були також у групі ГХ+ГКС – 31,9 % (23 особи). Всі різниці в даних між групами були достовірними ($p<0,05$). ТЕЛА в анамнезі була лише у одного пацієнта з групи ГХ+стабільні форми ІХС. ФП спостерігалась майже у

однакової кількості з груп II та III: 20 % (15 осіб) та 16,7 % (12 осіб) відповідно.

Серцева недостатність I ступеня превалювала у II-ій та III-ій групах: 47,3 % (34 особи) та 46,7 % (35 осіб) відповідно. Показники СН II ступеня були також на одному рівні серед пацієнтів II-ої та III-ої груп: 49,3 % та 51,4% відповідно.

Вивчаючи функціональні класи стабільної стенокардії у пацієнтів II-ої групи найбільшу кількість склали особи з II ФК – 37,3 % (28 осіб), менша кількість була з III ФК – 18,7 % (14 осіб) та лише 2 пацієнти з I ФК – 2,7 % (табл.2.2)

Таблиця 2.2 – Порівняльна характеристика хворих в залежності від досліджуваної групи

Показник		Загальна к-ть		I (n=20)		II (n=75)		III (n=72)	
1		2		3		4		5	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Стать	чоловіки	77	46,1	8	40	32	42,7	37	51,4
	жінки	90	53,9	12	60	43	57,3	35	48,6
Середній вік, M±m, роки		67,2±9,1		60,10±2,6		68,15±0,95*		67,9±0,99	
Тривалість ГХ	вперше діагностована	14	8,4	4	20*	4	5,3	6	8,3
	до 5 років	85	50,9	7	35	32	42,7	46	63,9*
	більше 5 років	68	40,7	9	45	39	52*	20	27,8
Ступінь ГХ	1	60	35,9	3	15	20	26,7	37	51,4*
	2	82	49,1	11	55	41	54,7	30	41,7
	3	25	15	6	30	14	18,7	5	6,9

Продовження таблиці 2.2

1		2		3		4		5	
ІМ в анамнезі		67	40,1	0	0	26	34,7	41	56,9*
ЧКВ		63	37,7	0	0	12	16	51	70,8*
ГПМК		38	22,7	0	0	10	13,3	28	38,9*
ТГВ		35	20,9	3	15	9	12	23	31,9*
ТЕЛА		1	0,6	0	0	1	1,3	0	0
ФП		28	16,8	1	5	15	20	12	16,7
СН, стадія	I	76	45,5	7	35	35	46,7	34	47,3
	II	74	44,3	0	0	37	49,3	37	51,4*
Стабільна стенокардія, ФК	1	2	1,2	0	0	2	2,7	0	0
	2	28	16,8	0	0	28	37,3	0	0
	3	15	9	0	0	14	18,7	0	0
Примітка. * – вірогідність розбіжностей ($p < 0,05$).									

Проведений аналіз частоти факторів ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з ГХ та супутньою ІХС встановив, що серед немодифікованих ФР, за статтю, переважали чоловіки лише у III-ій групі (51,4 %). Наступним для вивчення був вік пацієнтів, який, згідно останніх європейських рекомендацій по профілактиці ССЗ, становив у чоловіків > 50 р., у жінок > 60 р. кількість пацієнтів з підвищеним ФР була 84,4 % із 167, найбільше осіб було у II-ій групі 90,7 %. Вивчаючи детально анамнез пацієнтів щодо обтяженої спадковості ССЗ, яка спостерігалась у 49,1 % із загальної кількості пацієнтів, більшу частку становили особи II-ої групи – 37 осіб, найменшу I-ої – 13 осіб (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Частота виявлення немодифікованих факторів ризику розвитку тромботичних ускладнень

Немодифіковані ФР		Група					
		I (n=20)		II (n=75)		III (n=72)	
		n	%	n	%	n	%
Стать	ч	8	40	32	42,7	37	51,4
	ж	12	60	43	57,3	35	48,6
Вік		13	65	68	90,7	60	83,3
Обтяжена спадковість		13	65	37	49,3	32	44,4

Вивчаючи модифіковані фактори ризику, серед 167 хворих з ГХ та ІХС тютюнопаління в анамнезі мали 46,1 %, найбільше осіб спостерігалось у III-ій групі 42 із 72 (58,3 %), ожиріння, враховуючи індекс маси тіла (ІМТ), було діагностовано у 43 осіб (25,7 %), найбільша кількість була у II-ій групі, 27 з 75 хворих (36 %). ЦД в анамнезі мали 27 осіб (16,2 %), більшу кількість склали пацієнти II-ої групи – 17,3 % (13 осіб з 75). Гіперхолестеринемія спостерігалась у 65,9 % пацієнтів (110 із 167 осіб), найбільша кількість була у II-ій групі – 69,3% (52 з 75 осіб) та майже усі пацієнти I-ої групи були з гіперхолестеринемією – 95 % (19 осіб з 20), що була діагностована вперше. Причиною свого захворювання 33,5 % (56 осіб з 167) вважали психосоматичні фактори, анамнестичні показники яких були майже однакові серед II-ої та III-ої груп - 34,7% в обох групах (26 осіб та 25 осіб відповідно) (таб. 2.4).

Таблиця 2.4 – Частота виявлення модифікованих факторів ризику розвитку тромботичних ускладнень

Модифіковані ФР	Група					
	I (n=20)		II (n=75)		III (n=72)	
	n	%	n	%	n	%
Тютюнопаління	5	25	30	40	42	58,3
Ожиріння	8	40	27	36	8	11,1
ЦД	4	20	13	17,3	10	13,9
Гіперхолестеринемія	19	95	52	69,3	39	54,2
Психосоматичні ФР	5	25	26	34,7	25	34,7

Всі пацієнти отримували антигіпертензивне лікування, згідно останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2013 р.). Серед 167 пацієнтів 7,9 % (13 осіб) отримували монотерапію, інша частина хворих – 92,1 % отримувала комбіновану терапію, метаболічна терапія була застосована у 34,1 % (57 осіб). Комбінована терапія була призначена пацієнтам в залежності від ступеня ГХ, наявності ІХС або ускладнень. Серед пацієнтів з ГХ 1 ступеня найчастіше були призначені препарати групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) – 71,7 %, β-блокатори – 56,6% та блокатори кальцієвих каналів (БКК), дигідропіридинового ряду – 51,7 %, хворим з 2-м ступенем ГХ найчастіше у комбінації були призначені БКК (амлодипін) – 84,1 %, β-блокатори – 70,7 % та іАПФ – 62 %. Аналізуючи дані пацієнтів з 3-м ступенем ГХ особливої різниці між групами цих препаратів не було, в рівній мірі були застосовані в комбінації β-блокатори – 76 %, іАПФ – 72 % ті БКК (амлодипін) – 68 %.

Всі обстежені хворі з ІХС отримували лікування антитромбоцитарними препаратами: АСК, тієнопіридинами або їх поєднанням, в залежності від тяжкості та наявності супутніх захворювань. Із 147 пацієнтів 55 (37,4 %) хворих отримували лікування АСК, 32 (21,8 %) – тієнопіридинами та 60 (40,8 %) їх поєднанням. Аналізуючи отримване антитромбоцитарне лікування у групах хворих зі стабільним формами ІХС та ГКС було встановлено, що у II-ій групі 45 осіб (60 %) отримували лікування АСК, 20 осіб (26,7 %) – тієнопіридинами та 10 осіб (13,3 %) комбінацією з обох препаратів, натомість у III-ій групі хворих переважало комбіноване антитромбоцитарне лікування – 50 осіб (69,4 %) та лише 22 особи (30,6 %) монотерапію (10 осіб – АСК та 12 – тієнопіридини) (табл 2.5).

Таблиця 2.5 – Антитромбоцитарне лікування хворих досліджуваних груп на момент включення

Антитромбоцитарне лікування	II гр. (n=75)	III гр. (n=72)
АСК	45 (60%)	10 (13,9%)
Тієнопіридини	20 (26,7%)	12 (16,7%)
Комбінація	10 (13,3%)	50 (69,4%)

На основі результатів агрегаційної здатності та чутливості до антитромбоцитарної терапії всі хворі були розподілені на дві підгрупи: I група – «чутливі», особи, які відповідали на проведене лікування – 69 осіб (46,9 %) та «зі зниженою чутливістю» – особи із різним ступенем нечутливості до хоча б одного з антитромбоцитарних препаратів, за даними експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові – 78 пацієнтів (53,1%).

2.2 Методи дослідження

Усім хворим з ГХ на момент обстеження проводили антигіпертензивну терапію, пацієнти з ГХ та супутньою ІХС отримували додатково антитромбоцитарну терапію, згідно вітчизняних та Європейських рекомендацій, при необхідності було проведено корекцію лікування.

Загальноклінічне обстеження пацієнтів відповідно до мети та завдань дослідження включало збір анамнестичних параметрів захворювання та життя, проводилась оцінка загального соматичного статусу - визначення основних параметрів діяльності серцево-судинної системи (визначення пульсу, вимірювання АТ, частоти серцевих скорочень). Обов'язковими були наступні дослідження: для встановлення діагнозу ішемічної хвороби серця або гострого коронарного синдрому – електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях, доплер ехокардіографія в спокої (на ультразвуковому апараті «Aloka SSD-5000 ProSound PHD», Aloka, Японія у відділенні функціональної діагностики) за загальноприйнятою методикою, велоергометрія (ВЕМ). Тромбоцитарна ланка гемостазу вивчалась за допомогою визначення спонтанної та потенційованої агрегації тромбоцитів, оцінка функціональної активності тромбоцитів та чутливість до антитромбоцитарної терапії – за допомогою експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові, індуковану агоністом арахідонової кислоти та аденозиндифосфатом. Також був проведений молекулярно-генетичний аналіз, для визачення схильності пацієнтів до тромбоутворень.

До клінічного лабораторного дослідження було включено показники розгорнутого загального аналізу крові. Забір крові для дослідження агрегаційної здатності крові проводився з ліктьової вени, натще, одноразовим шприцом у поліетиленові центрифужні градуйовані пробірки, в якому міститься 1 мл 3,8 % розчину натрію цитрату та 9 мл крові. У перших 0,5 мл крові наявна велика кількість тканинного тромбопластину

[150-153], тому ця частина матеріалу не підлягала змішуванню. До початку центрифугування зразки крові мали відстоятись впродовж 15 хвилин.

У зразку багатую тромбоцитами плазми (БгТП) вивчали агрегацію тромбоцитів. Для приготування БгТП цільну кров центрифугували за швидкості 1000 об./хв. Впродовж 10 хвилин та з кожної пробірки відбирали 2,5 мл поверхневого шару. Для отримання плазми, бідної тромбоцитами (БдТП) центрифугували решту крові за швидкості 3000 об./хв. впродовж 20 хвилин, згідно стандартизованої методики [151]. У разі перевищення тромбоцитів в БгТП додавали БдТП (до $250-450 \times 10^9/\text{л}$). Визначали концентрацію тромбоцитів на аналізаторі агрегації/лічильнику тромбоцитів Біола. В кювети для агрегометра розливали готову до дослідження БгТП по 0,3 мл. Кювети зберігались при кімнатній температурі перед початком дослідження.

Агрегацію тромбоцитів вивчали за допомогою лазерного аналізатора агрегації АЛАТ-2 «Viola» (науково-виробнича фірма Viola, Росія), за допомогою якого реєструється активність тромбоцитів традиційним турбодиметричним методом (ТДм), який був запропонований О'Брайеном і Борном [154], а також методом флуктуацій світлопропускання (ФСПм), що заснований на оцінці середнього розміру агрегатів у реальному часі. За традиційним ТДм можливо дослідити і агрегацію, і зміни форми тромбоцитів [155]. При агрегатах менше за 50-100 тромбоцитів за даним методом неможливо проводити реєстрацію агрегаційної кривої. Слід враховувати, що зміна форми тромбоцитів може давати помилкові діагностичні результати через помилку реєстрації початкового етапу агрегації. ФСПм має більшу чутливість, це дозволяє досліджувати спонтанну агрегацію та агрегацію під впливом низьких концентрацій індукторів. Дана методика дозволила вимірювати концентрацію частинок суміші, яка перемішується. Завдяки одночасній реєстрації агрегації тромбоцитів (ТДм та ФСПм) уникали помилкових результатів швидкості та ступеня тромбоцитів.

Під час визначення за методом G. Vorna показників агрегації, після калібрування, автоматично пристрій вираховував відсотки світлопропускання, таким чином, що за 0 % був прийнятий початковий стан БгТП, за 100% – БдТП. Визначали ступінь агрегації після додавання індуктора (вимірювали у %) як максимальний приріст. Швидкість агрегації визначали як максимальний нахил кривої (вимірювали у %/хв). Для визначення параметрів агрегації розмір поодиноких тромбоцитів приймали за 1, після калібрування пристрою за кривою середнього розміру агрегатів. Після додавання індукторів, ступінь агрегації визначали як максимальне значення середнього розміру агрегатів (вимірювали у відносних одиницях, ВО). Швидкість агрегації визначалась за максимальним нахилом кривої середнього розміру (вимірювали у ВО/хв.). Ступінь агрегації визначався за показником середнього розміру агрегатів в певний проміжок часу після додавання індуктора (вимірювали у ВО).

Згідно із рекомендаціями по діагностиці розладів активності тромбоцитів [155] під час дослідження ми використовували індуктори, що додавалися до БгТП у певних концентраціях в умовах постійного перемішування магнітною мішалкою зі швидкістю 900 об./хв. при температурі 37°C: АДФ, АК, адреналін і колаген. Реєстрували ступінь та агрегації тромбоцитів, % приросту відносно рівня спонтанної агрегації після додавання індукторів.

Індуктор АДФ був застосований в концентрації 2,0 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США). Індуктор АК додавали в концентрації 1,0 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США). Індуктор адреналін - 5 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США), індуктор колаген (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) використовувався в дозі 1,25 мг/мл (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США).

Відповідно до мети дослідження всіх хворим проводили підтвердження особливостей змін функціональної активності тромбоцитів за допомогою експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові, що є сучасною методикою вивчення розсіювання лазерного світла, яка детектує рівень агрегації тромбоцитів, індуковану агоністом арахідонової кислоти та аденозиндифосфатом при додаванні цільної крові в тест-картридж – AA/ADP. Результат фіксується тромбоцитарним індексом активності (PAI). Відповідний тест-картридж підбирали, враховуючи механізм дії препарату: у хворих, що приймали АСК, чутливість оцінювали із застосуванням AA-картриджів (оскільки дія АСК реалізується через вплив на метаболізм арахідонової кислоти), у хворих, що лікувалися тієнопіридинами – за допомогою ADP-картриджів (зважаючи на вплив препарату на АДФ-рецептори тромбоцитарної мембрани). На різну ступінь резистентності до лікування при застосуванні методу вказували значення тромбоцитарного індексу вище 5.

Визначення алельного С807Т поліморфізму гена ITGA2. Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК пацієнтів, виділені з венозної крові сорбентним методом. Поліморфізм С807Т гена ITGA2 визначали за допомогою системи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі Applied Biosystems 7500, з використанням двопраймерної системи. Венозну кров у хворих з ГХ та практично здорових осіб набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 4 мл із 3-х заміщеною калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (1,2-2,0 сухого реагенту на 1 мл крові) в якості антикоагулянту («Vacumed», Італія), заморожували та зберігали при температурі -20°C .

Виділення ДНК з лейкоцитів цільної крові.

ДНК виділяли з цільної крові використовуючи набори DIAtom DNA Prep («Isogene», Росія). Цей метод базується на використанні лізуючого реагенту із гуанідинізоціонатом, який призначений для лізису клітин, солюбілізації клітинного дебрису, а також для денатурації клітинних

нуклеаз. З присутності лізуючого реагенту ДНК активно сорбується на NucleoS™-сорбенті, потім легко відмивається від білків та солей спиртовим розчином. Пізніше ДНК екстрагують із сорбента та переносять у стерильні вільні від ДНК та РНК мікропробірки. Отримана ДНК може безпосередньо використовуватися для проведення полімеразної ланцюгової реакції. Високомолекулярна ДНК з набору (40-50 тисяч пар нуклеотидів високої чистоти (OD 260/280 нм 1.6 – 2.0) виділяється із свіжого біологічного матеріалу. З 100 мкл цільної крові кількість чистої ДНК становить 3 – 5 мкг. Під час виділення ДНК були дотримані рекомендації, які наведені у комерційному наборі, маніпуляції були проведені згідно наступного протоколу.

Протокол виділення ДНК.

1. У пробірку об'ємом 1.5 мл внести 100 мкл цільної венозної крові та додати 400 мкл лізуючого розчину. Перемішати вміст пробірок обертанням 10 разів.
2. Термостатування суміші 5 хв при температурі 65°C.
3. Проводять центрифугування протягом 10 секунд при 5 000 об/хв та додавання 20 мкл суспензії сорбенту NucleoS™, попередньо перемішаної вортексом.
4. Перемішують проби протягом 10 хв.
5. Центрифугують пробірки протягом 10 секунд при 5 000 обертів/хвилину та видаляють супернатант, не торкаючись до осаду сорбенту за допомогою помпи.
6. Далі додають 200 мкл лізуючого розчину та ретельно перемішують до утворення гомогенного стану.
7. Додають один мілілітр сольового розчину та 10 разів перемішують.
8. Центрифугують пробірки протягом 10 секунд при 5 000 об/хв та видаляють супернатант, не торкаючись до осаду сорбенту із ДНК.

9. Знову додають один мілілітр сольового розчину, перемішують до гомогенного стану.

10. Проводять центрифугування пробірок протягом 10 секунд при 5 000 об/хв та видаляють супернатант.

11. Повторюють виконання положень 9 та 10.

12. Далі висушують осад при t 65°C протягом 5 хвилин.

13. Додають 50 мкл ЕкстраГену™, постійно перемішуючи.

14. Проводять суспензування вмісту пробірок за допомогою вортексу та протягом 5 хв залишають в термостаті при температурі 65°C.

15. Центрифугування пробірок протягом 1 хвилини при 10 000 об/хв.

16. Переносять супернатант до мікропробірок та переносять на зберігання до морозильної камери (-20°C).

Для визначення поліморфізму С807Т гена глікопротеїнових рецепторів Іа/Іа ІТGA2 (rs1126643) використовувався набір об'ємом 25 мкл (20 мкл+5 мкл досліджуваного зразка). Методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів визначали С807Т поліморфізм гена ІТGA2 за BstBI [22]. Задля цього ампліфікували ділянку вказаного гена за допомогою пари специфічних праймерів: прямий (sense) - 5' GCCAATAATCCAAGAGTTGTGTT-3' та зворотний (antisense) - 5'-TATTTTCTTGCATATTGAATTGCTTC-3' («Syntol», Росія).

Ампліфікацію проводили наступним чином: 50-100 нг ДНК додавали до суміші, яка складалась з 5 мкл п'ятикратного PCR-буфера, сульфату магнію (1.5 мМ), суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів (200 мкМ), по 20 рМ кожного праймеру та 0.5 ОД Таq-полімерази. Іонізованою водою доводили об'єм до 25 мкл. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили в термоциклері GeneAmp System 2700. Ампліфікація фрагменту гена ІТGA2 складалась з 35 циклів: денатурація - 94°C, гібридизація праймерів - 65°C та елонгація - 72°C.

Надалі 6 мкл продукту ампліфікації фрагменту гена інкубували при 37°C протягом 18 годин з 3 ОД рестриктази ІТGA2 (rs1126643)

(«Ферментас», Литва) в буфері G наступного складу: 10 мМ трис-HCL (pH 7.5), 10 мМ хлориду магнію, 50 мМ хлориду натрію і 0.1 мг/мл сироваткового альбуміну.

Внаслідок рестрикційного аналізу ампліфікатів (довжина фрагмента становила 137 п.н.) гена ITGA2 110 п.н. та 27 п.н. фрагменти отримували тільки у випадку присутності С алеля. Таким чином за наявності на електрофореграмі 1 смуги, що відповідала 137 п.н. свідчили про генотип ТТ, 3 смуг, що відповідали 137 п.н., 110 п.н та 27 п.н. свідчили про генотип СТ.

2.3. Методи статистичної обробки даних досліджень

Статистична обробка результатів проводилась з використанням програми SPSS-23 (субліцензійна угода №138 від 04.08.2016, ліцензіат ТОВ «Прогностичні рішення»).

При оцінці кожної групи показників оцінювався тип розподілу показника – нормальний (Гаусів) розподіл чи такий, що відрізняється від нормального. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Shapiro-Wilk, як найбільш точного та універсального методу оцінки розподілу даних. За умови нормального розподілу досліджуваної ознаки у вибірці використовували параметричні статистичні методи: для описової статистики визначали середнє значення показника, стандартне відхилення (SD), стандартну помилку (m), 95% довірчий інтервал для середнього (95 % CI). Порівняння двох незалежних груп виконували за допомогою t-критерію Стьюдента. При розподілу ознаки відмінному від нормального використовували непараметричні показники: для описової частини використовували значення медіани, 25 та 75 кuartилі. Для порівняння двох незалежних груп застосовували метода Mann-Whitney. Для аналізу відмінностей між середніми значеннями декількох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) із критерієм Фішера.

Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію хі-квадрат (χ^2) Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса).

Результати подані у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$), для даних з розподілом подібним до нормального. Для даних, розподіл яких відрізняється від нормального, дані представлені у вигляді медіана, інтерквартильний розмах – Me (Mo), 0,5L; 0,5U. Для визначення впливу поліморфізму C807T 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.

РОЗДІЛ 3

ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

3.1 Особливості змін тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця

На I-му етапі дослідження нами проводилось порівняння функціональної активності тромбоцитарного гемостазу у хворих з ГХ та супутньою ІХС. Було обстежено 197 осіб: 30 практично здорових (контроль), 20 хворих на ГХ з високим ризиком SCORE (I група), 75 хворих на ГХ з супутньою ІХС (стабільні форми) (II група) та 72 хворих на ГХ з ГКС (III група).

Було встановлено що ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів вірогідно відрізнявся між всіма групами: найвищі показники зареєстровані в групі хворих з ГХ та високим ризиком SCORE (I) ($3,68 \pm 1,06$ 95 % СІ 3,18-4,18), у пацієнтів з ГКС (III) він був дещо нижчим ($1,96 \pm 0,93$ 95 % СІ 1,74-2,18), а хворі зі стабільними формами ІХС (II) продемонстрували найнижчі цифри цього показника ($1,40 \pm 0,6$ 95 % СІ 1,03-1,77; $F=25,58$; $p<0,0001$) (табл.3.1).

Порівнюючи спонтанну агрегацію тромбоцитів потрібно врахувати, що пацієнти II та III групи, з ІХС, отримували антитромбоцитарне лікування. Монотерапія АСК в дозі 75-100 мг на добу застосовувалась у 45 осіб з групи пацієнтів зі стабільними формами ІХС (60 %) та у 10 осіб хворих з ГКС (13,9 %). Монотерапію тієнопіридинами отримували 20 хворих зі стабільними формами ІХС (26,7 %) та 12 хворих з ГКС (16,7 %). Комбіновану антитромбоцитарну терапію отримували 10 пацієнтів II-ої групи (13,3 %) та 50 пацієнтів з III-ої (69,4 %).

Таблиця 3.1 – Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця

Показник, одиниці вимірювання	Кількість пацієнтів	M	SD	m	95% довірчий інтервал		p
					нижня межа	верхня межа	
Ступінь спонтанної агрегації, %	I (n=20)	3,68*	1,06	0,23	3,18	4,18	p _{I-II} <0,0001 p _{I-III} <0,0001 p _{II-III} <0,01
	II (n=75)	1,4*	0,6	0,18	1,03	1,77	
	III (n=72)	1,96*	0,93	0,10	1,74	2,18	
	Контроль (n=30)	0,88	0,30	0,05	0,77	1,00	
Ступінь АДФ- індукованої агрегації, %	I (n=20)	40,65*	6,76	1,51	37,48	43,81	p _{I-II} <0,0001 p _{I-III} <0,05 p _{II-III} <0,01
	II (n=75)	30,32*	13,94	1,6	27,11	33,53	
	III (n=72)	35,58	5,87	0,69	34,20	36,96	
	Контроль (n=30)	34,75	5,23	0,95	32,80	36,71	
Ступінь АК- індукованої агрегації, %	I (n=20)	50,5*	5,41	1,20	47,97	53,03	p _{I-II} <0,0001 p _{I-III} <0,0001 p _{II-III} <0,0001
	II (n=75)	19,93*	10,30	1,18	17,56	22,3	
	III (n=72)	28,61	6,60	0,77	27,06	30,16	
	Контроль (n=30)	28,82	4,87	0,88	27,00	30,64	
Ступінь колаген- індукованої агрегації, %	I (n=20)	26,34*	10,0	2,23	21,65	31,02	p _{I-II} >0,05 p _{I-III} >0,05 p _{II-III} >0,05
	II (n=75)	24,09	11,2	1,31	21,48	26,71	
	III (n=72)	26,51*	9,56	1,12	24,26	28,76	
	Контроль (n=30)	20,94	4,68	0,85	19,19	22,69	
Ступінь адреналін- індукованої агрегації,%	I (n=20)	23,97*	7,63	1,7	20,4	27,54	p _{I-II} <0,01 p _{I-III} <0,05 p _{II-III} >0,05
	II (n=75)	18,82	9,88	1,14	16,55	21,1	
	III (n=72)	19,20	6,25	0,73	17,73	20,67	
	Контроль (n=30)	18,41	9,10	1,66	15,01	21,81	
Примітка. * – вірогідність розбіжностей з групою контролю (p<0,05).							

Вибір індукторів базувався як на загальноприйнятих методиках так і на особливостях лікування пацієнтів. Оскільки переважна більшість хворих зі стабільними формами ІХС та ГКС отримували в якості антитромбоцитарної терапії АСК (75 осіб), вплив якої реалізується через систему ЦОГ, як обов'язковим для визначення функціональної активності індуктора агрегації тромбоцитів нами було обрано арахідонову кислоту. Певна кількість пацієнтів (72 особи) отримувала лікування тієнопіридинами (клопідогрель, тікагрелор) основним в механізми діє яких є пригнічення АДФ-рецепторів, отже для вивчення функціональної активності тромбоцитів, в якості обов'язкового індуктора використовувався АДФ. Окрім цього, нами було досліджено колаген та адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів, враховуючи надзвичайно велике значення цих біологічно-активних речовин у реалізації тромбоцитарної відповіді та ендотеліальної функції.

Встановлено, що ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів вірогідно відрізнявся між всіма групами: найвищі показники були зареєстровані в групі хворих на ГХ та високим ризиком SCORE (I) ($3,68 \pm 1,06$; 95 % CI 3,18-4,18), у пацієнтів з ГХ та ГКС (III) він був дещо нижчим ($1,96 \pm 0,93$; 95 % CI 1,74-2,18), а хворі зі стабільним формами ІХС (II) продемонстрували найнижче значення ($1,4 \pm 0,6$; 95 % CI 1,03-1,77; $F=25,58$; $p<0,0001$). При цьому виявлено, що у пацієнтів з ГХ та стабільними формами ІХС рівень спонтанної агрегації, серед обстежених груп, 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 (1,96 %) перевищував ці показники, але найвищий ступінь спонтанної агрегації був відмічений нами у групі хворих на ГХ з високим ризиком за SCORE (3,68 %). Рівень спонтанної агрегації у цій групі на 62 % був вищий за показники групи хворих зі стабільними формами ІХС та у 4,2 рази перевищував контрольні значення.

Звертає на себе увагу, що при аналізі спонтанної агрегації тромбоцитів найнижчий рівень спостерігався в групі хворих зі стабільними формами

ІХС, це може бути пов'язано з довготривалим лікуванням антитромбоцитарними препаратами. Пацієнти з групи хворих на ГХ з високим ризиком SCORE не приймали антитромбоцитарне лікування, лише симптоматичне. Слід зазначити, що за даними окремих авторів саме рівень спонтанної агрегації визначає дійсно функціональну активність в кров'яному руслі, можливо саме тому ці хворі відносяться до групи високого ризику ССЗ, оскільки активація тромбоцитів обумовлює активність початкових ланок тромбоутворення та вірогідність утворення тромбів, зокрема в коронарному руслі.

Оскільки певна частина хворих отримувала для лікування клопідогрель або тікагрелор, як препарат вибору антитромбоцитарної терапії, ми звертали увагу на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, тому що ці препарати є блокаторами АДФ-рецепторів тромбоцитів. 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 ($F=7,28$; $p=0,0001$). Пацієнти двох груп: ГХ з високим ризиком SCORE та ГХ+стабільні форми ІХС ($30,32 \pm 13,94$; 95 % СІ 27,11-33,53) мали достовірну різницю в порівнянні з групою контролю ($p<0,05$). Група ГХ+ГКС ($35,58 \pm 5,87$; 95 % СІ 34,2-36,96) відрізнялась від групи хворих з ГХ на 12,5 % ($p<0,05$). Найнижчий рівень АДФ-агрегації був у групі ГХ+стабільні форми ІХС та вірогідно пов'язаний з прийомом антитромбоцитарної терапії, яка пригнічує агрегативні властивості тромбоцитів.

При аналізі ступеня АК-індукованої агрегації також була відмічена достовірна різниця між досліджуваними групами ($F=79,22$; $p=0,0001$): у групі хворих з ГХ та високим ризиком SCORE було зареєстровано найвище значення ($50,50 \pm 5,41$; 95 % СІ 47,97-53,03), яке в 2,5 рази перевищувало показник групи ГХ+стабільні форми ІХС ($19,93 \pm 10,30$; 95 % СІ 17,56-22,3). Такі дані можуть бути пов'язані з проведеною патогенетичною терапією у

хворих I-ої групи та наявним високим ризиком серцево-судинних подій. Результати групи ГХ+ГКС ($28,61 \pm 6,60$; 95 % СІ 27,06-30,16) у 1,4 рази перевищували показники групи ГХ+стабільні форми ІХС, це може свідчити про недостатню відповідь пацієнтів на проведену терапію. Достовірна різниця з групою контролю спостерігалась лише в двох групах: ГХ з високим ризиком SCORE та ГХ+стабільні форми ІХС ($p < 0,001$) (рис.3.1).

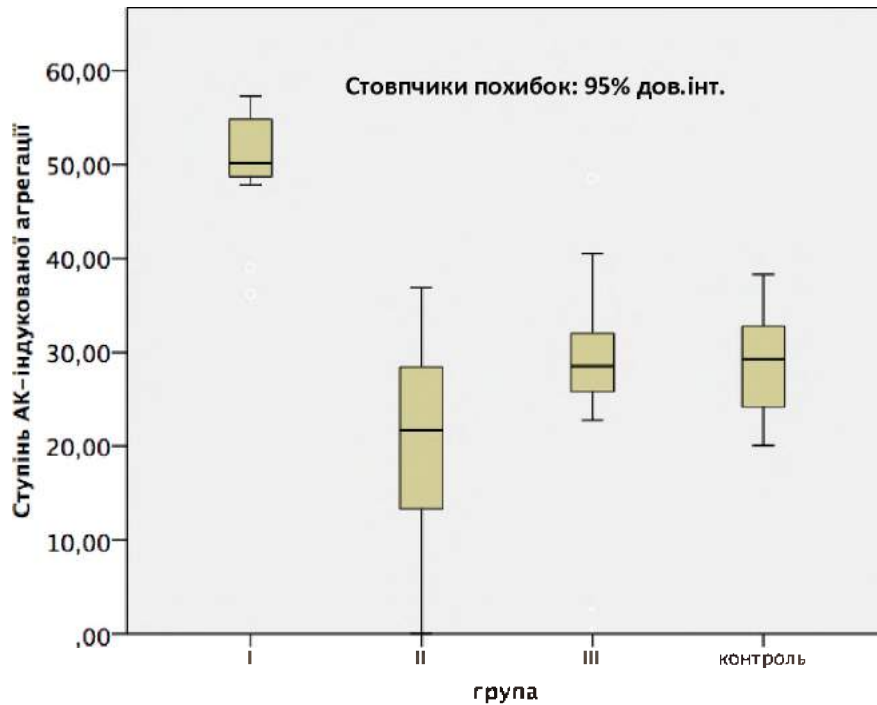


Рисунок 3.1 – Ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів у досліджуваних групах

У таблиці 3.1 представлені результати колаген-індукованої агрегації, пацієнти усіх груп мали підвищений ступінь цього показника в порівнянні зі здоровими особами, але достовірно не відрізнялись між собою. Агрегація тромбоцитів мала приблизно однакові значення в групах ГХ з високим ризиком SCORE ($26,34 \pm 10,00$; 95 % СІ 21,65-31,02) та ГХ+ГКС ($26,51 \pm 9,56$ 95 % СІ 24,26-28,76) і достовірно зростала відносно групи контролю у обох групах ($p < 0,05$).

В цей же час ступінь адреналін-індукованої агрегації достовірно відрізнявся, від групи контролю та між групами в цілому, лише в осіб з ГХ та високим ризиком SCORE ($23,97 \pm 7,63$, 95 % CI 20,4-27,54; $p < 0,05$).

Наступним етапом було вивчити функціональну активність тромбоцитів в залежності від гендерних особливостей. Було досліджено 167 хворих з ГХ та супутньою ІХС, серед яких 77 осіб чоловічої статі та 90 осіб жіночої (табл.3.2).

Таблиця 3.2 – Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серцю в залежності від статі, Me (25%;75%)

Показник, одиниці вимірювання	Група		p
	чоловіки (n=77)	жінки (n=90)	
Ступінь спонтанної агрегації, %	1,83 (0,51; 2,63)	1,99 (0,96; 2,82)	p=0,48
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	33,68 (30,4; 37,9)	33,95 (30,22; 39,79)	p=0,87
Ступінь АК індукованої агрегації, %	28,39 (22,86; 33,18)	26,43 (20,2; 31,55)	p=0,32
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	26,13 (21,57; 29,08)	24,79 (19,75; 30,4)	p=0,41
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	20,43 (15,2; 23,7)	18,89 (14,85; 22,16)	p=0,236

Порівнюючи дані спонтанної та індукованої агрегації достовірної різниці між групами не було. Рівень спонтанної агрегації на 8 % був більшим у осіб жіночої статі (1,99 (0,96; 2,82)), ступінь АДФ-агрегації був на одному рівні показників, наступні результати були вищими у осіб чоловічої статі: ступінь АК-індукованої агрегації був вищим на 10 % (28,39 (22,86;

33,18), колаген-індуковна агрегація - на 5 % (26,13 (21,57; 29,08) та ступінь адреналін-індукованої агрегації - на 8 % (20,43 (15,2; 23,7).

3.2 Характеристика тромбоцитарної ланки гемостазу в залежності від чутливості до антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі ішемічної хвороби серця

На II етапі було обстежено 147 пацієнтів, з них 69 (46,9 %) чоловіків та 78 (53,1 %) жінок. Дослідження чутливості до антитромбоцитарної терапії проводилось у двох групах пацієнтів з ГХ: зі стабільними формами ІХС (II група – 75 осіб) та ГКС (III група – 72 особи). Монотерапію АСК отримували 55 пацієнтів (45 осіб II гр. та 10 осіб з III гр.), тієнопіридинами 32 особи (20 – II гр., 12 – III гр.) та комбінацію з обох препаратів приймали 60 пацієнтів (10 осіб II гр. та 50 осіб III гр.).

Загальна кількість хворих, які проходили терапію АСК, яка була також складовою частиною комбінованої терапії, становила 115 осіб (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Результати визначення чутливості до антитромбоцитарного лікування за допомогою експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові

Підгрупи хворих	Результат			
	1-5		>5	
	n	%	n	%
Хворі, що отримували АСК (в тому числі у комбінованій терапії) (n=115)	53	46,1	62	53,9
Хворі, що отримували тієнопіридини (в тому числі у комбінованій терапії) (n=92)	67	72,8	25	27,2

Більшість з них виявилась зі зниженою чутливістю до цієї діючої речовини - 59,1 % (PAI>5). Серед пацієнтів, які приймали препарати тієнопіридинового ряду, у складі комбінованої терапії - 72,8 % виявились чутливими до проведеного лікування (PAI 1-5).

При аналізі відповіді на антитромбоцитарну терапію звертає на себе увагу, що в обох досліджуваних групах : ГХ+стабільні форми ІХС (II гр.) та ГХ+ГКС (III гр.) 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 %) були з різним ступенем зниженої чутливості (рис.3.2).

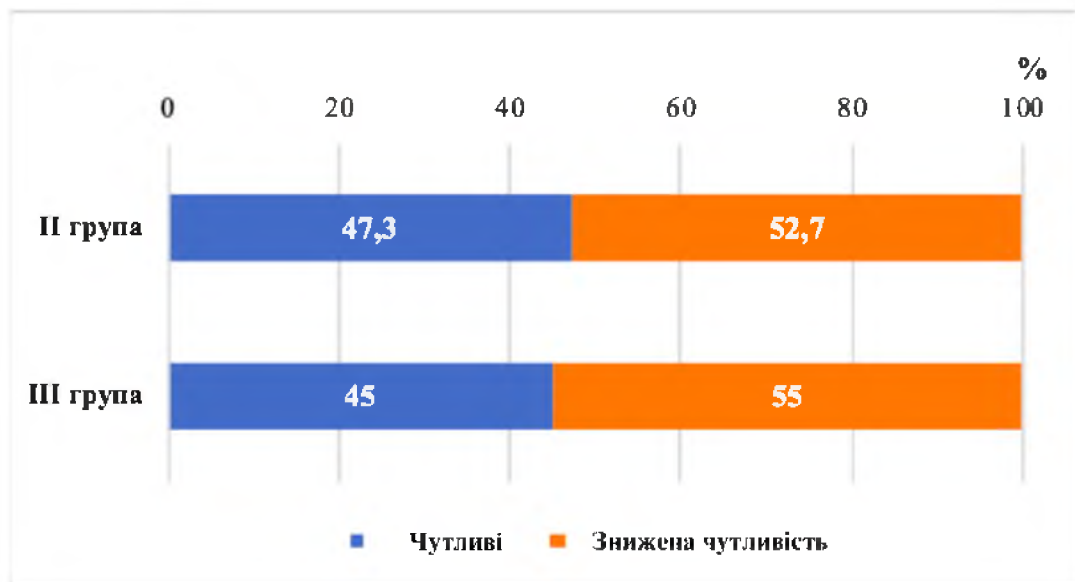


Рисунок 3.2 – Співвідношення чутливих та зі зниженою чутливістю пацієнтів з ГХ на тлі ІХС до терапії АСК

У пацієнтів, які приймали тієнопіридини, як у комбінації, так і у монотерапії, серед обох груп ступінь зниження тромбоцитарної активності свідчив про ефективність лікування («чутливі»): серед пацієнтів зі стабільними формами ІХС (II гр.) з 30 хворих значення тромбоцитарного індексу нижче 5 було зареєстровано у 23 осіб (76,6 %), майже такі ж

результати визначались і в пацієнтів з ГХ+ГКС (III гр.) – 44 особи (71 %) (рис.3.3).



Рисунок 3.3 – Співвідношення чутливих та зі зниженою чутливістю пацієнтів з ГХ на тлі ІХС до терапії тієнопіридинами

Враховуючи, що за результатами експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові частина пацієнтів мала різну ступінь нечутливості до АСК та тієнопіридинів було вирішено провести порівняльний аналіз серед, так званих, чутливих та зі зниженою чутливістю до антитромбоцитарної терапії пацієнтів за результатами лазерної агрегометрії. Так, при аналізі відповіді на антитромбоцитарну терапію АСК виявилось, що серед чутливих пацієнтів ступінь як АК, так і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів був достовірно нижчим ніж у протилежної групи, як у хворих із ГХ+стабільні форми ІХС так і у хворих із ГХ+ГКС.

Аналізуючи ступінь спонтанної агрегації нами було показано, що у групі чутливих II групи ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів перевищував контрольні значення на 53 % ($1,35 \pm 0,47$; 95 % СІ 0,75–1,95) проте, статистично значимо від контролю не відрізнявся ($0,88 \pm 0,30$; 95 % СІ 0,77–1,0) (табл.3.4).

Таблиця 3.4 – Функціональна активність тромбоцитів у хворих зі стабільними формами ІХС та ГКС у відповідь на антитромбоцитарну терапію АСК

Показник, одиниці вимірювання	Група	Підгрупа	M	SD	m	95% довірчий інтервал		p
						нижня межа	верхня межа	
Ступінь спонтанної агрегації, %	Контроль (n=30)		0,88	0,30	0,05	0,77	1,00	p=0,14
	II n=55	чутливі (n=26)	1,35	0,47	0,29	0,75	1,95	
		зниж. чутливість (n=29)	2,03*	1,86	0,34	1,32	2,74	
	III n=60	чутливі (n=27)	1,89*	1,02	0,19	1,49	2,29	p=0,44
		зниж. чутливість (n=33)	2,09*	0,93	0,16	1,76	2,41	
	Ступінь АК-індукованої агрегації, %	Контроль (n=30)		28,82	4,87	0,88	27,00	30,64
II n=55		чутливі (n=26)	15,10*	9,37	1,83	11,32	18,89	
		зниж. чутливість (n=29)	28,12	4,19	0,77	26,53	29,72	
III n=60		чутливі (n=27)	18,67*	10,07	1,93	14,68	22,65	p=0,0001
		зниж. чутливість (n=33)	32,35*	4,65	0,81	30,7	34,0	
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %		Контроль (n=30)		20,94	4,68	0,85	19,19	22,69
	II n=55	чутливі (n=26)	20,73	12,21	2,39	15,8	25,66	
		зниж. чутливість (n=29)	28,12*	10,33	1,95	24,11	32,12	
	III n=60	чутливі (n=27)	24,54	7,39	1,42	21,62	27,47	p=0,03
		зниж. чутливість (n=33)	29,80*	10,79	1,87	25,99	33,64	
	Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	Контроль (n=30)		18,41	9,10	1,66	15,01	21,81
II n=55		чутливі (n=26)	16,08	8,9	1,74	12,49	19,68	
		зниж. чутливість (n=29)	21,02	9,28	1,72	17,49	24,56	
III n=60		чутливі (n=27)	18,07	5,93	1,14	15,72	20,41	p=0,07
		зниж. чутливість (n=33)	21,09	6,89	1,2	18,65	23,54	
Примітка. * - вірогідність розбіжностей з групою контролю (p<0,05).								

Однак, при аналізі спонтанної агрегації серед хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця (II гр.) зі зниженою чутливістю було показано, що цей ступінь в 2,3 рази перевищував дані контрольної групи ($2,03 \pm 1,86$; 95 % CI 1,32-2,74), внаслідок чого було зроблено висновок, що аналіз агрегації тромбоцитів повинен проводитись окремо у групах пацієнтів відповідно до ступеню чутливості. Слід зазначити, що незважаючи на різницю абсолютних значень, нами не було знайдено статистично значущих відмінностей у ступені спонтанної агрегації тромбоцитів між чутливими та зі зниженою чутливістю пацієнтами. Аналіз спонтанної агрегації у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гострим коронарним синдромом (III гр.) також показав переважання рівня спонтанної агрегації серед пацієнтів зі зниженою чутливістю ($2,09 \pm 0,93$; 95 % CI 1,76-2,41). В даному випадку, у обох підгрупах ступінь спонтанної агрегації достовірно перевищував значення контрольної групи, без значної різниці між собою (дані у групі хворих зі зниженою чутливістю були в 1,5 рази вищими).

Більш суттєві відмінності були знайдені при аналізі індукованої агрегації тромбоцитів арахідоною кислотою. Так, ступінь АК-індукованої агрегації у пацієнтів зі стабільними формами ІХС, які вважались чутливими, 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 незважаючи на терапію ацетилсаліциловою кислотою ($28,12 \pm 4,19$; 95 % CI 26,53-29,72).

Слід зазначити, що між групою чутливих та зі зниженою чутливістю пацієнтів було встановлено різницю – 86 %, яка достовірно відрізнялась ($F=45,78$; $p<0,0001$). Майже аналогічні значення були знайдені у хворих з гіпертонічною хворобою та гострим коронарним синдромом (рис.3.4).

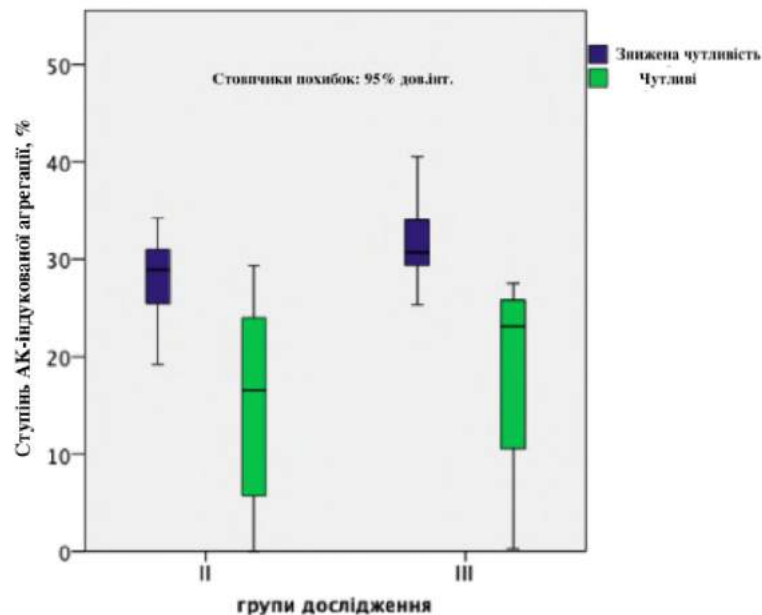


Рисунок 3.4 – Ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів серед груп хворих в залежності від чутливості до антитромбоцитарної терапії

Таким чином, нами було показано, що серед хворих, які отримували терапію АСК, для встановлення дійсних показників АК-індукованої агрегації тромбоцитів необхідно проводити диференційований аналіз відповідно до АСК-чутливості, за результатами експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові.

Слід зазначити, що колаген-індукована агрегація тромбоцитів також мала суттєві відмінності серед чутливих та зі зниженою чутливістю пацієнтів. 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 особами ($28,12 \pm 10,33$; 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 %, $24,54 \pm 7,39$; 95% CI 21,62-27,47 та $29,8 \pm 10,79$; 95 % CI 25,99-33,64 відповідно; $F=4,65$; $p=0,03$). Таким чином, і колаген-індукована агрегація тромбоцитів також мала відповідь на реакцію з АСК. В окремих раніше проведених дослідженнях, АСК впливає на тільки на АК-індуковану

агрегацію тромбоцитів, а також має певний вплив на колаген-індуковану агрегацію, що і було підтверджено нашими дослідженнями.

При аналізі адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів нами також були відмічені певні відмінності, які у хворих із ГХ та стабільними формами ІХС наближалась до достовірної різниці ($F=4,03$; $p=0,05$). У пацієнтів з ГХ та ГКС подібної залежності знайдено не було.

При аналізі функціональної активності тромбоцитів, після проведеного лікування, в кожній групі необхідно враховувати ступінь відповіді на антитромбоцитарну терапію та зробити висновок на підставі отриманих результатів.

Під час лікування ІХС 61,2 % пацієнтів отримували у складі антитромбоцитарної терапії тієнопіридини (клопідогрель, тікагрелор), як у вигляді монотерапії, так і у комбінації з АСК. Враховуючи знайдені нами особливості в агрегаційних властивостях тромбоцитів щодо АСК, було вирішено провести аналогічне дослідження щодо лікування тієнопіридинами (табл.3.5).

Таблиця 3.5 – Функціональна активність тромбоцитів у хворих з ГХ, стабільними формами ІХС та ГКС у відповідь на антитромбоцитарну терапію тієнопіридинами

Показник, одиниці вимірювання	Група	Підгрупа	M	SD	m	95% довірчий інтервал		p
						нижня межа	верхня межа	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ступінь спонтанної агрегації, %	Контроль (n=30)		0,88	0,30	0,05	0,77	1,00	p=0,03
	II n=30	чутливі (n=23)	0,59	0,33	0,19	0,18	0,99	
		зниж. чутливість (n=7)	1,69	0,74	0,66	0,07	3,3	
	III n=62	чутливі (n=44)	1,79*	0,80	0,12	1,54	2,03	p=0,09
		зниж. чутливість (n=18)	2,22*	1,15	0,27	1,65	2,8	

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ступінь АДФ-індукованої агрегації, %	Контроль (n=30)		34,75	5,23	0,95	32,80	36,71	p=0,0001
	II n=30	чутливі (n=23)	27,24*	7,84	1,63	23,85	30,63	
		зниж. чутливість (n=7)	40,43	4,83	1,82	35,95	44,9	
	III n=62	чутливі (n=44)	28,59*	10,62	1,60	25,36	31,8	p=0,0001
		зниж. чутливість (n=18)	40,38*	6,14	1,44	37,32	43,43	
	Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	Контроль (n=30)		20,94	4,68	0,85	19,19	22,69
II n=30		чутливі (n=23)	23,99	8,01	1,67	20,5	27,45	
		зниж. чутливість (n=7)	25,56	11,14	4,21	15,25	35,87	
III n=62		чутливі (n=44)	26,66*	10,16	1,53	23,57	29,75	p=0,9
		зниж. чутливість (n=18)	26,51	10,56	2,48	21,26	31,76	
Ступінь адреналін-індукованої агрегації,%		Контроль (n=30)		18,41	9,10	1,66	15,01	21,81
	II n=30	чутливі (n=23)	17,00	8,65	1,80	13,26	20,74	
		зниж. чутливість (n=7)	29,02	12,19	4,60	17,74	40,3	
	III n=62	чутливі (n=44)	19,37	6,36	0,95	17,43	21,3	p=0,5
		зниж. чутливість (n=18)	18,26	5,17	1,21	15,69	20,83	
	Примітка. * - вірогідність розбіжностей з групою контролю (p<0,05).							

Нами було показано, що серед цієї когорти пацієнтів спостерігаються суттєві відмінності вже у ступені спонтанної агрегації тромбоцитів. На відміну від даних на фоні прийому АСК у пацієнтів зі зниженою чутливістю, ГХ та стабільними формами ІХС спонтанна агрегація була на 92% вищою за контрольні значення та у 2,8 рази більшою за отримані дані чутливих, що набувало статистичної різниці ($1,69 \pm 0,74$; 95 % СІ 0,07-3,3 та $0,59 \pm 0,33$; 95 % СІ 0,18-0,99; $F=4,82$; $p=0,03$). У пацієнтів з ГХ та ГКС така

тенденція залишалась, при чому отримані результати ступеня спонтанної агрегації достовірно відрізнялись від групи контролю серед обох підгруп, проте, між собою у групах достовірної різниці не було.

Враховуючи, що механізм дії тієнопіридинових антитромбоцитарних препаратів пов'язаний із блокуванням АДФ-рецепторів найбільш суттєві результати доцільно було б очікувати при аналізі ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (рис.3.5).

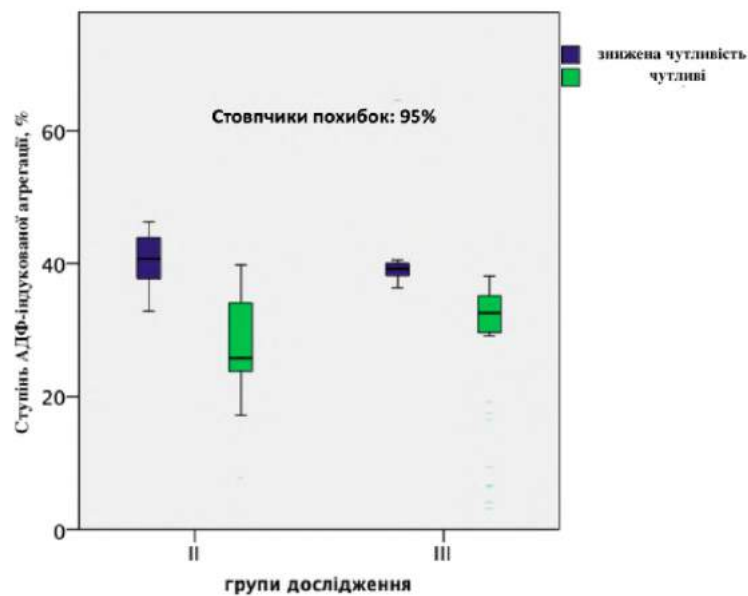


Рисунок 3.5 – Ступінь АДФ-індукованої агрегації серед груп хворих в залежності від чутливості до антитромбоцитарної терапії

Дійсно, серед хворих із ГХ та 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 % СІ 23,85-30,63 та $34,75 \pm 5,23$; 95 % СІ 32,8-36,71, відповідно) на відміну від осіб 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 рази. Різниця між підгрупами набувала достовірних результатів ($F=17,5$; $p=0,0001$).

Подібні зміни спостерігались також і серед чутливих пацієнтів з ГХ та ГКС: АДФ-індукована агрегація тромбоцитів була на 18 % нижчою за контроль ($28,59 \pm 10,62$; 95 % СІ 25,36-31,8); серед пацієнтів зі зниженою чутливістю – на 16 % перевищувала контрольні значення ($40,38 \pm 6,14$; 95 % СІ 37,32-43,43). При цьому різниця між групами становила 41 % і була статистично достовірною ($F=19,38$; $p=0,0001$).

Серед результатів колаген-індукованої агрегації тромбоцитів подібної тенденції знайдено не було. Значення колаген-індукованої агрегації практично не відрізнялись серед підгруп чутливості пацієнтів з ГХ, стабільними формами ІХС та ГКС.

Ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих зі стабільними формами ІХС серед пацієнтів зі зниженою чутливістю був у 1,7 рази більшим ніж серед групи чутливих, що набувало статистичної достовірності ($17,00 \pm 8,65$; 95% СІ 13,26-20,74 та $29,02 \pm 12,19$; 95 % СІ 17,74-40,3; $F=8,54$; $p=0,007$). У хворих із ГХ та ГКС такої закономірності знайдено не було.

Таким чином і серед пацієнтів, які отримували терапію тієнопіридинами нами спостерігались певні відмінності серед чутливих та зі зниженою чутливістю до лікування осіб, при цьому найбільш виражені зміни спостерігались з боку спонтанної, АДФ-індукованої та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (останнє серед пацієнтів із стабільними формами ІХС).

Отже, у нашому дослідженні було показано, що при аналізі агрегаційної здатності тромбоцитів на фоні антитромбоцитарної терапії завжди слід зважати на ступінь відповіді пацієнтів на певну групу антитромбоцитарних препаратів та проводити аналіз, беручи до уваги дані експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові. Враховуючи гетерогенність показників у групах пацієнтів це дослідження дає можливість більш точно визначити ступінь чутливості до антитромбоцитарної терапії.

3.3 Резистентність до антитромбоцитарних препаратів у хворих на ішемічну хворобу серця після проведеного черезшкірного коронарного втручання на підставі аналізу змін тромбоцитарного гемостазу

Нами було досліджено 53 особи, в анамнезі яких було ЧКВ (коронаровентрикулографія, 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 III групи (ГХ+ГКС) – 46 (86,8 %), серед пацієнтів зі стабільними формами ІХС (II гр.) 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 %) мали різний ступінь зниженої відповіді 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% не мали адекватної відповіді на препарат (рис.3.6).

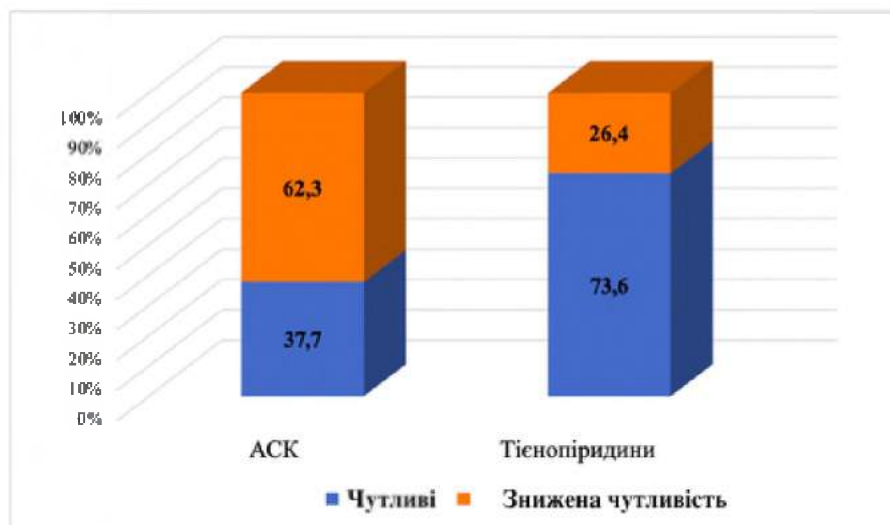


Рисунок 3.6 – Чутливість до антитромбоцитарних препаратів у групі хворих після проведеного ЧКВ, з урахуванням виду антитромбоцитарної терапії

Знижена чутливість до 2 антитромбоцитарних препаратів або до одного з препаратів могла суттєвим чином вплинути на узагальнені показники агрегаційної здатності тромбоцитів, тому нами було проведено диференційований аналіз функціональної активності тромбоцитів та відповіді на індуктори агрегації серед так званих чутливих та зі зниженою чутливістю пацієнтів. Окрім цього, серед останніх нами було виділено пацієнтів, які мали знижену відповідь на 2 препарати та які були чутливі лише до 1 з препаратів (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Дані частотного розподілу параметрів функціональної активності тромбоцитів у хворих на ГХ та ІХС після ЧКВ залежно від чутливості до антитромбоцитарного лікування (%)

Показник	Розподіл хворих в залежності від чутливості до лікування								
	чутливі до 2 препаратів (n=18)			чутливі до 1 препарату (n=24)			знижена чутливість до 2 препаратів (n=11)		
	< N	N	> N	< N	N	> N	< N	N	> N
Ступінь спонтанної агрегації	16,6	5,6	77,8	8,3	12,5	79,2	-	18,2	81,8
Ступінь АДФ-індукованої агрегації	38,8	55,6	5,6	4,2	41,6	54,2	-	9,1	90,9
Ступінь АК-індукованої агрегації	83,3	11,1	5,6	16,6	45,9	37,5	-	45,5	54,5
Ступінь колаген-індукованої агрегації	16,7	38,9	44,4	16,7	20,8	62,5	-	18,2	81,8
Ступінь адреналін-індукованої агрегації	33,3	55,6	11,1	16,7	37,5	45,8	9,1	54,5	36,4

При аналізі ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів слід зазначити, що у всіх пацієнтів, які приймали антитромбоцитарне лікування, в тому числі, які мали знижену чутливість до одного або двох препаратів він був достовірно вищим за контрольні значення (чутливі до 2 препаратів – $1,52 \pm 0,86$, 95 % СІ 1,09-1,95; $p < 0,05$, чутливі до 1 препарату – $2,10 \pm 1,18$, 95% СІ 1,6-2,6; $p < 0,01$, знижена чутливість до 2 препаратів – $2,16 \pm 1,37$, 95 %

СІ 1,24-3,09; $p < 0,01$ до контролю $0,88 \pm 0,30$, 95%СІ 0,77-1,00, відповідно) (табл.3.7).

Таблиця 3.7 – Функціональна активність тромбоцитів у хворих з ГХ та ІХС після ЧКВ залежно від чутливості до антитромбоцитарних препаратів

Показник, од.вимірюв.	Підгрупи	M	SD	m	95% ДІ		p
					Н.М.	В.М.	
Ступінь спонтанної агрегації, %	Контроль (n=30)	0,88	0,30	0,05	0,77	1,00	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,14$ $p_{2-3}=0,88$
	чутливі до 2 препаратів (n=18) (1)	1,52*	0,86	0,2	1,09	1,95	
	чутливі до 1 препарату (n=24) (2)	2,1*	1,18	0,24	1,6	2,6	
	зниж.чутлив. до 2 препаратів (n=11) (3)	2,16*	1,37	0,41	1,24	3,09	
Ступінь АДФ-індукованої агрегації, %	Контроль (n=30)	34,75	5,23	0,95	32,80	36,71	$p_{1-2}=0,66$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,012$
	чутливі до 2 препаратів (n=18) (1)	28,83	10,49	2,47	23,61	34,05	
	чутливі до 1 препарату (n=24) (2)	30,14	10,94	2,23	25,51	34,76	
	зниж.чутлив. до 2 препаратів (n=11) (3)	39,34*	2,62	0,79	37,58	41,11	
Ступінь АК-індукованої агрегації, %	Контроль (n=30)	28,82	4,87	0,88	27,00	30,64	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,6$
	чутливі до 2 препаратів (n=18) (1)	19,17*	11,31	2,66	13,54	24,79	
	чутливі до 1 препарату (n=24) (2)	30,61	6,95	1,41	27,67	33,55	
	зниж.чутлив. до 2 препаратів (n=11) (3)	32,03	3,79	1,14	29,47	34,58	
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	Контроль (n=30)	20,94	4,68	0,85	19,19	22,69	$p_{1-2}=0,15$ $p_{1-3}=0,07$ $p_{2-3}=0,49$
	чутливі до 2 препаратів (n=18) (1)	24,23	9,2	2,17	19,65	28,81	
	чутливі до 1 препарату (n=24) (2)	28,64*	10,61	2,16	24,16	33,12	
	зниж.чутлив. до 2 препаратів (n=11) (3)	31,13*	8,93	2,69	25,13	37,14	
Ступінь адреналін-індукованої агрегації,%	Контроль (n=30)	18,41	9,10	1,66	15,01	21,81	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,9$
	чутливі до 2 препаратів (n=18) (1)	16,09	5,56	1,31	13,32	18,86	
	чутливі до 1 препарату (n=24) (2)	21,96	6,8	1,38	19,09	24,84	
	зниж.чутлив. до 2 препаратів (n=11) (3)	22,25	7,37	2,22	17,29	27,21	
Примітка. * - вірогідність розбіжностей з групою контролю ($p < 0,05$).							

Отже, в жодному з випадків не вдалось досягти адекватної, контрольованої спонтанної агрегації тромбоцитів, навіть у чутливих пацієнтів. Проте, достовірної різниці між групами, щодо чутливості, знайдено не було ($F=1,69$; $p=0,19$), але спостерігалась відчутна тенденція до збільшення рівня спонтанної агрегації у пацієнтів зі зниженою чутливістю до обох препаратів, у яких ступінь спонтанної агрегації перевищувала контрольні значення у 2,5 рази і значення пацієнтів, чутливих до лікування у 1,4 рази. Найбільш суттєві відмінності були знайдені нами при аналізі ступеня АДФ та АК-індукованої агрегації тромбоцитів, що було очікуваним, враховуючи механізм дії антитромбоцитарних препаратів, якими лікувались пацієнти, зокрема АСК, потенційний вплив якої є визначальним на АК-індуковану агрегацію тромбоцитів та тієнопіридинами, які переважно впливають на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів (рис.3.7).

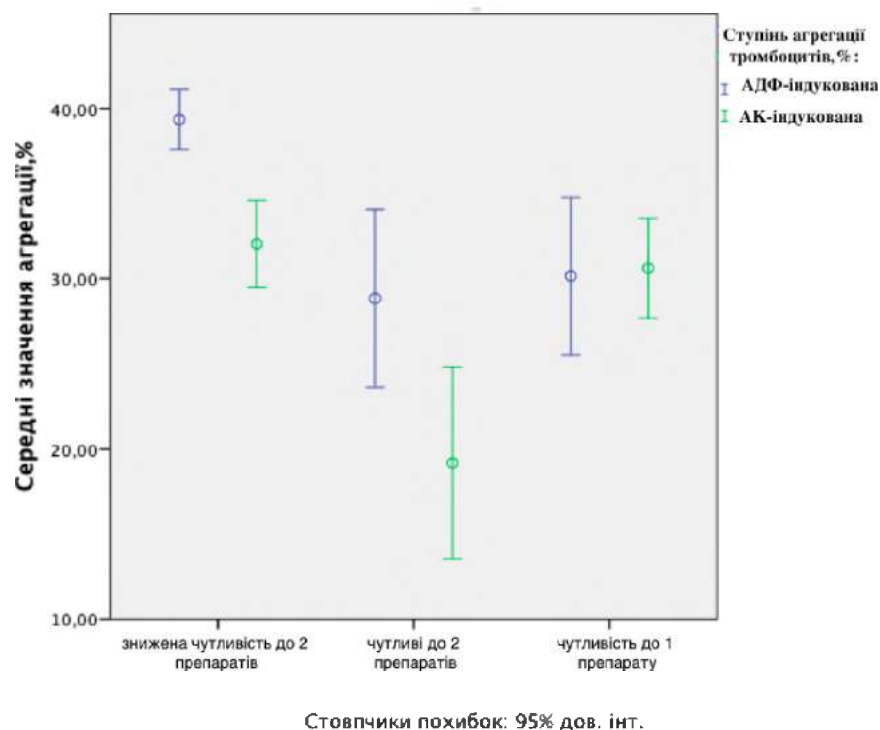


Рисунок 3.7 – Ступінь АДФ та АК-індукованої агрегації серед груп хворих в залежності від чутливості до антитромбоцитарної терапії

Аналіз ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів показав, що суттєві відмінності від контролю були знайдені лише у пацієнтів зі зниженою чутливістю до 2 антитромбоцитарних препаратів, їх АДФ-агрегація виявилась на 13 % більшою за контрольні значення ($39,34 \pm 2,62$, 95% СІ 37,58-41,11 до $34,75 \pm 5,23$; 95 % СІ 32,8-36,71, відповідно; $p < 0,05$). Пацієнти, чутливі до лікування або чутливі до 1 з препаратів не показали статистично достовірної різниці від контрольної групи. Однак, при порівнянні даних серед чутливих та зі зниженою чутливістю пацієнтів було показано, що різниця між особами, чутливими до обох препаратів та зі зниженою чутливістю до обох препаратів 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 достовірною ($30,14 \pm 10,94$ 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 хворих, чутливих до обох препаратів, у них ступінь АК-індукованої агрегації була на 66 % нижча 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; $p < 0,01$). Натомість, серед пацієнтів, зі зниженою чутливістю до лікування або чутливих до 1 з препаратів значення не відрізнялись від групи контролю. Проводячи міжгрупові порівняння слід зазначити, що статистично значущою була різниця в ступені АК-індукованої агрегації тромбоцитів між пацієнтами чутливими до обох препаратів та зі зниженою чутливістю до лікування 2 препаратами, і 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 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; $p = 0,0001$).

Ступінь колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів, зі зниженою чутливістю до 1 або 2 препаратів виявився вищим за контрольні значення (чутливі до 1 препарату - $28,64 \pm 10,61$; 95 % СІ 24,16-33,12,

знижена чутливість до 2 препаратів - $31,13 \pm 8,93$; 95% СІ 25,13-37,14 та $20,94 \pm 4,68$, 95 % СІ 19,19-22,69, відповідно; $p < 0,05$), що свідчило про те, що у цій категорії пацієнтів не вдалося досягти адекватного контролю колаген-індукованої агрегації тромбоцитів за допомогою антитромбоцитарного лікування.

Аналіз адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів показав, що навіть у пацієнтів, чутливих до обох препаратів не було статистично значимої різниці в порівнянні із контрольною групою ($16,09 \pm 5,56$, 95 % СІ 13,32-18,86 та $18,41 \pm 9,10$, 95 % СІ 15,01-21,81, відповідно). Проте, як у випадку колаген-індукованої агрегації, так і у випадку адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів найнижчі показники були у пацієнтів, чутливих до обох препаратів. В інших випадках статистичної різниці не було.

Таким чином, узагальнюючі отримані нами дані, щодо функціональної активності тромбоцитів залежно від чутливості пацієнтів до антитромбоцитарного лікування слід зазначити, що найнижчий ступінь агрегаційної здатності тромбоцитів був відзначений нами у пацієнтів, чутливих до обох антитромбоцитарних препаратів, що є очікуваним результатом. При зменшенні чутливості до антитромбоцитарного лікування, до 1 або 2 препаратів функціональна активність тромбоцитів зростала, що особливо позначалось на АДФ та АК-індукованій агрегації та практично не мала впливу на колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів. Отже, не зважаючи на подвійне антитромбоцитарне лікування, частина пацієнтів залишається мало чутливою або не чутливою до цього виду патогенетичної терапії, що слід враховувати під час вибору тактики ведення категорії пацієнтів з ГХ на тлі різних форм ІХС. Хоча визначення функціональної активності тромбоцитів не рекомендоване для рутинного контролю до антитромбоцитарного лікування, знайдені нами результати підтверджують доцільність включення цих лабораторних даних до переліку обстеження, особливо у пацієнтів з високим ризиком тромботичних ускладнень.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [156, 157].

РОЗДІЛ 4

ПОШИРЕНІСТЬ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ITGA2 У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

4.1 Частота алельного поліморфізму С807Т гена ITGA2 та окремих факторів ризику у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця

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 (рис.4.1).

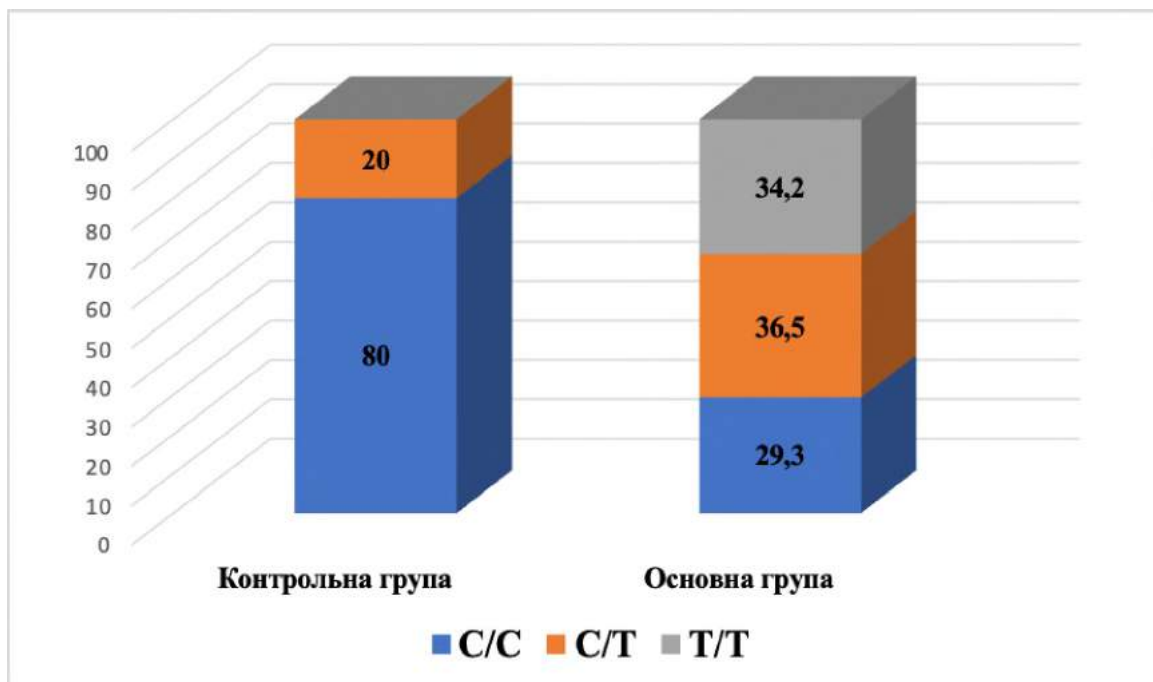


Рисунок 4.1 – Розподіл генотипів поліморфізму С807Т гена ITGA2

При аналізі результатів генотипування поліморфізму С807Т гена ITGA2 основної та контрольної груп 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).

Порівняльний аналіз поширеності генотипів в основній групі хворих на ГХ та ІХС не визначив вірогідної розбіжності, але порівнюючи досліджувану групу з групою контролю ми отримали статистичну різницю (табл.4.1).

Таблиця 4.1 – Частота генотипів і алелів за С807Т поліморфізмом гена ITGA2

Генотип	Контрольна група, (n=30)		Хворі на ГХ з високим ризиком SCORE (n=20)		Хворі з ГХ та стабільними формами ІХС (n=75)		Хворі з ГХ та ГКС (n=72)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гомозиготи С/С	24	80	3	15	26	34,7	20	27,7
Гетерозиготи С/Т	6	20	8	40	24	32	29	40,3
Гомозиготи Т/Т	0		9	45	25	33,3	23	32
χ^2 р			$\chi^2=8,7$ р=0,01		$\chi^2=4,5$ р=0,1		$\chi^2=5,8$ р=0,05	
Примітка. χ^2 – критерій Пірсона; р – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контрольною групою та досліджуваними групами.								

Згідно отриманих даних, Т/Т генотип вірогідно частіше зустрічався в групі хворих на ГХ з високим ризиком SCORE ($\chi^2 = 8,7$; р=0,01). Так, у

хворих зі стабільними формами ІХС найчастіше зустрічався алельний варіант С/С водночас як у групі хворих на ГХ+ГКС він зустрічався найменше ($\chi^2=5,8$; $p=0,05$).

Таким чином, наявність мутованого Т-алелю (у вигляді гомо- чи гетерозиготи) була більш характерна для хворих із ГХ+ГКС та високим ризиком серцево-судинних подій. У той час як для стабільних форм ІХС більш притаманний нативний С/С генотип, як і у контрольній групі. Отже, можна припустити наявність асоціації Т-алелю гена ITGA2 з важчим перебігом ІХС та ГХ.

Наступним кроком нами було вирішено проаналізувати поліморфізм С807Т гена ITGA2 з факторами ризику тромбоутворення, такими як: ожиріння, ЦД, гіперхолестеринемія, ФП, СН, церебро-васкулярні захворювання (ГПМК, ТІА) та ТГВ у групі досліджуваних хворих (табл.4.2).

Таблиця 4.2 – Аналіз поліморфізму С807 гена ITGA2 у пацієнтів з ГХ та ІХС з факторами ризику тромбоутворення

Фактор		n	Генотип, %		
			С/С (n=49)	С/Т (n=61)	Т/Т (n=57)
1		2	3	4	5
Вік	18-44	2	–	50	50
	45-64	59	28,8	35,6	35,6
	≥65	106	30,2	36,8	33
Стать	ч	77	29,9	32,5	37,6
	ж	90	28,9	40,0	31,1
Ожиріння		43	32,6	32,6	34,8
ЦД		27	29,6	40,8	29,6
Гіперхолестеринемія		110	26,3	37,3	36,4
ФП		28	25,0	50,0	25,0

Подовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5
СН	150	29,3	36	34,7
Церебро-васкулярні захворювання	38	29,0	26,3	44,7
ТГВ	35	28,6	22,9	48,5

Пацієнти були розподілені за віком згідно критеріїв ВООЗ. Зокрема ми визначили людей у віці 18-44, як осіб молодого віку, 45-59 років як осіб середнього віку, і ≥ 60 як групу осіб літнього віку. Більшу групу осіб склали пацієнти літнього віку 63,5 % (106 осіб) серед яких переважала наявність Т-алелю – 69,8 % (74 особи).

Серед осіб чоловічої статі мутований Т-алель у генотипі спостерігався у 70,12 % (54 особи), серед жінок – у 71 % (71 особа).

Серед пацієнтів з ЦД, найбільше було осіб, які мали гетерозиготний варіант гену (С/Т) – 40,8 % (11 осіб). Також, звертає на себе увагу, наявність гіперхолестеринемії у пацієнтів з мутантним, Т-алелем (у вигляді моно- та гетерозогот) – у 73,6 % пацієнтів (81 особа).

Серед факторів ризику тромбоутворення з 28 осіб у 14 (50 %) з гетерозиготним варіантом поліморфізму гена С807Т ITGA2 було виявлено ФП. З 38 осіб у 17 (44,7 %) з гомозиготним варіантом алелю Т/Т були зареєстровані церебро-васкулярні захворювання в анамнезі. З 35 хворих у 17 (48,5 %) з алельним варіантом Т/Т було виявлено ТГВ.

Отже, мутований генотип Т/Т мав асоціацію із захворюваннями у патогенезі яких переважає тромбофілічна складова (ТГВ, церебро-васкулярні стани), водночас як гетерозиготний варіант генотипу С/Т супроводжував розвиток ЦД та ФП. При цьому нативний генотип С/С не асоціювався з переважанням жодного з розглянутих ФР.

При аналізі гендерних факторів у досліджуваних групах статистично значима різниця була знайдена лише між пацієнтами I групи (хворі на ГХ з високим ризиком SCORE) та III групи (хворі з ГХ+ГКС), $p=0,05$ (табл.4.3).

Таблиця 4.3 – Частота різних алельних варіантів гена ITGA2 у осіб різної статі в досліджуваних групах

Генотип	C/C		C/T		T/T		p
	n	%	n	%	n	%	
Жінки (90)	26	28,9	36	40	28	31,1	$p_{I-II}=0,1$ $p_{I-III}=0,05$ $p_{II-III}=0,69$
I група, n=12	1	8,3	4	33,3	7	58,4♂	
II група, n=43	14	32,6	16	37,2	13	30,2	
III група, n=35	11	31,4	16	45,7	8	22,9	
Чоловіки (77)	23	29,9	25	32,5	29	37,6	$p_{I-II}=0,38$ $p_{I-III}=0,66$ $p_{II-III}=0,44$
I група, n=8	2	25♀	4	50	2	25	
II група, n=32	12	37,5	8	25	12	37,5	
III група, n=37	9	24,3	13	35,1	15	40,6♀	

Звертає на себе увагу, що серед жінок I групи спостерігалось достовірно вища кількість осіб з монозиготним варіантом T-алелю – 58,4 % ($p<0,05$) в порівнянні з особами чоловічої статі у цій групі – 25 %, у яких навпаки, порівнюючи з показниками осіб жіночої статі превалював нативний генотип C/C – 25 % ($p<0,05$), а у жінок 8,3%. Також подібні результати з вірогідною розбіжністю були зареєстровані у III групі (хворі з ГХ+ГКС), у чоловіків наявність T/T генотипу була у 40,6 %, натомість у жінок 22,9 % ($p<0,05$).

Таким чином, у жінок із ГХ високий ризик SCORE частіше асоціюється із генотипом T/T, а у випадку серцево-судинних подій, що відбулися (ГКС) така асоціація більше характерна для чоловіків.

Нами також було проведено порівняльне визначення частоти генотипів з поліморфізмом С807Т гена ITGA2 серед пацієнтів основної групи залежно від ІМТ, підвищення якого є фактором ризику виникнення ССЗ. Цифровий розподіл значень ІМТ був визначений згідно Американських рекомендацій ендокринологів по медичній допомозі пацієнтам з ожирінням (2016) [158] (табл.4.4).

Таблиця 4.4 – Індекс маси тіла у хворих досліджуваних груп в залежності від алельного варіанту гена ITGA2

Група	Генотип						p
	C/C		C/T		C/T		
	n	%	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
ІМТ<25 кг/м ²							
I (n=3)	2	66,7	1	33,3	0	0	$\chi^2=8,6$ $p=0,07$
II (n=5)	5	100	0	0	0	0	
III (n=20)	6	30	11	55	3	15	
Надлишкова маса тіла							
I (n=9)	0	0	4	44,4	5	55,6	$\chi^2=10,3$ $p=0,03$
II (n=44)	14	31,8	14	31,8	16	36,4	
III (n=44)	13	29,6	17	38,6	14	31,8	
Ожиріння I ст.							
I (n=4)	0	0	2	50	2	50	$\chi^2=10,3$ $p=0,03$
II (n=18)	7	38,9	7	38,9	4	22,2	
III (n=7)	1	14,3	0	0	6	85,7	

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8
Ожиріння II ст.							
I (n=3)	1	33,3	1	33,3	1	33,3	$\chi^2=1,9$ $p=0,2$
II (n=5)	0	0	3	60	2	40	
III (n=0)	0	0	0	0	0	0	
Ожиріння III ст.							
I (n=1)	0	0	0	0	1	100	$\chi^2=1,1$ $p=0,34$
II (n=3)	0	0	0	0	3	100	
III (n=0)	0	0	0	0	0	0	
Примітка. χ^2 – критерій Пірсона; p – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контрольною групою та досліджуваними групами.							

Отримані нами дані свідчать про те, що надлишкова маса спостерігалась у 45 % хворих I групи, 58,7 % хворих II групи та 61,1 % хворих III групи. Ці дані мали достовірну різницю, враховуючи алельний поліморфізм C807T гена ITGA2 ($\chi^2=10,3$; $p=0,03$). Найбільшу частину хворих з ожирінням I ступеня склали особи II групи (хворі зі стабільними формами ІХС) – 24 % з 75 осіб, які мали вірогідну розбіжність серед усіх досліджуваних груп ($\chi^2=10,3$; $p=0,03$). Відмінності у розподілі різних варіантів генотипу ITGA2 серед обстежених пацієнтів з ожирінням II та III ступенів не було.

Наступним кроком нами було вирішено дослідити можливий взаємозв'язок між підвищенням рівня загального холестерину, згідно останніх рекомендацій по дисліпідеміям ESC 2016 [159] та поліморфізмом гена ITGA2 у досліджуваних пацієнтів (таб.4.5).

Таблиця 4.5 – Рівень холестерину в залежності від алельного варіанту гена ITGA2 у пацієнтів з ГХ та ІХС

Генотип	M	SD	m	95% довірчий інтервал		p
				нижня межа	верхня межа	
Рівень холестерину >1 до <5						
C/C (n=20)	4,4	0,6	0,13	4,1	4,68	p=0,56
C/T (n=20)	4,5	0,56	0,12	4,28	4,82	
T/T (n=17)	4,3	0,63	0,15	4,02	4,67	
Рівень холестерину \geq 5 до <10						
C/C (n=29)	6,2	0,668	0,12	6,0	6,52	p=0,21
C/T (n=41)	6,6	0,95	0,14	6,31	6,91	
T/T (n=40)	6,3	0,9	0,14	6,07	6,65	

Серед 167 осіб гіперхолестеринемія була виявлена у 65,9 % (110 осіб), більшу кількість склали особи, у яких в генотипі був мутантний, Т-алель - 73,6 % (81 пацієнт), але достовірної різниці між генотипами з нормальним та підвищеним рівнем холестерину не було: $F=0,59$; $p=0,558$ та $F=1,57$; $p=0,212$ відповідно.

Надалі нами було вирішено дослідити взаємозв'язок алельного поліморфізму гена ITGA2 залежно від досліджуваної групи. Вірогідних відмінностей у розподілі різних варіантів поліморфізму C807T гена ITGA2 у хворих на гіпертонічну хворобу з високим ризиком SCORE (І група), з яких підвищений рівень холестерину мали 90 % (19 осіб), хворих на гіпертонічну хворобу та стабільні форми ішемічної хвороби серця – 69,3 % (52 особи) та хворих на гіпертонічну хворобу з гострим коронарним синдром - 52,2 % (39 осіб) знайдено не було. Але серед досліджуваних груп, також зберігалась

тенденція наявності гіперхолестеринемії у пацієнтів з Т-алельним варіантом генотипу (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6 – Рівень холестерину в залежності від алельного варіанту гена ITGA2 в досліджуваних групах

Генотип	C/C		C/T		T/T		p
	n	%	n	%	n	%	
Рівень холестерину >1 до <5							
I (n=1)	1	100	0	0	0		p _{I-II} =0,36 p _{I-III} =0,34 p _{II-III} =0,45
II (n=23)	9	39,1	6	26,1	8	34,8	
III (n=33)	10	30,3	14	42,4	9	27,3	
Рівень холестерину ≥5 до <10							
I (n=19)	2	10,5	8	42,1	9	47,4	p _{I-II} =0,16 p _{I-III} =0,39 p _{II-III} =0,76
II (n=52)	17	32,7	18	34,6	17	32,7	
III (n=39)	10	25,6	15	38,5	14	35,9	

Таким чином наявність у пацієнтів усіх досліджуваних груп мінорного Т-алелю гена ITGA2 асоціювалась з гострим перебігом ішемічної хвороби серця та мала зв'язок із захворюваннями у патогенезі яких переважає тромбофілічна складова (тромбоз глибоких вен – 48,5 %, цереброваскулярні захворювання – 44,7%), у той час як гетерозиготний варіант гена супроводжував розвиток цукрового діабету та фібриляцію передсердь – 40,8% та 50 % відповідно. Не набувала статистично достовірних значень, але зберігалась тенденція до підвищення рівня холестерину у осіб з мутованим Т-алелем.

4.2 Особливості тромбоцитарного гемостазу в залежності від поліморфізму гена ITGA2 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця

На початку цієї частини дослідження нами було проведено порівняння функціональної активності тромбоцитарного гемостазу в залежності від С807Т поліморфізму гена ITGA2: 30 практично здорових (контроль), 20 хворих на ГХ з високим ризиком SCORE (І група), 75 хворих на ГХ з супутньою ІХС (стабільні форми) (ІІ група) та 72 хворих на ГХ+ГКС (ІІІ група). Серед обстежених 167 пацієнтів чоловіків було 46,1 % (77 осіб), жінок – 53,9 % (90 осіб) (рис.4.2).



Рисунок 4.2 – Розподіл поліморфізму гена ITGA2 у групах пацієнтів з ГХ та ІХС

У групі контролю статевих відмінностей зареєстровано не було. Пацієнти всіх груп були співставні за віком, коморбідністю, призначеним лікуванням. У І групі, пацієнти з ГХ та високим ризиком SCORE (20 осіб),

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 (пацієнти з ГХ та стабільними формами ІХС, 75 осіб) розподіл за генотипом був такий: С/С – 26 пацієнтів (34,7 %), С/Т – 24 особи (32 %), Т/Т – 25 (33,3 %). III групу (пацієнти з ГХ+ГКС, 72 особи) 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.

Аналізуючи ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів було виявлено що виразність змін цього показника залежить від генотипу пацієнта (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів на гіпертонічну хворобу з високим ризиком SCORE залежно від поліморфізму С807Т гена ITGA2

Показник, од.вим.	Генотип	M	SD	m	95% довірчий інтервал		p
					нижня межа	верхня межа	
1	2	3	4	5	6	7	8
Ступінь спонтанної агрегації, %	С/С (n=3) ₁	2,51*	0,34	0,19	1,65	3,37	p ₁₋₂ =0,198 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ <0,0001
	С/Т (n=8) ₂	3,03*	0,5	0,17	2,61	3,44	
	Т/Т (n=9) ₃	4,66*	0,66	0,22	4,15	5,17	
	Контроль (n=24)	0,78	0,23	0,04	0,67	0,88	
Ступінь АДФ-індукованої агрегації, %	С/С (n=3) ₁	34,71	2,24	1,29	29,15	40,28	p ₁₋₂ =0,369 p ₁₋₃ =0,02 p ₂₋₃ =0,03
	С/Т (n=8) ₂	37,35*	5,7	2,01	33,58	43,11	
	Т/Т (n=9) ₃	44,67*	6,5	2,16	39,67	49,67	
	Контроль (n=24)	34,76	5,28	1,07	32,53	36,99	

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8
Ступінь АК-індукованої агрегації, %	C/C (n=3) ₁	49,21*	0,18	0,1	48,74	49,67	p ₁₋₂ =0,5 p ₁₋₃ =0,8 p ₂₋₃ =0,47
	C/T (n=8) ₂	51,77*	2,76	0,97	49,46	54,08	
	T/T (n=9) ₃	49,8*	7,74	2,58	43,84	55,76	
	Контроль (n=24)	28,26	4,87	0,88	27,00	30,64	
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	C/C (n=3) ₁	13,78*	2,15	1,24	8,44	19,12	p ₁₋₂ =0,07 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,022
	C/T (n=8) ₂	23,62	8,9	3,14	16,17	31,06	
	T/T (n=9) ₃	32,94*	7,17	2,39	27,42	38,45	
	Контроль (n=24)	21,43	4,76	0,97	19,42	23,44	
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	C/C (n=3) ₁	31,42*	18,6	10,74	14,78	77,63	p ₁₋₂ =0,07 p ₁₋₃ =0,1 p ₂₋₃ =0,76
	C/T (n=8) ₂	22,08*	3,37	1,19	19,26	24,9	
	T/T (n=9) ₃	23,16*	4,09	1,36	20,01	26,31	
	Контроль (n=24)	17,7	8,21	1,67	14,28	21,22	
Примітка. * – вірогідність розбіжностей з групою контролю (p<0,05).							

Так, серед пацієнтів з C/C генотипом ступінь спонтанної агрегації ($2,51 \pm 0,34$; 95 % СІ 1,65-3,37) перевищував контрольні значення ($0,78 \pm 0,23$; 95 % СІ 0,67-0,88) у 3,2 рази ($p < 0,001$) проте значно не відрізнявся від пацієнтів з C/T генотипом ($3,03 \pm 0,50$; 95 % СІ 2,61-3,44). Однак, при порівнянні з відповідним показником у пацієнтів з T/T генотипом ($4,66 \pm 0,66$; 95 % СІ 4,15-5,17) було виявлено, що наявність мутованого алелю гена ITGA2 асоціювалось із значним збільшенням ступеня спонтанної агрегації, який на 85,7 % перевищував відповідні показники пацієнтів з C/C генотипом та на 53,8 % – з C/T генотипом ($p < 0,001$) в обох випадках. Слід зазначити що в цій підгрупі хворих ступінь спонтанної агрегації був у 5,9 разів вище за контрольні значення.

Подібна спрямованість змін спостерігалась і при індукованій агрегації тромбоцитів, зокрема ступінь АДФ індукованої агрегації тромбоцитів ($44,67 \pm 6,50$, 95% CI 39,67-49,7, контрольні значення $34,76 \pm 5,28$, 95 % CI 32,53-36,99) та колаген-індукованої агрегації тромбоцитів ($32,94 \pm 2,39$, 95% CI 27,42-38,45, контрольні значення $21,43 \pm 7,17$, 95 % CI 19,42-23,44) також був найвиразнішим у підгрупі з T/T генотипом.

АК-індукована агрегація тромбоцитів хоча і не відрізнялась між підгрупами пацієнтів з різним генотипом, проте у всіх підгрупах була суттєво вищою за контрольні значення.

Звертає на себе увагу, що ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів виявився найвищим у підгрупі пацієнтів з C/C генотипом ($31,42 \pm 18,60$, 95 % CI 14,78-77,63, контрольні значення $17,70 \pm 8,21$, 95 % CI 14,28-21,22).

Таким чином, оцінку функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів на ГХ з високим ризиком SCORE доцільно проводити із врахуванням поліморфізму C807T гена ITGA2, оскільки у пацієнтів із нативним генотипом спостерігався найменший ступінь спонтанної, АДФ та колаген-індукованої агрегації тромбоцитів. Натомість, наявність мінорного T-алелю асоціювалась із зростанням ступеня спонтанної, АДФ та колаген-індукованої агрегації, що доцільно враховувати при призначенні відповідної антитромбоцитарної терапії. Слід відзначити, що АК-індукована агрегація тромбоцитів менш схильна до впливу генотипу ITGA2. Отже, можливо припустити що лікування АСК у цієї категорії пацієнтів не буде мати відмінностей впливу на тромбоцити незалежно від генотипу, що вивчався.

При аналізі показників активності тромбоцитів у хворих із ІХС ми враховували, що пацієнти обох груп отримували антитромбоцитарні препарати. Але, не зважаючи на проведене антитромбоцитарне лікування ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів як у пацієнтів з ГХ та стабільними формами ІХС, так і з ГКС, був достовірно вищим за контрольні значення (табл.4.8).

Таблиця 4.8 – Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів з ГХ та стабільними формами ІХС залежно від поліморфізму С807Т гена ITGA2

Показник, од.вим.	Генотип	M	SD	m	95% довірчий інтервал		p
					нижня межа	верхня межа	
Ступінь спонтанної агрегації, %	C/C (n=26) ₁	1,12*	0,67	0,32	0,44	1,8	p ₁₋₂ =0,39 p ₁₋₃ =0,3 p ₂₋₃ =0,87
	C/T (n=24) ₂	1,51*	0,65	0,33	0,81	2,21	
	T/T (n=25) ₃	1,58*	0,48	0,29	0,97	2,2	
	Контроль (n=24)	0,78	0,23	0,04	0,67	0,88	
Ступінь АДФ-індукованої агрегації, %	C/C (n=26) ₁	32,54	17,32	3,39	25,54	39,54	p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,2 p ₂₋₃ =0,8
	C/T (n=24) ₂	30,51*	7,94	1,62	27,16	33,87	
	T/T (n=25) ₃	36,77	5,89	1,17	34,33	39,2	
	Контроль (n=24)	34,76	5,28	1,07	32,53	36,99	
Ступінь АК-індукованої агрегації, %	C/C (n=26) ₁	16,3	8,67	1,7	12,85	19,86	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ <0001 p ₂₋₃ =0,07
	C/T (n=24) ₂	23,55	6,29	1,28	20,89	26,21	
	T/T (n=25) ₃	27,45	7,94	1,48	24,39	30,51	
	Контроль (n=24)	28,26	4,87	0,88	27,0	30,64	
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	C/C (n=26) ₁	17,92*	14,72	2,88	11,98	23,87	p ₁₋₂ =0,008 p ₁₋₃ <0001 p ₂₋₃ =0,39
	C/T (n=24) ₂	26,11*	2,37	0,49	25,08	27,13	
	T/T (n=25) ₃	28,66*	9,47	1,89	24,75	32,57	
	Контроль (n=24)	21,43	4,76	0,97	19,42	23,44	
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	C/C (n=26) ₁	14,91	10,52	2,06	10,66	19,16	p ₁₋₂ =0,13 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,15
	C/T (n=24) ₂	18,93	7,79	1,59	15,64	22,22	
	T/T (n=25) ₃	22,79*	9,74	1,94	18,77	26,81	
	Контроль (n=24)	17,7	8,21	1,67	14,28	21,22	
Примітка. * – вірогідність розбіжностей з групою контролю (p<0,05).							

У пацієнтів зі стабільними формами ІХС ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів не залежав від генотипу та був вищим за контрольні значення ($0,78 \pm 0,23$, 95 % СІ 0,67-0,88) на 43 % при С/С генотипі ($1,12 \pm 0,67$, 95 % СІ 0,44-1,8; $p < 0,01$), на 93 % при С/Т генотипі ($1,51 \pm 0,65$, 95 % СІ 0,81-2,21, $p < 0,01$) та у 2 рази при Т/Т генотипі ($1,58 \pm 0,48$, 95 % СІ 0,97-2,2; $p < 0,01$) без достовірної різниці між підгрупами.

Приблизно така ж залежність спостерігалась при АДФ-індукованій агрегації тромбоцитів. Слід зазначити, що лише у пацієнтів з С/Т генотипом ступінь АДФ-індукованої агрегації був нижчим за контрольні значення ($30,51 \pm 7,94$, 95 % СІ 27,16-33,87 та $34,76 \pm 5,28$, 95 % СІ 32,53-36,99 відповідно; $p < 0,05$). С/С та Т/Т генотип достовірно не відрізнялись від нормативних показників без суттєвої різниці між групами.

АК-індукована агрегація тромбоцитів була нижчою за контрольні значення ($28,26 \pm 4,87$, 95 % СІ 27,0-30,64) у пацієнтів з С/С ($16,36 \pm 8,67$, 95 % СІ 12,85-19,86; $p < 0,01$) та С/Т генотипом ($23,55 \pm 6,29$, 95 % СІ 20,89-26,21; $p < 0,05$) (рис.4.3).

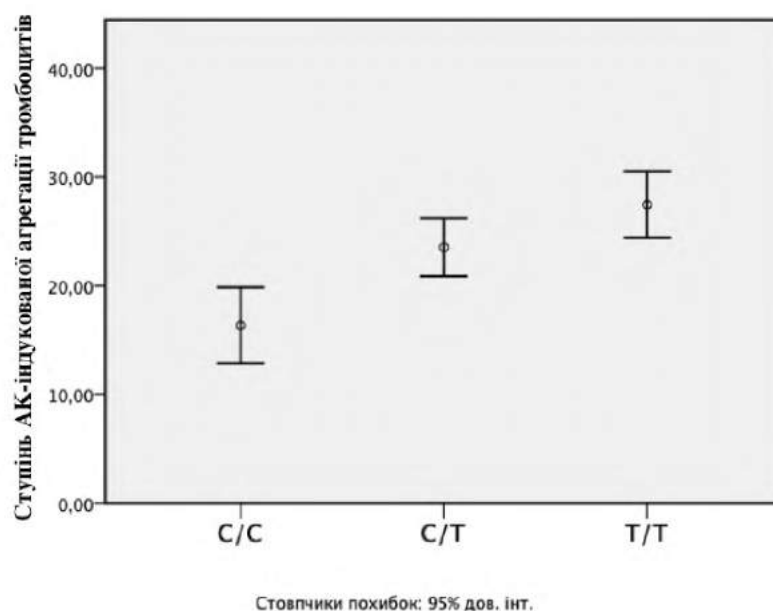


Рисунок 4.3 – Ступінь АК-індукованої агрегації серед хворих з ГХ та стабільними форми ІХС в залежності від поліморфізму С807Т гена ІТGA2

У пацієнтів за гомозиготним варіантом Т-алелю цей показник достовірно не відрізнявся від контрольних значень. Отже, враховуючи що переважна більшість пацієнтів отримували АСК, як антитромбоцитарний препарат, слід зазначити, що тільки пацієнти з С/С та С/Т генотипами мали достатню відповідь на дане лікування. Т/Т генотип асоціювався з відсутністю адекватної відповіді на АСК. Також спостерігалась значна відмінність у ступені АК-індукованої агрегації між підгрупами пацієнтів, так у пацієнтів з С/С генотипом був найнижчий ступінь агрегації – на 43% менший за показники С/Т генотипу ($p=0,001$) та на 68 % – Т/Т генотипу ($p<0,0001$).

Звертало на себе увагу, що колаген-індукована агрегація тромбоцитів набувала вірогідно нижчої різниці від контрольних значень ($21,43\pm 4,76$, 95% СІ 19,42-23,44) лише у пацієнтів з С/С генотипом ($17,92\pm 14,72$, 95 %СІ 11,98-23,87; $p<0,05$). За наявності мінорного Т-алелю як у вигляді моно так і у вигляді гетерозиготи ступінь колаген-індукованої агрегації тромбоцитів був вищим за контрольні значення ($26,11\pm 2,37$, 95%СІ 25,08-27,13 та $28,66\pm 9,47$, 95 %СІ 24,75-32,57; $p<0,05$).

Вищими за нормативні показники виявились і показники ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів з Т/Т генотипом. Таким чином у пацієнтів із стабільними формами ІХС наявність мутованого Т-алелю гена ITGA2 у вигляді гомозиготи супроводжувалась відсутністю реакції на антитромбоцитарне лікування, а у випадку колаген та адреналін-індукованої агрегації навіть перевищувало контрольні значення.

Отже, слід зазначити, що при аналізі функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з ІХС, зокрема стабільні форми, потрібно враховувати особливості поліморфізму С807Т гена ITGA2, оскільки наявність Т-алелю, як у вигляді гомо- та і у вигляді гетерозиготи асоціюється з більшим ступенем агрегації тромбоцитів.

Тим не менш, у групі пацієнтів із ГХ+ГКС, не зважаючи на проведення антитромбоцитарного лікування, ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів достовірно перевищував відповідні показники контрольної групи ($0,78 \pm 0,23$, 95 % СІ 0,67-0,88; $p < 0,05$), проте вираженість цієї різниці також знаходилась у взаємозв'язку з поліморфізмом С807Т гена ІТGA2. Найвищий ступінь спонтанної агрегації було зареєстровано у пацієнтів з Т/Т генотипом ($2,53 \pm 0,98$, 95 % СІ 2,11-2,96), при цьому він перевищував контрольні значення у 3,2 рази та виявився вищим за С/С генотип на 93 % ($p < 0,0001$) і за С/Т генотип на 29 % ($p < 0,05$) (табл.4.9).

Таблиця 4.9 – Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів на ГХ та ГКС залежно від поліморфізму С807Т гена ІТGA2

Показник, од. вимірюв.	Генотип	M	SD	m	95% довірчий інтервал		p
					нижня межа	верхня межа	
1	2	3	4	5	6	7	8
Ступінь спонтанної агрегації, %	С/С (n=20) ₁	1,31*	0,61	0,13	1,02	1,6	p ₁₋₂ =0,008 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,013
	С/Т (n=29) ₂	1,96*	0,78	0,14	1,66	2,25	
	Т/Т (n=23) ₃	2,53*	0,98	0,20	2,11	2,96	
	Контроль (n=24)	0,78	0,23	0,04	0,67	0,88	
Ступінь АДФ-індукованої агрегації, %	С/С (n=20) ₁	30,9	10,78	2,41	25,85	35,94	p ₁₋₂ =0,52 p ₁₋₃ =0,42 p ₂₋₃ =0,83
	С/Т (n=29) ₂	32,81	12,03	2,23	28,24	37,39	
	Т/Т (n=23) ₃	33,44	7,34	1,53	30,26	36,61	
	Контроль (n=24)	34,76	5,28	1,07	32,53	36,99	
Ступінь АК-індукованої агрегації, %	С/С (n=20) ₁	21,14*	11,65	2,6	15,68	26,59	p ₁₋₂ =0,28 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,001
	С/Т (n=29) ₂	24,08*	9,67	1,79	20,4	27,76	
	Т/Т (n=23) ₃	32,7*	5,93	1,23	30,13	35,26	
	Контроль (n=24)	28,26	4,87	0,88	27,0	30,64	

Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4	5	6	7	8
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	C/C (n=20) ₁	20,24	5,36	1,19	17,73	22,75	p ₁₋₂ =0,1 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ <0,0001
	C/T (n=29) ₂	23,76	5,79	1,07	21,55	25,96	
	T/T (n=23) ₃	35,43*	9,94	2,07	31,13	39,73	
	Контроль (n=24)	21,43	4,76	0,97	19,42	23,44	
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	C/C (n=20)	15,96	5,66	1,26	13,31	18,61	p ₁₋₂ =0,17 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,002
	C/T (n=29) ₂	18,19	3,44	0,63	16,88	19,5	
	T/T (n=23) ₃	23,29*	7,43	1,54	20,08	26,5	
	Контроль (n=24)	17,7	8,21	1,67	14,28	21,22	
Примітка. * – вірогідність розбіжностей з групою контролю (p<0,05).							

Слід зазначити, що ступінь індукованої агрегації тромбоцитів також знаходився у безпосередньому взаємозв'язку із генотипом пацієнта. Найнижчі значення агрегації тромбоцитів майже з усіма індукторами: АДФ, АК, колагеном та адреналіном спостерігались у хворих із нативним C/C генотипом, при цьому, якщо показники ступеня АДФ-індукованої агрегації тільки у цій підгрупі пацієнтів становили найменші значення від контрольних ($30,9 \pm 10,78$, 95 % СІ 25,85-35,94 та $34,76 \pm 5,28$, 95 % СІ 32,53-36,99, відповідно) але все одно не досягали вірогідної різниці, що може свідчити про недостатню відповідь пацієнтів на антитромбоцитарну терапію. При цьому слід зазначити, що ступінь АК-індукованої агрегації був достовірно нижчим від контрольних значень ($28,26 \pm 4,87$, 95 % СІ 27,0-30,64) тільки у пацієнтів з C/C ($21,14 \pm 11,65$, 95%СІ 15,68-26,59; p<0,01) та C/T генотипом ($24,08 \pm 9,67$, 95 %СІ 15,68-26,59; p<0,05). У пацієнтів, гомозигот по T-алелю, він виявився на 16 % вищим за нормативні показники

($32,7 \pm 5,93$, 95 %CI 30,13-35,26). Достовірна різниця спостерігалась також і між підгрупами C/C та T/T – $p < 0,0001$ та C/T та T/T – $p = 0,001$.

Така ж тенденція спостерігалась і щодо колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, при цьому у пацієнтів з T/T генотипом її ступінь виявився на 65 % більшим за контрольні значення ($35,43 \pm 9,94$, 95 %CI 31,13-39,73 та $21,43 \pm 4,76$, 95 %CI 19,42-23,44 відповідно; $p < 0,01$) (рис.4.2.2).

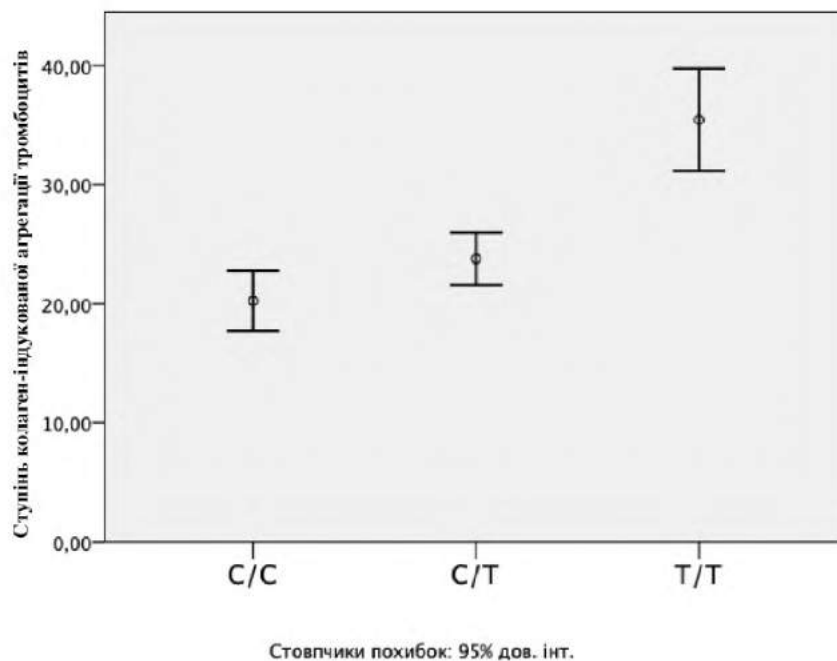


Рисунок 4.4 – Ступінь колаген-індукованої агрегації серед хворих з ГХ та ГКС в залежності від поліморфізму C807T гена ITGA2

Та ж закономірність спостерігалась щодо адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Таким чином, комплекс проведених досліджень дозволив виявити, що у пацієнтів з ГК+ГКС, які мають мінорний T-алель, ступінь як спонтанної так і індукованої агрегації тромбоцитів значно перевищував контрольні показники. При цьому у випадку АК, колаген та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів дані достовірно перевищували контрольні значення. Отже, показники, зареєстровані у вказаній підгрупі пацієнтів є свідченням

недостатньої ефективності антитромбоцитарного лікування та можливої залежності її від поліморфізму С807Т гена ITGA2.

4.3 Генетичні особливості резистентності до антитромбоцитарних препаратів у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі супутньої ішемічної хвороби серця та після проведеного черезшкірного коронарного втручання

При аналізі функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів, нами було об'єднано хворих на ГХ зі стабільними формами ІХС та ГХ+ГКС – 147 осіб. Антитромбоцитарну терапію отримували всі пацієнти: у вигляді АСК – 55 осіб (36,4 %), тієнопіридинів – 32 особи (21,8 %) та комбінацією з обох препаратів – 60 осіб (40,8 %). Із загальної групи пацієнтів з ІХС було сформовано групи чутливих та зі зниженою чутливістю до 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, тієнопіридини – 11, подвійну терапію – 11. До одного з препаратів під час лікування подвійною антитромбоцитарною терапією мали знижену чутливість 27 осіб (18,4 %) до АСК – 24, до тієнопіридинів – 3. 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 тієнопіридини. 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.4.5).

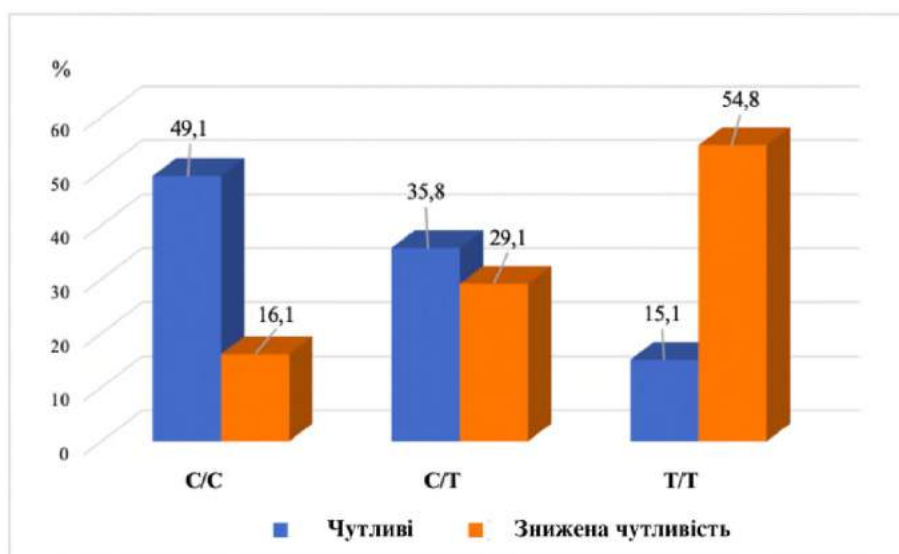


Рисунок 4.5 – Розподіл пацієнтів з ГХ та ІХС в залежності від чутливості до АСК та С807Т поліморфізму гена ITGA2 (115 осіб)

З групи хворих зі зниженою чутливістю до АСК (62 пацієнти) було виявлено 10 осіб з C/C генотипом, 18 осіб з C/T та 34 особи з T/T генотипом. Чутливих до терапії АСК було 53 хворих: C/C – 26 осіб, C/T – 19 та T/T – 8 осіб.

Аналогічно були розподілені пацієнти, у складі терапії яких були тієнопіридини: зі зниженою чутливістю – 25 пацієнтів, чутливих – 67 (рис.4.6).

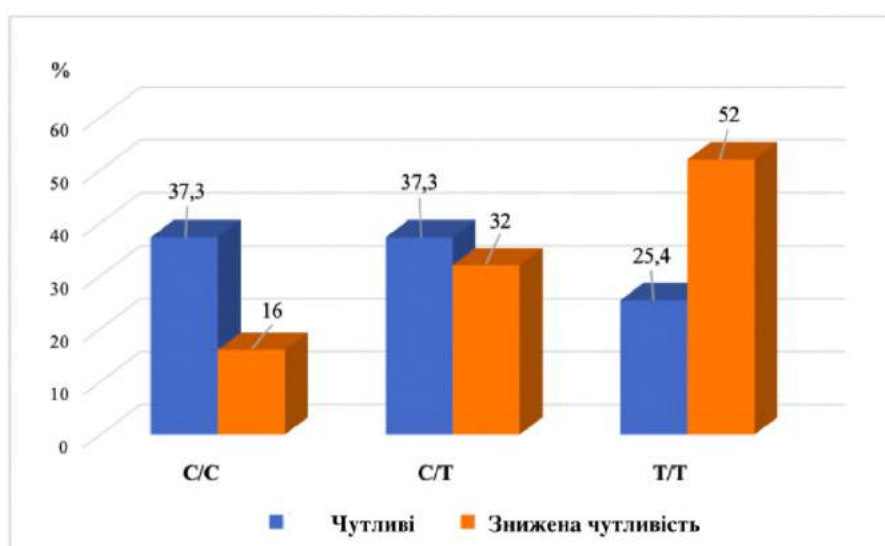


Рисунок 4.6 – Розподіл пацієнтів з ГХ та ІХС в залежності від чутливості до тієнопіридинів та С807Т поліморфізму гена ITGA2 (92 осіб)

Серед пацієнтів зі зниженою чутливістю генотип C/C був у 4 осіб, C/T – 8 та T/T – 13. Адекватну відповідь на лікування мали 67 осіб: C/C та C/T – по 25 пацієнтів та T/T – 17 осіб.

Відповідний розподіл дозволив виявити що серед пацієнтів з різним алельним варіантом генотипу, які адекватно не відповідали на терапію АСК суттєвої різниці в ступені спонтанної агрегації не було (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Функціональна активність тромбоцитів у хворих з ГХ на тлі ІХС у відповідь на антитромбоцитарну терапію АСК в залежності від поліморфізму C807T

Показник, од. вимірюв.	Група	C/C ₁	C/T ₂	T/T ₃	p
1	2	3	4	5	6
Ступінь спонтанної агрегації, %	Контроль (n=24)	0,78±0,19 (0,67-0,88)			
	Чутливі (n=53)	1,19±0,96* (0,8-1,58)	1,94±1,13* (1,39-2,48)	2,3±2,06 (0,58-4,02)	p ₁₋₂ =0,05 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,49
	Знижена чутливість (n=62)	1,88±2,18 (0,32-3,45)	1,97±1,46* (1,24-2,7)	2,15±1,16** (1,75-2,56)	p ₁₋₂ =0,88 p ₁₋₃ =0,6 p ₂₋₃ =0,66
Ступінь АК-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	28,26±4,30 (27,0-30,64)			
	Чутливі (n=53)	14,24±9,9* (10,23-18,24)	18,16±8,95* (13,84-22,47)	22,69±9,46 (14,78-30,6)	p ₁₋₂ =0,17 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,26
	Знижена чутливість (n=62)	26,59±4,59 (23,3-29,87)	28,6±3,46 (26,88-30,32)	32,42±4,68* (30,79-34,06)	p ₁₋₂ =0,24 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,004
Ступінь АДФ-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	34,76±5,23 (32,53-36,99)			
	Чутливі (n=53)	32,99±17,86 (25,77-40,2)	34,4±3,95 (32,49-36,3)	35,38±3,72 (32,27-38,5)	p ₁₋₂ =0,71 p ₁₋₃ =0,64 p ₂₋₃ =0,85
	Знижена чутливість (n=62)	31,45±11,04 (23,55-39,35)	30,07±10,96 (24,61-35,52)	34,94±7,33 (32,38-37,5)	p ₁₋₂ =0,7 p ₁₋₃ =0,29 p ₂₋₃ =0,07

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5	6
7Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	21,43±4,74 (19,42-23,44)			
	Чутливі (n=53)	18,46±10,56* (14,19-22,73)	26,84±3,83* (24,99-28,69)	26,46±14,04 (14,72-38,21)	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,92
	Знижена чутливість (n=62)	23,28±16,04 (11,8-34,75)	24,55±2,69 (23,16-25,93)	32,98±9,56* (29,64-36,31)	p ₁₋₂ =0,99 p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,002
Ступінь адреналін-індукованої агрегації,%	Контроль (n=24)	17,7±8,16 (14,28-21,22)			
	Чутливі (n=53)	15,25±7,94 (12,04-18,46)	18,19±5,96 (15,32-21,07)	20,46±8,71 (13,18-27,75)	p ₁₋₂ =0,19 p ₁₋₃ =0,08 p ₂₋₃ =0,47
	Знижена чутливість (n=62)	15,63±6,20* (23,55-39,35)	19,84±7,52 (16,1-23,58)	23,3±8,04 (20,5-26,11)	p ₁₋₂ =0,16 p ₁₋₃ =0,007 p ₂₋₃ =0,12
Примітка. * – вірогідність розбіжностей з групою контролю (p<0,05).					

Натомість, серед чутливих ступінь спонтанної агрегації між С/С (1,19±0,96, 95 % СІ 0,8-1,58) та С/Т (1,94±1,13, 95 % СІ 1,39-2,48), а також С/С та Т/Т (2,3±2,06, 95 % СІ 0,58-4,02) генотипами мав вірогідно значиму різницю (p<0,05). Так, у пацієнтів с С/С генотипом ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів був на 90 % меншим ніж у пацієнтів з Т/Т генотипом.

Таким чином, носійство Т-алелю у вигляді моно чи гетерозиготи призводило до суттєвого збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів серед пацієнтів чутливих до лікування АСК.

При аналізі індукованої агрегації тромбоцитів було показано, що ступінь АДФ, серед чутливих та зі зниженою чутливістю до антитромбоцитарної терапії пацієнтів, не залежав від алельного поліморфізму С807Т гена ITGA2. Проте ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів як серед чутливих (p<0,05) так і серед осіб зі зниженою чутливістю (p<0,0001) суттєво відрізнявся між С/С та Т/Т генотипом. Звертає на себе увагу, що серед чутливих з Т/Т генотипом (22,69±9,46, 95 % СІ 14,78-30,6) ці показники були у 1,6 рази вищими. Серед осіб зі зниженою

чутливістю з Т/Т генотипом ($32,42 \pm 4,68$, 95 % СІ 30,79-34,06) відповідний показник перевищував у 1,2 рази дані групи контролю, що набувало достовірної різниці ($28,26 \pm 4,30$, 95% СІ 27,00-30,64; $p < 0,05$). Окрім того, серед пацієнтів зі зниженою чутливістю також спостерігалась достовірна різниця між С/Т та Т/Т генотипом ($p < 0,01$).

Аналізуючи ступінь колаген-індукованої агрегації тромбоцитів суттєві відмінності спостерігались як серед чутливих так і серед зі зниженою чутливістю до антитромбоцитарної терапії пацієнтів, залежно від генотипу. В обох випадках нами було знайдено статистично значиму різницю між С/С та Т/Т генотипом, яка серед чутливих ($18,46 \pm 10,56$, 95 % СІ 14,19-22,73 та $26,46 \pm 14,04$, 95 % СІ 14,72-38,21 відповідно; $p < 0,05$) сягала 43 %, 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; $p = 0,01$). Але, окрім цього при порівнянні за генотипом серед чутливих було отримано результати, які свідчили що між С/С та С/Т генотипом також існує достовірна різниця на 45 % ($p = 0,04$), а серед осіб зі зниженою чутливістю між С/Т та Т/Т генотипом на 34 % ($p < 0,002$).

Оцінюючи ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів достовірна різниця була зафіксована нами лише у групі осіб зі зниженою чутливістю, у яких спостерігалась відмінність між С/С ($15,63 \pm 6,20$, 95 % СІ 23,55-39,35) та Т/Т ($23,30 \pm 8,04$, 95 % СІ 20,5-26,11) генотипом, яка складала 49 % ($p = 0,007$).

Узагальнюючи стан функціональної активності тромбоцитів у хворих на ІХС, які отримували терапію АСК слід зазначити, що найбільш достовірна різниця спостерігалась у групах як чутливих так і зі зниженою чутливістю при порівнянні С/С та Т/Т генотипу, тобто нативного і повністю мутованого алельного варіанту. Аналізуючи групу чутливих – така різниця була зафіксована у ступені спонтанної агрегації тромбоцитів, АК та колаген-індукованій агрегації, у групі пацієнтів зі зниженою чутливістю – при порівнянні АК, колаген та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Слід зазначити, що ступінь АДФ-індукованої агрегації не відрізнявся у підгрупах, ні щодо генотипу, ні щодо контролю.

При аналізі аналогічних показників функціональної активності тромбоцитів об'єднаної групи хворих з ГХ та ІХС, які лікувались тієнопіридинами, нами було отримано подібні результати, як і у пацієнтів, які лікувались АСК (табл.4.11).

Таблиця 4.11 – Функціональна активність тромбоцитів у хворих з ГХ на тлі ІХС у відповідь на антитромбоцитарну терапію тієнопіридинами в залежності від поліморфізму С807Т гена ITGA2

Показник, одиниці вимірюв.	Група	C/C ₁	C/T ₂	T/T ₃	p
1	2	3	4	5	6
Ступінь спонтанної агрегації, %	Контроль (n=24)	0,78±0,19 (0,67-0,88)			
	Чутливі (n=67)	0,89±0,62 (0,64-1,15)	1,50±1,09* (1,05-1,95)	1,90±1,11* (1,32-2,47)	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,19
	Знижена чутливість (n=25)	1,71±1,04 (0,05-3,37)	1,76±0,93* (0,97-2,54)	2,38±1,59* (1,41-3,34)	p ₁₋₂ =0,95 p ₁₋₃ =0,39 p ₂₋₃ =0,31
Ступінь АК-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	28,26±4,3 (27,0-30,64)			
	Чутливі (n=67)	22,15±9,66* (18,16-26,14)	24,97±7,21 (21,99-27,94)	31,18±8,32 (26,9-35,46)	p ₁₋₂ =0,24 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,02
	Знижена чутливість (n=25)	13,41±12,12 (5,89-32,71)	25,64±9,79 (17,45-33,83)	30,99±4,53 (28,26-33,73)	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,14
Ступінь АДФ-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	34,76±5,23 (32,53-36,99)			
	Чутливі (n=67)	28,23±9,39* (24,36-32,11)	26,32±10,91* (21,81-30,82)	30,63±8,15 (26,43-34,82)	p ₁₋₂ =0,48 p ₁₋₃ =0,43 p ₂₋₃ =0,16
	Знижена чутливість (n=25)	40,67±1,4* (38,3-43,04)	41,28±9,7 (33,16-49,39)	39,76±2,94* (37,98-41,54)	p ₁₋₂ =0,86 p ₁₋₃ =0,79 p ₂₋₃ =0,57

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4	5	6
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	21,43±4,74 (19,42-23,44)			
	Чутливі (n=67)	19,24±6,29 (16,4-21,84)	25,29±3,85* (23,7-26,88)	35,97±10,65* (30,48-41,45)	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ <0,0001
	Знижена чутливість (n=25)	15,78±10,14 (1,35-31,92)	20,17±7,91 (13,55-26,78)	33,20±6,68* (29,16-37,24)	p ₁₋₂ =0,35 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	17,7±8,16 (14,28-21,22)			
	Чутливі (n=67)	14,57±5,89 (12,13-17,0)	18,12±3,25 (16,78-19,47)	25,05±8,89 (20,48-29,62)	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,001
	Знижена чутливість (n=25)	21,02±19,29 (9,66-51,72)	17,68±3,63 (14,65-20,71)	23,56±6,77 (19,47-27,65)	p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,62 p ₂₋₃ =0,15
Примітка. * – вірогідність розбіжностей з групою контролю (p<0,05).					

Так, при аналізі ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів нами знову було визначено, що мутація в генотипі ITGA2 гена відіграє найбільшу роль серед пацієнтів чутливих до лікування тієнопіридинами, у яких різниця в ступені спонтанної агрегації між пацієнтами з T/T генотипом (1,90±1,11, 95%CI 1,32-2,47) була у 2,1 рази вищою ніж у пацієнтів з C/C генотипом (0,89±0,62, 95 %CI 0,64-1,15), p=0,02, між C/C та C/T генотипом (1,50±1,09, 95%CI 1,05-1,95; p=0,001) ця різниця склала 68 %. Серед осіб зі зниженою чутливістю достовірної різниці у пацієнтів з різними генотипами знайдено не було.

Ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів чутливих до лікування тієнопіридинами мала відмінності між C/C генотипом (22,15±9,66, 95 %CI 18,16-26,14) та генотипом пацієнтів у яких хоча б один з алелей був мутованим (p<0,05). У пацієнтів зі зниженою чутливістю чітка різниця спостерігалась між C/C (13,41±12,12, 95 %CI 5,89-32,71) та T/T генотипом

(30,99±4,53, 95%CI 28,26-33,73), показники якого перевищували у 2,3 рази (p=0,001). Також між C/C та C/T генотипом (25,64±9,79, 95 %CI 17,45-33,83) різниця становила 91 % (p=0,02).

Як і у випадку пацієнтів, які лікувались АСК при лікуванні тієнопіридинами, незалежно від відповіді пацієнта, у ступені АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів статистично значимої різниці у підгрупах з різним генотипом знайдено не було.

Найбільші відмінності, які залежали від генотипу пацієнта знову були відмічені нами при аналізі ступеня колаген-індукованої агрегації тромбоцитів. Так, у чутливих пацієнтів спостерігалась достовірна різниця між всіма підгрупами з різним генотипом, між C/C (19,24±6,29, 95%CI 16,4-21,84) та C/T генотипом (25,29±3,85, 95 %CI 23,7-26,88) вона складала 31 % (p=0,04), між C/C та T/T (35,97±10,65, 95 %CI 30,48-41,45) генотипом – 86 % (p<0,0001), між C/T та T/T генотипом – 42 % (p<0,0001). У пацієнтів зі зниженою чутливістю на відповідь стимуляцією колагеном різниця між показниками повністю мутованого (33,2±6,68, 95 %CI 29,16-37,24) та нативного генотипом (15,78±10,14, 95 %CI 1,35-31,92) була у 2,1 рази вищою (p=0,001), що зайвий раз підкреслює що при поглибленому аналізі функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів, які приймають антитромбоцитарні препарати слід також враховувати дані генотипу.

Аналіз адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів дозволив виявити суттєві відмінності лише серед групи чутливих до лікування (p<0,05).

Таким чином аналіз функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів, які отримували терапію АСК та тієнопіридинами дозволив виявити найбільш суттєві відмінності в колаген-індукованій агрегації тромбоцитів, як серед чутливих так і серед осіб зі зниженою чутливістю до лікування, що було очікуваним, оскільки досліджуваний ген ITGA2 відповідальний за зв'язок фібрилярного колагену через мембранні

рецептори GP Ia/IIa на тромбоцитах. Слід зазначити, що очевидно цей зв'язок також робить суттєвий внесок у формування ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів, особливо у групі чутливих пацієнтів, як до лікування тієнопіридинами, так і до лікування АСК. Крім того, в реакцію тромбоцитів на арахідонову кислоту, як в групі чутливих так і в групі осіб зі зниженою чутливістю.

Отже, нами було показано, що аналіз функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів, які отримують антитромбоцитарне лікування слід проводити у підгрупах, враховуючи їх відповідь на лікування, а також генотип, зокрема ITGA2, оскільки мутації алелей цього гена можуть суттєво впливати на вираженість реакції тромбоцитів на застосовані індуктори агрегації, в деяких випадках більше ніж в 2 рази перевищуючи значення відповідної агрегації тромбоцитів між нативним та мутованим генотипом.

Оскільки пацієнти після ЧКВ в обов'язковому порядку підлягають подвійній антитромбоцитарній терапії, то визначення чутливості до застосованого лікування, причому обома видами препаратів, які приймає хворий, відіграє надзвичайно важливу роль у прогнозуванні виникнення подальших тромботичних ускладнень. У зв'язку з цим пацієнти з ІХС після ЧКВ, які обстежувались нами, були поділені на дві підгрупи: I підгрупу склали пацієнти, які за даними експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові виявились чутливими до обох антитромбоцитарних препаратів (18 осіб) у II-гу підгрупу були включені пацієнти зі зниженою чутливістю хоча б до одного препарату (35 осіб), сюди ж і увійшли пацієнти, які були зі зниженою чутливістю до обох препаратів (11 осіб). В межах кожної підгрупи ми розглянули та порівняли функціональну активність тромбоцитів залежно від генотипів C/C, C/T, T/T поліморфного сайту C807T (rs1126643) гена ITGA2 (рис.4.7).

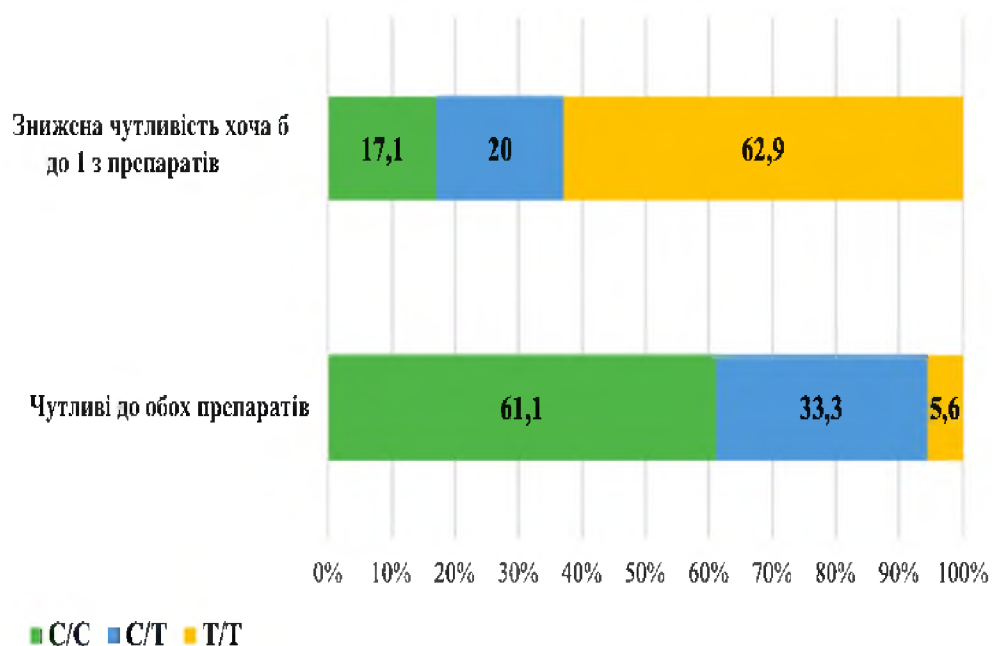


Рисунок 4.7 – Розподіл пацієнтів з ГХ та ІХС після ЧКВ в залежності від чутливості до антитромбоцитарного лікування та С807Т поліморфізму гена ITGA2 (115 осіб)

Серед пацієнтів, чутливих до обох препаратів з нативним С/С алелем було 11 осіб (61,1 %), С/Т генотипом – 6 осіб (33,3 %) та Т/Т генотипом всього 1 пацієнт (5,6 %). Розподіл по генотипу серед пацієнтів зі зниженою чутливістю хоча б до 1 препарату виявився наступним: С/С – 6 пацієнтів (17,1 %), С/Т – 7 осіб (20 %), Т/Т – 22 (62,9 %).

Аналізуючи ступінь спонтанної агрегації нами було показано, що у пацієнтів, як чутливих так і зі зниженою чутливістю хоча б до одного з препаратів, які мали С/С генотип статистично значимої різниці з контрольною групою не спостерігалось, а у пацієнтів, які мали хоча б одну мінорну Т-алель у вигляді гетеро або монозиготи (С/Т та Т/Т генотип) дані спонтанної агрегації достовірно відрізнялись від показників групи контролю ($p < 0,05$) (табл.4.12).

Таблиця 4.12 – Функціональна активність тромбоцитів у хворих з ГХ на тлі ІХС після ЧКВ залежно від чутливості до антитромбоцитарних препаратів та поліморфізму С807Т гена ITGA2

Показник, одиниці вимірювання	Група	С/С	С/Т	Т/Т	p
Ступінь спонтанної агрегації, %	Контроль (n=24)	0,78±0,19 (0,67-0,88)			
	чутливі до 2 препаратів (n=18)	1,11±0,56 (0,72-1,5)	2,24±0,9* (1,28-3,2)	1,71	p=0,22
	зниж. чутливість хоча б до 1 препарату (n=35)	1,55±0,95 (0,54-2,57)	1,67±0,47* (1,22-2,11)	2,42±1,36* (1,81-3,03)	p=0,17
Ступінь АК-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	28,26±4,30 (27,0-30,64)			
	чутливі до 2 препаратів (n=18)	16,75±8,08* (9,28-24,2)	20,44±10,00 (9,89-30,9)	38,15	p=0,188
	зниж. чутливість хоча б до 1 препарату (n=35)	26,64±8,73 (17,4-35,8)	29,94±2,05 (28,02-31,8)	32,61±5,67 (30,1-35,1)	p=0,88
Ступінь АДФ-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	34,76±5,23 (32,53-36,99)			
	чутливі до 2 препаратів (n=18)	27,52±12,41 (19,16-35,8)	33,27±2,61 (30,5-36,04)	16,5	p=0,284
	зниж. чутливість хоча б до 1 препарату (n=35)	34,53±8,02 (26,1-42,99)	25,73±15,78 (11,07-40,4)	34,94±7,41 (31,6-38,2)	p=0,098
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	21,43±4,74 (19,42-23,44)			
	чутливі до 2 препаратів (n=18)	20,13±6,95 (15,44-24,8)	27,73±4,80 (22,64-32,8)	48,3	p=0,001
	зниж. чутливість хоча б до 1 препарату (n=35)	20,01±2,29 (17,58-22,4)	22,2±2,3 (20,06-24,3)	34,29±9,66* (30,0-38,6)	p<0,0001
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	Контроль (n=24)	17,7±8,16 (14,28-21,22)			
	чутливі до 2 препаратів (n=18)	14,4±6,25 (10,17-18,6)	18,47±3,05 (15,25-21,7)	20,4	p=0,27
	зниж. чутливість хоча б до 1 препарату (n=35)	16,77±6,22 (10,2-23,34)	19,81±3,53 (16,5-23,09)	24,21±6,98* (21,1-27,3)	p=0,035
Примітка 1. p – вірогідність розбіжностей при порівнянні С/С, С/Т та Т/Т між собою.					
Примітка 2. * – вірогідність розбіжностей з групою контролю (p<0,05).					

Так у чутливих до обох препаратів спонтанна агрегація тромбоцитів була у 2,9 рази вища за контрольну групу ($0,78 \pm 0,29$, 95 % CI 0,67-0,88). У осіб зі зниженою чутливістю хоча б до 1 препарату у 2,2 рази вищим за показники пацієнтів з С/Т ($1,67 \pm 0,47$, 95 % CI 1,22-2,11) та Т/Т генотипом ($2,42 \pm 1,36$, 95 % CI 1,81-3,03). Оскільки, серед пацієнтів чутливих до обох препаратів антитромбоцитарної терапії виявився лише один пацієнт з Т/Т генотипом подальше порівняння з іншими підгрупами пацієнтів в даному випадку не проводилось.

При аналізі ступеня індукованої агрегації було показано, що у чутливих до антитромбоцитарного лікування пацієнтів, які мали С/С генотип ($16,75 \pm 8,08$, 95 % CI 9,28-24,2) ступінь АК-індукованої агрегації був на 68 % менше за контрольну групу ($28,26 \pm 4,30$, 95 % CI 27,0-30,64), меншим виявився ступінь і у пацієнтів з С/Т генотипом ($20,44 \pm 10,00$, 95 % CI 9,89-30,9) – на 38 %, різниця при цьому між підгрупами з різним генотипом серед чутливих пацієнтів була незначущою ($p=0,18$, F-1,87). У пацієнтів зі зниженою чутливістю хоча б до одного препарату ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів не відрізнявся від контрольної групи, тобто ми не спостерігали належного пригнічення АК-індукованої агрегації. Достовірної різниці між підгрупами з різним генотипом знайдено не було.

Аналізуючи ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів слід зазначити, що достовірної різниці між підгрупами, залежно від поліморфізму та чутливості до антитромбоцитарних препаратів, знайдено не було.

При аналізі реакції тромбоцитів на колаген 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 % CI 15,44-24,8) та С/Т генотипом ($27,73 \pm 4,80$, 95 % CI 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 ($F=10,38$; $p=0,001$), що виявилось прогнозованим в даному випадку, оскільки ген ITGA2 впливає 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 20,06-24,3) генотипів ($F=11,23$; $p<0,0001$).

Ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів достовірно відрізнявся лише в підгрупі осіб зі зниженою чутливістю до лікування, при цьому цей ступінь у пацієнтів з Т/Т генотипом ($24,21 \pm 6,98$, 95 % СІ 21,1-27,3) перевищував аналогічні значення С/С генотипу ($16,77 \pm 6,22$, 95 % СІ 10,2-23,34) на 44 %, а також виявився достовірно вищим за показники групи контролю.

Таким чином слід зазначити, що наявність мутованого алелю в генотипі ITGA2 у пацієнтів впливає на функціональну активність тромбоцитів при її стимуляції колагеном. Враховуючи, що вплив генетичного поліморфізму мембранних глікопротеїнів тромбоцитів (GPIa, GPIIb, GPIIIa і GPVI) на реактивність тромбоцитів, взаємозв'язок агрегаційної активності тромбоцитів з мутаціями ЦОГ-1, ЦОГ-2, рецепторів тромбоксану A2 [160] може мати вирішальне значення для перебігу захворювання у пацієнтів. В даному випадку знайдені нами зміни були очікуваними. У доступній літературі, як вітчизняній так і закордонній нами не було знайдено результатів дослідження функціональної активності тромбоцитів з різними індукторами агрегації у пацієнтів з С807Т поліморфізмом гена ITGA2. Отже, знайдені нами результати описані

вперше. Слід також зазначити, що серед пацієнтів зі зниженою чутливістю хоча б до одного з антитромбоцитарних препаратів вираженість реакції тромбоцитів на індуктор виявилась більш достовірною за наявності T/T генотипу, при дослідженні з адреналіном та колагеном, та мала відчутну тенденцію до збільшення при індукції АДФ. Таким чином можна припустити, що наявність мінорного T-алелю призводить до збільшення функціональної активності тромбоцитів, що і обумовлює знижену чутливість до антитромбоцитарної терапії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [161-169].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ITGA2 У РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ ВПРОДОВЖ РІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Останнім етапом нашого дослідження була оцінка прогностичних чинників на перебіг ГХ на тлі ІХС. 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 пацієнтів (60 %), ішемічного інсульту – 7 пацієнтів (35 %) та ТЕЛА – 1 (5%). З I групи (ГХ з високим ризиком SCORE) в цю кількість увійшло 3 хворих – 2 з ГКС (10 %) та 1 з ішемічним інсультом (5 %), з II групи (стабільні форми ІХС) було 13 осіб – по 6 випадків ГКС та ішемічного інсульту (8 %) та 1 пацієнт з ТЕЛА (1,33 %), з III групи (ГХ+ГКС) серед серцево-судинних подій було зареєстровано лише ГКС у 4 пацієнтів (5,55%) (рис.5.1).

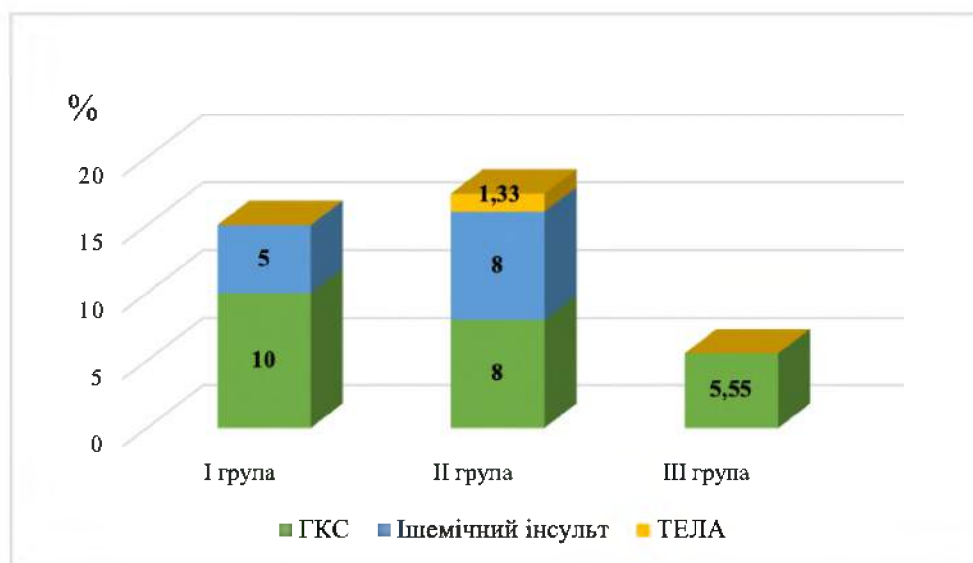


Рисунок 5.1 – Розподіл серцево-судинних ускладнень серед груп пацієнтів протягом найближчого року спостереження

Звертає на себе увагу, що переважна більшість пацієнтів була серед групи з різним ступенем нечутливості на антитромбоцитарне лікування: серед 69 осіб гострий коронарний синдром виник у 8 хворих (11,6 %), ішемічний інсульт у 5 осіб (7,24 %), а також 1 випадок ТЕЛА (1,4 %) (рис.5.2).



Рисунок 5.2 – Розподіл серцево-судинних ускладнень серед осіб з різною чутливістю до антитромбоцитарного лікування

Аналізуючи розподіл пацієнтів за поліморфізмом С807Т гена ITGA2, доцільно відмітити, що впродовж року серцево-судинні події виникали лише у осіб з наявністю у генотипі мутованого Т-алелю: гетерозиготи С/Т - серед 61 пацієнта у 7 (11,5 %) (2 випадки ішемічного інсульту та 5 – гострого коронарного синдрому), монозиготи Т/Т – серед 57 осіб у 9 (15,8%) (4 випадки ішемічного інсульту, 5 гострого коронарного синдрому та 1 випадок з тромбоемболією легеневої артерії) (рис.5.3).

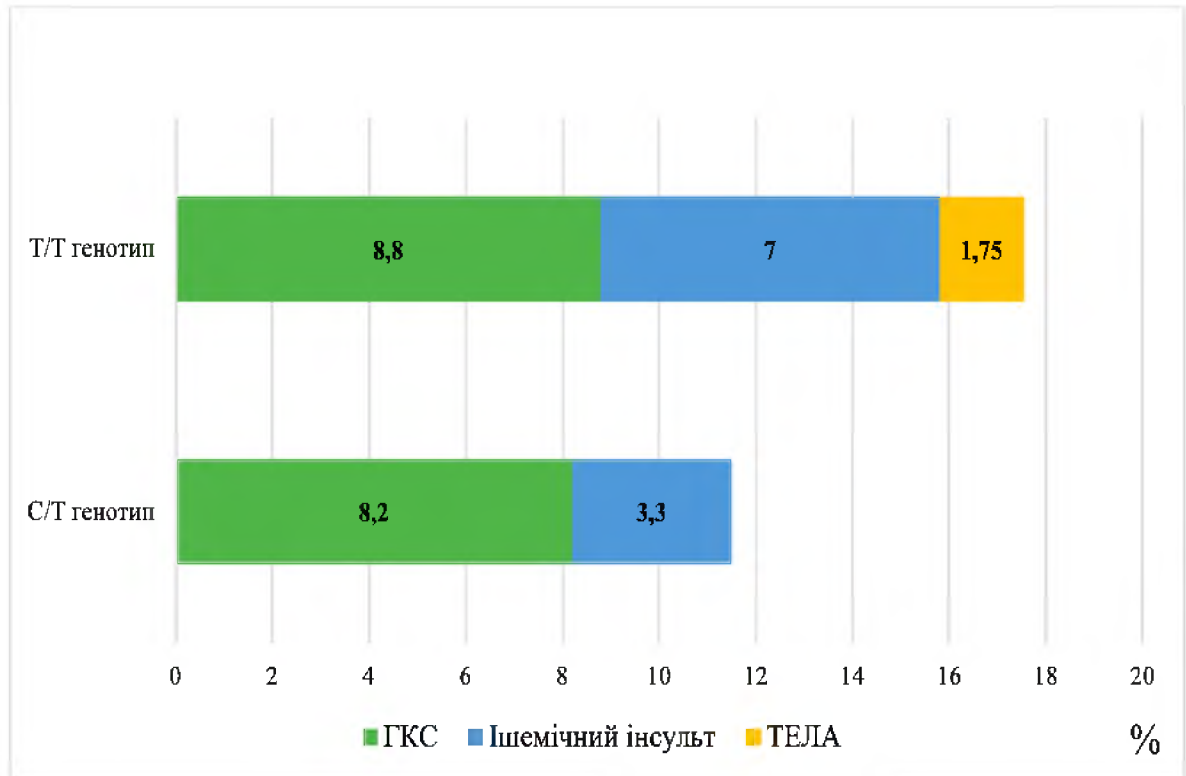


Рисунок 5.3 – Розподіл серцево-судинних ускладнень серед осіб з різним поліморфізмом С807Т гена ITGA2

На першому етапі оцінки прогностичних даних нами було проведено визначення відношення шансів розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця та супутньою гіпертонічною хворобою з урахування поліморфізму С807Т гена ITGA2.

При визначенні відношення шансів розвитку інсульту у хворих з різними алельними варіантами гена ITGA2 нами було встановлено, що відносний ризик розвитку інсульту у хворих з мутованим генотипом Т/Т в 4 рази був вищим ніж у хворих з іншими алельними варіантами (ВІШ 4,07; 95%СІ 0,72-22,96; $p=0,18$). Найменше відношення шансів розвитку інсульту було зареєстровано у пацієнтів з генотипом С/С (ВІШ 0,39; 95 %СІ 0,05-3,31; $p=0,67$) (рис.5.4).

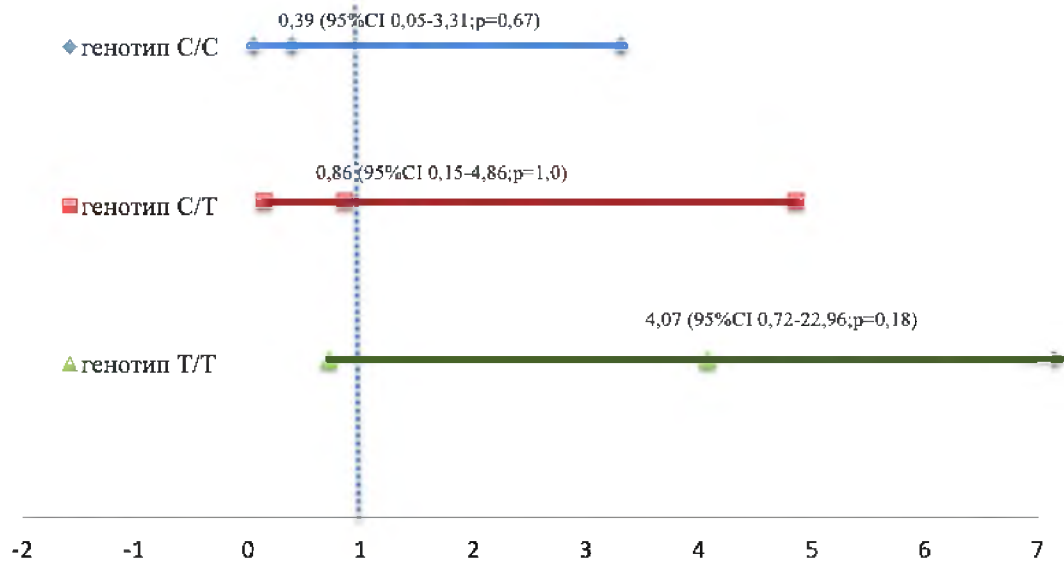


Рисунок 5.4 – Відношення шансів розвитку інсульту з урахуванням поліморфізму C807T гена ITGA2

У хворих з наявним мутованим Т-алелем відношення шансів розвитку ГКС також було вищим, порівняно з нативним C/C генотипом, але не досягало вирогідної різниці (ВШ 1,73; 95 %ДІ 0,55-5,41; p=0,37) (рис.5.5)

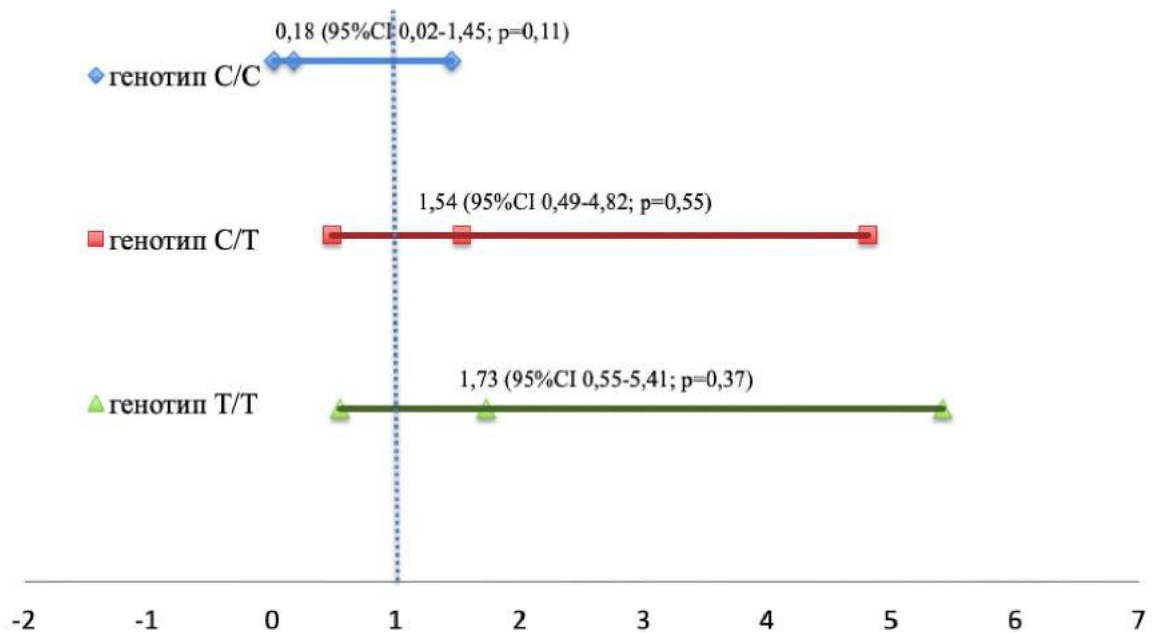


Рисунок 5.5 – Відношення шансів розвитку гострого коронарного синдрому з урахуванням поліморфізму C807T гена ITGA2

Наступним етапом було дослідження впливу анамнестичних показників на ризик розвитку ішемічного інсульту та ГКС у хворих з ГХ та ІХС (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Прогностична значущість анамнестичних показників у ризику виникнення інсульту у пацієнтів з ГХ та ІХС

Ускладнення	Pearson р	OR	95 % CI	RR	95 % CI	Sensitivity Specificity	95 % CI
ІХС >10 р.	0,595	1,26	0,13 11,51	1,25	0,15 10,4	0,167 0,860	0,09-0,62
							0,85-0,88
ГХ >10 р.	0,105	5,73	0,65 50,17	5,43	0,64 46,26	0,833 0,534	0,37-0,99
							0,52-0,54
Вік >60 р.	0,58	1,86	0,21 15,93	1,82	0,22 14,6	0,875 0,210	0,48-0,99
							0,19-0,21
Жінки	0,84	1,00	0,16 4,39	0,85	0,17 4,16	0,556 0,460	0,14-0,85
							0,45-0,47
ГІМ в анамнезі	0,692	1,43	0,27 7,44	1,42	0,29 6,9	0,500 0,590	0,14-0,86
							0,58-0,6
ГПМК в анамнезі	0,683	0,45	0,05 3,86	0,47	0,05 3,74	0,125 0,760	0,007-0,5
							0,75-0,78
ЧКВ в анамнезі	0,10	0,82	0,14 4,66	0,82	0,15 4,43	0,330 0,621	0,06-0,75
							0,61-0,64
Примітка. OR-відношення шансів; CI-довірчий інтервал; RR-відносний ризик; Sensitivity-чутливість; Specificity-специфічність.							

Ми оцінили вплив тривалості захворювань (більше 10 років), вік більше 60 років, оскільки згідно класифікації ВООЗ це вважається похилим віком, стать, а також наявність в анамнезі ГІМ, ГПМК та ЧКВ.

При порівнянні прогностичної значущості анамнестичних показників було встановлено вплив тривалості ГХ > 10 років на підвищення ризику розвитку інсульту: відносний ризик у даних хворих був майже в 6 разів вище, порівняно з пацієнтами з тривалістю ГХ < 10 років (ВШ 5,73; 95% СІ 0,64-50,98; $p=0,105$) але достовірної різниці не було.

Під час визначення відносного ризику виникнення ГКС у пацієнтів з ГХ та різними формами ІХС давність ішемічної хвороби, тривалість ГХ, а також вік пацієнтів не відігравали значення (табл.5.2).

Таблиця 5.2 – Прогностична значущість анамнестичних показників у ризику виникнення ГКС у пацієнтів з ГХ та ІХС

Ускладнення	Pearson p	OR	95 % СІ	RR	95 % СІ	Sensitivity Specificity	95 % СІ
ІХС >10 р.	0,69	0,46	0,05 3,46	0,44	0,06 3,33	0,071 0,847	0,004-0,33
							0,84-0,87
ГХ >10 р.	0,88	1,09	0,33 3,57	1,08	0,36 3,26	0,500 0,523	0,23-0,77
							0,5-0,54
Вік >60 р.	1,0	1,3	0,26 6,3	1,27	0,29 5,62	0,830 0,206	0,53-0,97
							0,18-0,22
Жінки	1,0	0,85	0,26 2,76	0,85	0,28 2,56	0,500 0,458	0,23-0,77
							0,44-0,48
ГІМ в анамнезі	0,008	0,09	0,01 0,76	0,11	0,01 0,82	0,071 0,554	0,004-0,347
							0,548-0,58
ГПМК в анамнезі	1,0	1,14	0,29 4,49	1,13	0,31 4,0	0,250 0,774	0,07-0,55
							0,76-0,798
ЧКВ в анамнезі	0,018	0,11	0,01 0,88	0,12	0,01 0,95	0,071 0,592	0,004-0,35
							0,58-0,617
Примітка. OR-відношення шансів; СІ-довірчий інтервал; RR-відносний ризик; Sensitivity-чутливість; Specificity-специфічність.							

Статистично значимих відмінностей між особами з різною статтю також не було знайдено (ВШ 0,85; 95 % СІ 0,26-2,76; $p=1,0$), хоча загальновідомо, що чоловіча стать та вік є факторами ризику серцево-судинних захворювань. Достовірно нижчий ризик було зареєстровано серед наступних категорій: пацієнти, які перенесли ГІМ (ВШ 0,09, 95 % СІ 0,01-0,76; $p=0,008$) та хворі з ЧКВ в анамнезі (ВШ 0,11; 95 % СІ 0,01-0,88; $p=0,018$).

Серед факторів ризику серцево-судинних захворювань нами було вирішено дослідити вплив в анамнезі у хворого ФП, гіперхолестеринемії, обтяженої спадковості з приводу ССЗ, тютюнопаління, ожиріння, ЦД та психоемоційних порушень на ризик розвитку ішемічного інсульту та ГКС (табл.5.3).

Таблиця 5.3 – Прогностична значущість наявності факторів ризику ССЗ на ризик виникнення інсульту у пацієнтів з ГХ та ІХС

Ускладнення	Pearson p	OR	95 % CI	RR	95 % CI	Sensitivity Specificity	95 % CI
1	2	3	4	5	6	7	8
ФП	0,995	0,99	0,1 8,98	0,99	0,11 8,3	0,167 0,830	0,009-0,6
							0,82-0,85
Гіперхолестеринемія	0,96	1,04	0,18 5,91	1,03	0,19 5,55	0,667 0,342	0,25-0,94
							0,32-0,35
Обтяжена спадковість	0,11	5,45	0,6 47,73	5,18	0,6 44,1	0,830 0,520	0,37-0,99
							0,5-0,528
Тютюнопаління	1,0	1,17	0,22 6,07	1,16	0,24 5,69	0,500 0,540	0,14-0,86
							0,52-0,55

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Ожиріння	1,0	0,56	0,06	0,57	0,06	0,167	0,009-0,6
			5,07		4,87		0,739
ЦД	0,25	2,72	0,46	2,59	0,49	0,330	0,06-0,75
			15,85		13,61		0,845
Психоемоційні порушення	0,40	2,04	0,39	1,98	0,4	0,500	0,14-0,86
			10,56		9,61		0,670
Примітка. OR-відношення шансів; CI-довірчий інтервал; RR-відносний ризик; Sensitivity-чутливість; Specificity-специфічність.							

Аналізуючи отримані дані ризик розвитку ішемічного інсульту збільшувався в 5,45 разів у хворих з обтяженою спадковістю (ВШ 5,45; 95 % CI 0,6-47,73; $p=0,11$), а також спостерігалась тенденція вдвічі більшого ризику події у пацієнтів з ЦД (ВШ 2,72; 95 % CI 0,46-15,85; $p=0,25$) та наявними психоемоційними порушеннями (ВШ 2,04; 95 % CI 0,39-10,56; $p=0,4$). Проте достовірної різниці у цих показників не було.

Відомо, що гіперхолестеринемія підвищує ризик виникнення серцево-судинних подій та входить до переліку факторів шкали SCORE. Нами було підтверджено, що найвищий ризик розвитку ГКС, який набув вірогідних значень, мали пацієнти з гіперхолестеринемією (ВШ 6,86; 95 % CI 0,86-54,1; $p=0,03$) та ожирінням (ВШ 4,63; 95 % CI 1,37-15,6; $p=0,013$), що також є визначальним у ризику розвитку цього стану (табл.5.4).

Вдвічі більший ризик розвитку ГКС мали пацієнти з ФП (ВШ 2,72; 95%CI 0,75-9,87; $p=0,11$), але достовірної різниці цей показник не досягав.

Таблиця 5.4 – Прогностична значущість наявності факторів ризику ССЗ на ризик виникнення ГКС у пацієнтів з ГХ та ІХС

Ускладнення	Pearson p	OR	95 % CI	RR	95 % CI	Sensitivity Specificity	95 % CI
ФП	0,11	2,72	0,75	2,48	0,79	0,330 0,845	0,11-0,63
			9,87		7,74		0,83-0,87
Гіперхолестеринемія	0,03	6,86	0,86	6,21	0,89	0,923 0,364	0,63-0,99
			54,1		51,8		0,34-0,37
Обтяжена спадковість	0,5	1,49	0,45	1,45	0,47	0,580 0,510	0,29-0,83
			4,95		4,42		0,49-0,53
Тютюнопаління	0,55	1,7	0,51	1,63	0,53	0,580 0,548	0,29-0,83
			5,64		4,98		0,52-0,57
Ожиріння	0,013	4,63	1,37	4,04	1,34	0,580 0,768	0,29-0,83
			15,6		12,15		0,74-0,78
ЦД	1,0	1,04	0,21	1,03	0,24	0,167 0,839	0,03-0,47
			5,03		4,51		0,82-0,86
Психосоматичні розлади	1,0	0,99	0,28	0,99	0,3	0,330 0,665	0,11-0,64
			3,43		3,17		0,65-0,68
Примітка. OR-відношення шансів; CI-довірчий інтервал; RR-відносний ризик; Sensitivity-чутливість; Specificity-специфічність.							

Наступним етапом нами було вирішено дослідити показники, які характеризують тромбоцитарний гемостаз (спонтанна агрегація тромбоцитів, АДФ-, АК-, колаген-, адреналін-індукована агрегація). Щоб виявити певні зміни, які мали роль у розвитку ішемічного інсульту та ГКС, був проведений аналіз по кожному із показників окремо, враховуючи підвищений від норми рівень кожного ступеня агрегації (рис.5.6).

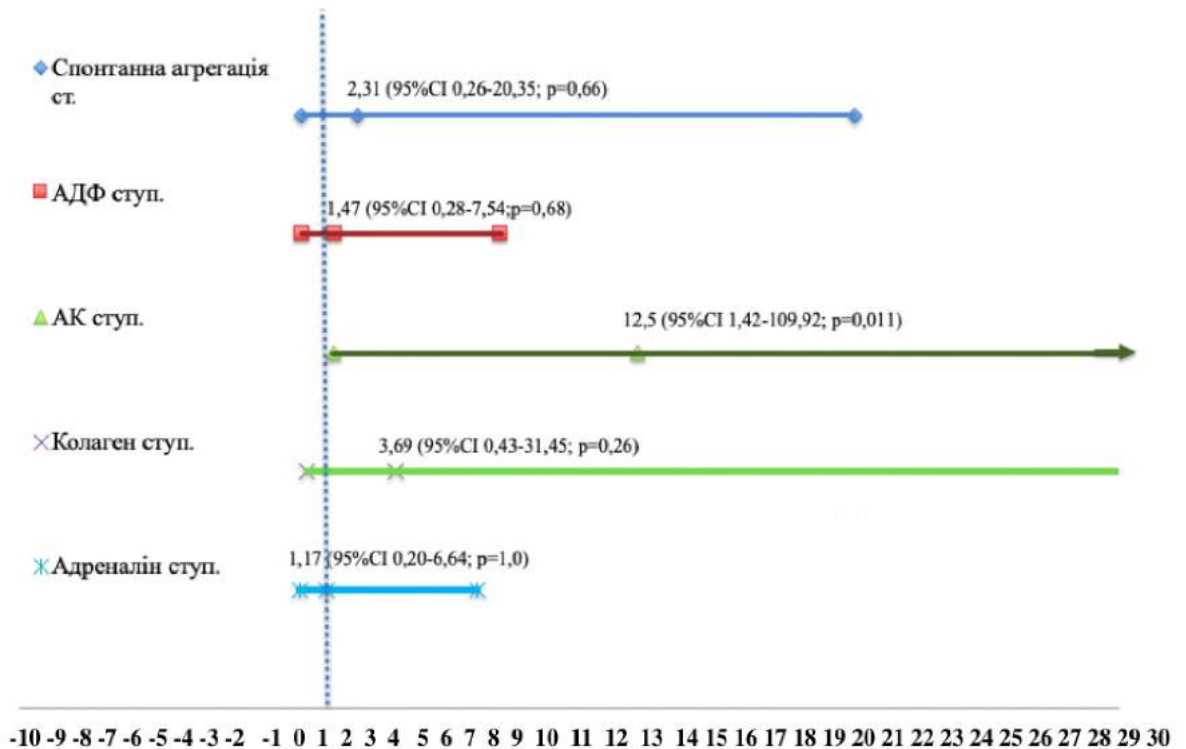


Рисунок 5.6 – Відношення шансів розвитку інсульту з урахуванням показників тромбоцитарного гемостазу

Аналізуючи тромбоцитарну агрегацію, відмічений достовірний ризик виникнення ішемічного інсульту при збільшенні ступеня АК-індукованої агрегації тромбоцитів, що зростав в 12,5 разів (ВШ 12,5; 95 % СІ 1,42-109,92; $p=0,0011$), що можна пояснити можливим зниженням чутливості пацієнтів до лікування АСК. Відмічена також тенденція більшого у майже 4 рази ризику виникнення інсульту у пацієнтів з високим рівнем колаген-індукованої агрегації (ВШ 3,69; 95 % СІ 0,43-31,45; $p=0,26$) та вдвічі більшим ризиком у пацієнтів з підвищеним ступенем спонтанної агрегації тромбоцитів (ВШ 2,31; 95 % СІ 0,25-20; $p=0,66$), але достовірних значень ці показники не набували.

Оцінюючи вплив показників тромбоцитарного гемостазу на ризик виникнення ГКС протягом найближчого року достовірно більше значення у ризику виникнення несприятливої події в 6,69 разів мали пацієнти з

підвищеним ступенем спонтанної агрегації (ВШ 6,69; 95 % СІ 1,03-43,40; $p=0,04$) (рис.5.7).

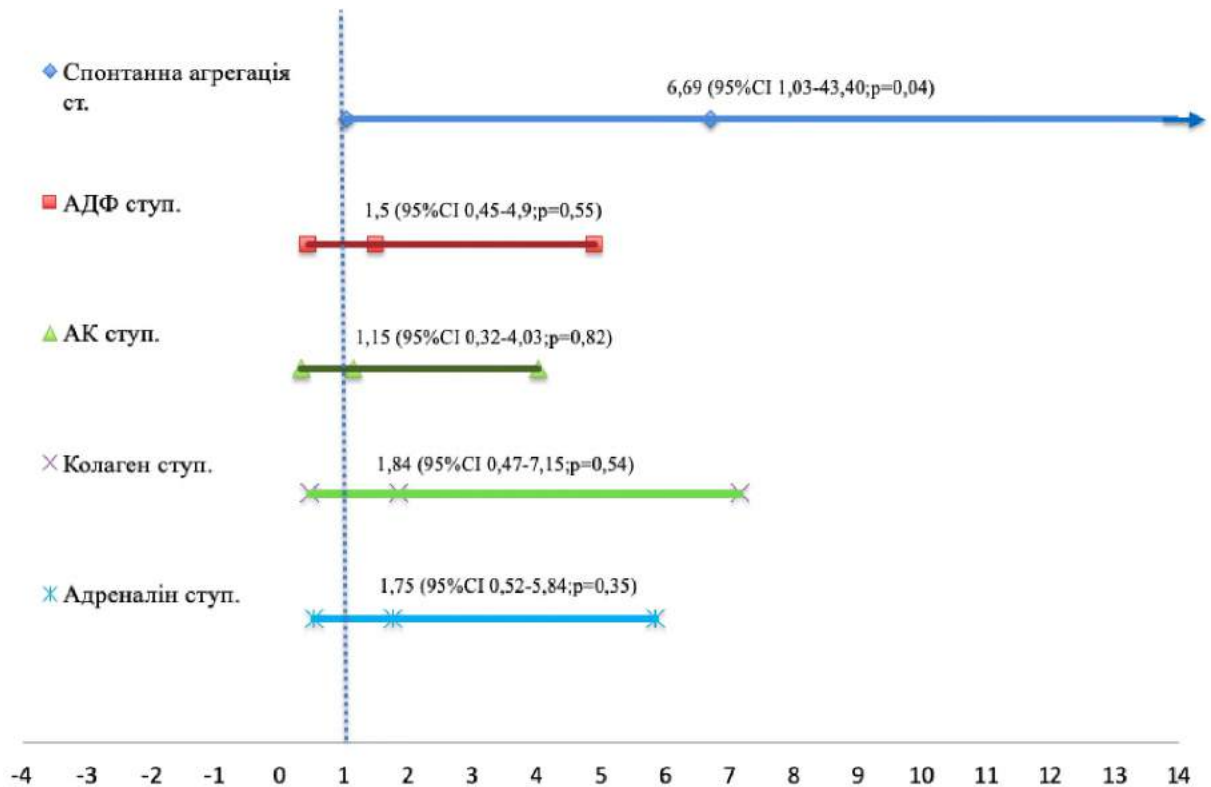


Рисунок 5.7 – Відношення шансів розвитку ГКС з урахуванням показників тромбоцитарного гемостазу

Необхідно зазначити, що відношення шансів вірогідності ГКС було майже на одному рівні незначним та не мало достовірної різниці при збільшенні АДФ-індукованої (ВШ 1,5; 95 % СІ 0,45-4,9; $p=0,55$), АК-індукованої (ВШ 1,15; 95 % СІ 0,32-4,03; $p=0,82$), колаген-індукованої (ВШ 1,84; 95 % СІ 0,47-7,15; $p=0,54$) та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (ВШ 1,75; 95 % СІ 0,52-5,84; $p=0,35$).

Отже, наявність мутованого Т-алелю гена ITGA2 асоціюється 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 > 10 років, з обтяженою спадковістю, наявними психосоматичними порушеннями та

супутнім ЦД. Звертає на себе увагу, що ризик розвитку ГКС достовірно був нижчим серед пацієнтів, які перенесли ГПМ та серед групи осіб, які мали в анамнезі ЧКВ. Наявність в анамнезі ожиріння та гіперхолестеринемії значно підвищувало ризик виникнення цієї події.

Безпосереднє відображення підвищеного ризику виникнення серцево-судинних подій зареєстровано під час аналізу тромбоцитарного гемостазу. Збільшення ступеня спонтанної, АК та колаген-індукованої агрегації тромбоцитів асоціювалось з вірогідним збільшенням ризику виникнення ішемічного інсульту. Слід зазначити, що лише високі показники рівня спонтанної агрегації відігравали значення при оцінці ризику розвитку ГКС.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [14].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань артеріальна гіпертензія займає перші позиції та є провідним чинником, який призводить до збільшення захворюваності та смертності у всьому світі та становить серйозну соціально-економічну проблему. Не зважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні гіпертонії, менше половини пацієнтів з ГХ мають артеріальний тиск нижче 140/90 мм рт.ст. [170,171]. Клінічний перебіг артеріальної гіпертензії та прогноз її наслідків більшою мірою обумовлені наявністю коморбідних станів, які мають негативний вплив на виникнення серцево-судинних ускладнень (ожиріння, ІХС, хронічна хвороба нирок, ЦД) [25, 26].

ІХС та артеріальна гіпертензія є найбільш поширеними хронічними незапальними хворобами. За даними ВООЗ поширеність ІХС значна і досягає 10 % серед дорослого населення, а серед літніх людей – 20 % і більше. В останні півсторіччя розповсюдженість ІХС має характер епідемії, посідає перше місце серед неінфекційних захворювань та є однією з основних причин інвалідності та смертності населення України [37, 172].

Протягом багатьох років основне місце у вивченні артеріальної гіпертензії відводилось дослідженню гемодинаміки. Рівень артеріального тиску є важливим, але не єдиним чинником із переліку факторів, що визначають прогноз у хворих на артеріальну гіпертензію [47,173,174]. На даний час доведено, що підвищення агрегації тромбоцитів є важливим елементом патогенезу не лише розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, а й виникнення ускладнень [58,176].

Пероральні антитромбоцитарні препарати займають перші позиції у сучасній фармакотерапії атеротромботичних серцево-судинних захворювань. В останні 20 років доведена ефективність застосування АСК

та клопідогрелю для зменшення ризику виникнення побічних явищ у пацієнтів з ІХС. Незважаючи на постійний довготривалий прийом препаратів, у частини хворих продовжується розвиток тромботичних подій. В останні роки у літературі описується можливий зв'язок між залишковою активністю тромбоцитів, визначеною за допомогою різних лабораторних тестів, та клінічним результатом, що підвищує можливість того, що «резистентність» до антитромбоцитарних препаратів може лежати в основі багатьох клінічно-несприятливих наслідків [143,177,178].

В останні роки, у міру збільшення частоти ЧКВ зі стентуванням, все більше уваги прикуто до вирішення проблем, пов'язаних з тромбозом і рестенозом всередині стентів. Тромбоз всередині стента спостерігається, за даними ангіографії, у 30% після встановлення металічних стентів без покриття та у 12% - з лікувальним покриттям. При цьому клінічно значимий стеноз розвивається за 12 місяців у < 5% пацієнтів [96]. Добре відомо, що травма судинної стінки під час втручання призводить до розвитку місцевої запальної реакції, адгезії, активації та агрегації тромбоцитів з утворенням пристінкового тромбу, міграції та проліферації гладком'язових клітин і реендотелізації а також до синтезу компонентів позаклітинного матриксу (гіалуронової кислоти, фибронектина, остеопонтіна, івібронектіна) [137].

Активация тромбоцитарної ланки гемостазу та агрегації тромбоцитів відіграє ключову роль у розвитку ішемічних подій під час ГКС та при проведенні ЧКВ [148]. Подвійна антитромбоцитарна терапія з поєднанням АСК та тієнопіридинів (клопідогрель, тікагрелор) з ГКС та при ЧКВ помітно знижує кількість небажаних ішемічних подій.

Оскільки в основі судинних катастроф лежить атеротромбоз, саме стабілізація процесів гемостазу займає ключове місце в лікуванні й профілактиці ІХС [87]. Але постійний прийом антиагрегантів не здатний повністю захистити пацієнта від гострих серцево-судинних випадків. Виявилось, що незважаючи на прийом антитромбоцитарних препаратів, у

деяких осіб спостерігалась відсутність їх антитромбоцитарної дії за результатами лабораторних тестів, остаточної причини якої досі не названо.

Причини зниженої чутливості до лікування, механізми розвитку та можливі шляхи подолання активно досліджуються, водночас й досі немає повної згоди між дослідниками відносно терміну «резистентність до антиагрегантних препаратів» внаслідок недостатньої стандартизації методів моніторингу функції тромбоцитів та загальноприйнятих порогових значень, які б дозволили поділяти пацієнтів на чутливих до терапії та резистентних [179,180].

В останні роки в літературі активно обговорюється роль генетичних факторів в розвитку гемостатичної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях [22,70-74]. Знання таких варіантів і їх фенотипові вираження можуть призвести до прогресу в оцінці ризику коронарної хвороби і ефективності терапевтичного втручання. Ранній розвиток ішемічної хвороби серця може свідчити про вплив спадкових факторів у цих пацієнтів [7].

Метою роботи була 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 відносно динаміки розвитку серцево-судинних подій.

Для вирішення вказаної мети були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити особливості спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів із ГХ та високим ризиком 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.

Дизайном передбачене відкрите, проспективне, моноцентрове дослідження.

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

Критерії включення в дослідження: верифіковані на підставі лабораторних, клінічних та інструментальних даних діагноз 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 ≤ 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.

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти були розподілені за групами. До I групи віднесли 20 пацієнтів із ГХ та високим ризиком SCORE, серед яких чоловіків – 8 (40 %), жінок – 12 (60 %), середній вік склав $60,1 \pm 2,6$. До II групи увійшли 75 хворих 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 віднесли 72 хворих на ГХ в поєднанні з ГКС, серед яких чоловіків 37 (51,4 %), жінок 35 (48,6 %), середній вік – $67,9 \pm 0,99$. В залежності від чутливості до антитромбоцитарних препаратів, у складі моно- або подвійної терапії, пацієнти з кожної групи були розподілені на підгрупи: II група - чутливі до АСК (n=26), знижена чутливість до АСК (n=29), чутливі до тієнопіридинів (n=23), знижена чутливість до тієнопіридинів (n=7), III група – чутливі до АСК (n=27), знижена чутливість до АСК (n=33), чутливі до тієнопіридинів (n=44), знижена чутливість до тієнопіридинів (n=18). Після цього, з групи пацієнтів з ГХ та ІХС (147 осіб) були відокремлені пацієнти після ЧКВ (53 особи). Серед них були виділені підгрупи, в залежності від чутливості до антитромбоцитарного лікування: чутливі до 2 препаратів (n=18), чутливі до 1 препарату (n=27) та зі зниженою чутливістю до 2 препаратів (n=11). На етапі визначення поліморфізму С807Т гена ІТGA2 спочатку усі пацієнти були розподілені залежно від генотипу С/С – 49 осіб (29,3 %), С/Т – 61 (36,6%) та Т/Т – 57 (34,1%). Надалі був здійснений аналіз розподілу по групам, у I групі було 3 пацієнти з генотипом С/С (15 %), 8 з С/Т (40 %) та 9 з Т/Т (45 %), II групу склали 26 осіб с С/С (34,7 %), 24 з С/Т (32 %) та 25 з Т/Т (33,3 %), з III групи С/С генотип мали 20 осіб (27,8 %), С/Т – 29 (40,3 %) та Т/Т – 23 (31,9 %). Наступним етапом було визначення чутливості в залежності від поліморфізму С807Т гена ІТGA2, внаслідок якого пацієнти з ГХ та ІХС (147 осіб) були розподілені на підгрупи чутливих та зі зниженою чутливістю до АСК та тієнопіридинів. Чутливих до АСК (n=53) з генотипом С/С було 26 (49,1 %), С/Т – 19 (35,8 %) та Т/Т – 8 (15,1 %), знижену чутливість мали 62 пацієнти: 10 з генотипом С/С (16,2 %), 18 з С/Т (29 %) та

34 з Т/Т (54,8 %). До тієнопіридинів мали чутливість 67 хворих, серед них з генотипом С/С було 25 осіб (37,3 %), з С/Т – 25 (37,3 %) та з Т/Т – 17 (25,4%), знижена чутливість до цієї молекули була у 25 осіб – С/С у генотипі мали 4 пацієнти (16%), С/Т – 8 (32 %) та Т/Т 13 (52 %). З групи пацієнтів, які мали в анамнезі ЧКВ (53 особи) були також відокремлені хворі на підгрупи в залежності від терапії: чутливі до 2 препаратів (n=18): С/С – 11 (61,1 %), С/Т – 6 (33,3 %), Т/Т – 1 (5,6 %); зі зниженою чутливістю хоча б до одного препарату (n=35): С/С – 6 (17,1 %), С/Т – 7 (20 %) та Т/Т – 22 (62,9 %). На останньому етапі дослідження була здійснена прогностична оцінка виникнення тромботичних ускладнень впродовж річного спостереження. Із загальної кількості пацієнтів (n=167) ГКС розвинувся у 13 (7,8 %), ішемічний інсульт у 7 (4,2 %) та ТЕЛА у 1 хворого (0,6 %).

Діагноз ГХ, ІХС, ГКС 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).

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 C807T 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 квантилі. 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. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). Для визначення впливу поліморфізму C807T 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.

В першому розділі дисертаційної роботи проведений аналіз літературних даних щодо поширеності ГХ та особливостей її перебігу на тлі ІХС, вивчення гемостазіологічної та генетичної складової патогенезу захворювань, а також обґрунтована необхідність визначення резистентності до антитромбоцитарної терапії у хворих з ГХ та ІХС.

У другому розділі описано матеріали і методи дослідження та представлена клінічна характеристика хворих.

У третьому розділі увага зосереджена на результатах дослідження тромбоцитарного гемостазу у хворих на ГХ з високим ризиком SCORE, у пацієнтів з ГХ та супутньою ІХС та проведено визначення чутливості до антитромбоцитарної терапії. Для оцінки змін тромбоцитарної ланки гемостазу нами було обстежено 197 пацієнтів: 30 практично здорових, 20 хворих на ГХ з високим ризиком SCORE, 75 з ГХ та стабільними формами ІХС та 72 з ГХ та ГКС. З групи хворих на ГХ та ІХС були відокремлені у підгрупу 53 пацієнти після ЧКВ. Пацієнти всіх груп були співставні за віком та коморбідністю. Оцінка функціональної активності тромбоцитів здійснювалась за допомогою визначення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, визначення чутливості до антитромбоцитарних препаратів за допомогою агрегації с тест-картриджами AA/ADP.

Усі пацієнти з ГХ та ІХС отримували антитромбоцитарне лікування. Монотерапія АСК в дозі 75-100 мг на добу застосовувалась у 45 осіб з групи пацієнтів зі стабільними формами ІХС (60 %) та у 10 осіб хворих з ГКС (13,9 %). Монотерапію тієнопіридинами отримували 20 хворих зі стабільними формами ІХС (26,7 %) та 12 хворих з ГКС (16,7 %). Комбіновану антитромбоцитарну терапію отримували 10 пацієнтів II-ої групи (13,3 %) та 50 пацієнтів з III-ої (69,4 %).

Було встановлено, що ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів вірогідно відрізнявся між всіма групами: найвищі показники зареєстровані в групі хворих на ГХ з високим ризиком SCORE (I) ($3,68 \pm 1,06$; 95 % CI 3,18-4,18), у пацієнтів з ГХ та ГКС (III) він був дещо нижчим ($1,96 \pm 0,93$; 95 % CI

1,74-2,18), а хворі зі стабільними формами ІХС (II) продемонстрували найнижчі значення цього показника ($1,4 \pm 0,6$; 95 % СІ 1,03-1,77). $F=25,58$, $p < 0,0001$. При цьому у пацієнтів II групи рівень спонтанної агрегації серед обстежених груп найменше відрізнявся від контрольних значень (в 1,5 рази) у той час, як у пацієнтів III групи він більше ніж в 2 рази перевищив ці показники. Рівень спонтанної агрегації у I групі на 62 % був вищим за показники II групи хворих та у 4,2 рази перевищував контрольні значення. Результати, які отримані нами у ході дослідження підтверджуються даними інших дослідників [181-184]. Зниження рівня спонтанної агрегації у II групі може бути пов'язано з довготривалим лікуванням антитромбоцитарними препаратами, пацієнти з I групи отримували лише симптоматичне лікування. Слід зазначити, що за даними окремих авторів саме рівень спонтанної агрегації визначає дійсно функціональну активність в кров'яному руслі, можливо саме тому ці хворі відносились до групи високого ризику ССЗ, оскільки активація тромбоцитів обумовлює активність початкових ланок тромбоутворення та вірогідність утворення тромбів, зокрема в коронарному руслі [58].

Враховуючи, що 60 % хворих з II групи та 13,9 % – з III групи приймали АСК, а 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 нами було прийняте рішення провести порівняльну оцінку агрегації тромбоцитів, стимульованої АК та АДФ. Аналізуючи ступінь 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 було вище показника 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 % CI 37,48-48,31). Усі групи вірогідно відрізнялись між собою ($F=7,28$; $p=0,0001$). Пацієнти двох груп: I та II мали достовірну різницю в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Група III відрізнялась від I групи на 12,5 % ($p < 0,05$). Найнижчий рівень АДФ-агрегації був у II групі ($30,32 \pm 1,6$) вірогідно пов'язаний з прийомом антитромбоцитарної терапії, яка пригнічує агрегативні властивості тромбоцитів. Отримані дані знайшли підтвердження у багатьох раніше проведених дослідженнях [6, 17, 47].

Пацієнти усіх груп мали підвищений ступінь колаген-агрегації в порівнянні зі здоровими особами, але достовірно не відрізнялись між собою. В цей же час ступінь адреналін-індукованої агрегації достовірно відрізнявся від групи контролю та між групами в цілому лише в осіб з ГХ та високим ризиком SCORE ($23,97 \pm 7,63$, 95%CI 20,4-27,54) ($p < 0,05$), що було описано вперше.

На наступному етапі було проведене дослідження чутливості до антитромбоцитарної терапії серед 147 пацієнтів з ГХ та ІХС (II та III група), з них 69 (46,9 %) чоловіків та 78 (53,1 %) жінок. Монотерапію АСК отримували 55 пацієнтів (45 осіб II гр. та 10 осіб з III гр.), тієнопіридинами 32 особи (20 – II гр., 12 – III гр.) та комбінацію з обох препаратів приймали 60 пацієнтів (10 осіб II гр. та 50 осіб III гр.).

Загальна кількість хворих, які отримували терапію АСК, яка була також складовою частиною комбінованої терапії, становила 115 осіб. Більшість з них мали знижену чутливість до цієї діючої речовини - 59,1 % ($PAI > 5$). Серед пацієнтів, які приймали препарати тієнопіридинового ряду, у складі комбінованої терапії - 72,8 % мали знижену чутливість до проведеного лікування. Аналізуючи відповідь на антитромбоцитарну терапію у пацієнтів по групах звертає на себе увагу, що у обох групах 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 [12,112-114]. У пацієнтів, які приймали тієнопіридини, як у комбінації, так і у монотерапії, серед обох груп ступінь зниження тромбоцитарної активності свідчив про ефективність лікування («чутливі»): серед пацієнтів зі стабільними формами ІХС (II гр.) з 30 хворих значення тромбоцитарного індексу нижче 5 було зареєстровано у 23 осіб (76,6%), майже такі ж результати визначались і в пацієнтів з ГХ+ГКС (III гр.) – 44 осіб (71%).

Враховуючи, що за результатами експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові частина пацієнтів мала різну ступінь нечутливості до АСК та тієнопіридинів нами було вирішено провести порівняльний аналіз серед, так званих, чутливих та зі зниженою чутливістю до антитромбоцитарної терапії пацієнтів за результатами лазерної агрегометрії.

Аналізуючи ступінь спонтанної агрегації нами було показано, що у групі чутливих II групи ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів перевищував контрольні значення на 53 % ($1,35 \pm 0,47$; 95 % СІ 0,75–1,95) проте, статистично значимо від контролю не відрізнявся ($0,88 \pm 0,30$; 95 % СІ 0,77-1,0). Однак, при аналізі спонтанної агрегації серед хворих на стабільні форми ІХС (II гр.) зі зниженою чутливістю було показано, що цей ступінь в 2,3 рази перевищував дані контрольної групи ($2,03 \pm 1,86$; 95 % СІ 1,32-2,74). Внаслідок цього нами було зроблено висновок, що аналіз агрегації тромбоцитів повинен проводитись окремо у підгрупах відповідно чутливості. Аналіз спонтанної агрегації у пацієнтів з ГХ та ГКС (III гр.) також показав переважання рівня спонтанної агрегації серед осіб зі зниженою чутливістю ($2,09 \pm 0,93$; 95 % СІ 1,76-2,41). В даному випадку у обох підгрупах ступінь спонтанної агрегації достовірно перевищував

значення контрольної групи, без суттєвої різниці між собою (дані осіб зі зниженою чутливістю були в 1,5 рази вищими).

Більш суттєві відмінності були знайдені нами при аналізі АК-індукованої агрегації тромбоцитів. Так, ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів зі стабільними формами ІХС, які вважались чутливими, за результатами експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові ($15,10 \pm 9,37$; 95 % СІ 11,32-18,89), на 52 % був меншим за контрольні значення ($28,82 \pm 4,87$; 95 % СІ 27,0-30,64), у той час як серед осіб зі зниженою чутливістю він практично не відрізнявся від контролю не зважаючи на терапію АСК ($28,12 \pm 4,19$; 95 % СІ 26,53-29,72). Слід зазначити, що між підгрупами було встановлено достовірну різницю на 86 % ($p < 0,0001$, $F = 45,78$).

Колаген-індукована агрегація тромбоцитів також мала суттєві відмінності серед чутливих та зі зниженою чутливістю пацієнтів. Так у хворих II групи різниця між чутливими ($20,73 \pm 12,21$; 95 % СІ 15,8-25,66) та зі зниженою чутливістю ($28,12 \pm 10,33$; 95 % СІ 24,11-32,12) складала 35 % та набувала достовірності ($p = 0,02$, $F = 5,78$). У пацієнтів з ГХ та ГКС нами спостерігалась подібна залежність (на 21 %, $24,54 \pm 7,39$; 95% СІ 21,62-27,47 та $29,8 \pm 10,79$; 95 % СІ 25,99-33,64 відповідно; $F = 4,65$; $p = 0,03$). Таким чином, і колаген-індукована агрегація тромбоцитів також мала відповідь на реакцію з АСК. В окремих, раніше проведених дослідженнях, АСК впливає не тільки на АК-індуковану агрегацію тромбоцитів, а також має певний вплив на колаген-індуковану агрегацію, що і було підтверджено нашими дослідженнями [10, 185-190].

Аналогічне дослідження було проведено нами і серед хворих, які лікувались тієнопіридинами. На відміну від показників на фоні прийому АСК у пацієнтів зі зниженою чутливістю із ГХ та стабільними формами ІХС спонтанна агрегація була на 92 % вищою за контрольні значення та у 2,8

рази більшою за отримані дані чутливих, 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; $F=4,82$; $p=0,03$).

Враховуючи, що механізм дії тієнопіридинових антитромбоцитарних препаратів пов'язаний із блокуванням АДФ-рецепторів найбільш суттєві результати ми очікували при аналізі ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Дійсно, серед хворих II групи, які за даними експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові відповіли на терапію тієнопіридинами, показник ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів був на 22 % нижчим від 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 осіб зі зниженою чутливістю, у яких цей рівень був вищим на 48 % ($40,43 \pm 4,83$; 95 % CI 35,95-44,9) та перевищував значення контрольної групи у 1,2 рази. Різниця між підгрупами набувала достовірних значень ($F=17,5$; $p=0,0001$).

Подібні зміни були знайдені нами також і серед чутливих пацієнтів II групи: АДФ-індукована агрегація тромбоцитів була на 18 % нижчою за контроль ($28,59 \pm 10,62$; 95 % CI 25,36-31,8), серед осіб зі зниженою чутливістю на 16 % перевищувала контрольні значення ($40,38 \pm 6,14$; 95 % CI 37,32-43,43). При цьому різниця між групами становила 41 % і була статистично достовірною ($F=19,38$; $p=0,0001$) [179,147].

Реваскуляризація міокарда вже протягом практично півстоліття незмінно залишається основною стратегією в терапії ІХС. У більшості випадків у хворих зі стабільними формами ІХС відновлення кровотоку в коронарних артеріях призводить до об'єктивного поліпшення соматичного статусу, а пацієнтам з ГКС своєчасна реваскуляризація міокарда рятує життя. Однак проведення ЧКВ (ургентного чи планового) не означає усунення головної проблеми, що обумовило необхідність у виконанні цих процедур, - системного атеросклерозу. Прогресування серцево-судинної патології є фактором ризику повторних ішемічних подій. Щоб уникнути їх, пацієнт повинен отримувати оптимальну терапію, спрямовану на зниження активності тромбоцитів і попередження утворення тромбів [96].

Надалі, було визначено резистентність до антитромбоцитарної терапії у пацієнтів, які мали в анамнезі ЧКВ (53 особи) та які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію. Чутливими до обох препаратів були 18 осіб (34%), до одного з препаратів – 24 (45,2 %) та 11 осіб (20,8 %) виявились зі зниженою чутливістю 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 відповідь. Результати нашого обстеження узгоджуються з даними раніше проведених досліджень, Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al [191].

Аналізуючи ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів у всіх пацієнтів, які приймали антитромбоцитарне лікування, в тому числі, які мали знижену чутливість до одного або двох препаратів, був достовірно вищим за контрольні значення (чутливі до 2 препаратів – $1,52 \pm 0,86$, 95 % CI 1,09-1,95, $p < 0,05$, чутливі до 1 препарату – $2,10 \pm 1,18$, 95 % CI 1,6-2,6, $p < 0,01$, знижена чутливість до 2 препаратів – $2,16 \pm 1,37$, 95 % CI 1,24-3,09, $p < 0,01$ до контролю $0,88 \pm 0,30$, 95 % CI 0,77-1,00, відповідно). Отже, в жодному з випадків не вдавалось досягти адекватної, контрольованої спонтанної агрегації тромбоцитів, навіть у чутливих пацієнтів.

Аналіз ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів показав, що суттєві відмінності від контролю були знайдені лише у пацієнтів зі зниженою чутливістю до 2 антитромбоцитарних препаратів, їх АДФ-агрегація виявилась на 13 % більшою за контрольні значення ($39,34 \pm 2,62$, 95% CI 37,58-41,11 до $34,75 \pm 5,23$; 95 % CI 32,8-36,71, відповідно; $p < 0,05$). Пацієнти, чутливі до лікування або чутливі лише до 1 з препаратів не показали достовірної різниці від контрольної групи. Однак, при порівнянні даних серед чутливих та зі зниженою чутливістю пацієнтів було показано, що різниця між пацієнтами, чутливими до обох препаратів та зі зниженою чутливістю до обох препаратів складала 36 % ($p = 0,007$). Між пацієнтами чутливими лише до 1 з препаратів та зі зниженою чутливістю до 2

препаратів різниця також була достовірною ($30,14 \pm 10,94$ 95 % CI 25,51-34,76 та $39,34 \pm 2,62$ 95 % CI 37,58-41; $p=0,012$).

Проводячи міжгрупові порівняння слід зазначити, що статистично значущою була різниця в ступені АК-індукованої агрегації тромбоцитів між пацієнтами чутливими до обох препаратів та зі зниженою чутливістю до лікування 2 препаратами, і становила 67 % ($19,17 \pm 11,31$ 95% CI 13,43-24,79 та $32,03 \pm 3,79$ 95 % CI 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 % CI 13,43-24,79 та $30,61 \pm 6,95$; 95 % CI 27,67-33,55, відповідно; $p=0,0001$). Подібні результати дослідження функціональної активності тромбоцитів, а саме змін АК та АДФ індукованої агрегації тромбоцитів були знайдені Wadowski P.P. при дослідженні пацієнтів, які знаходились на подвійній антитромбоцитарній терапії [192], а також Mayer K. [177] та Dominick J. [178], які відмітили значні зміни у нечутливих до АСК пацієнтів у АК-індукованій агрегації тромбоцитів, у пацієнтів після ЧКВ.

У хворих з ГХ та ІХС після ЧКВ, зі зниженою чутливістю до 1 або 2 препаратів ступінь колаген-індукованої агрегації тромбоцитів виявився вищим за контрольні значення (чутливі до 1 препарату - $28,64 \pm 10,61$; 95% CI 24,16-33,12, знижена чутливість до 2 препаратів - $31,13 \pm 8,93$; 95% CI 25,13-37,14 та $20,94 \pm 4,68$, 95 % CI 19,19-22,69, відповідно; $p < 0,05$), що свідчило про те, що у цій категорії пацієнтів не вдавалося досягти адекватного контролю колаген-індукованої агрегації тромбоцитів за допомогою антитромбоцитарного лікування.

Таким чином найнижчий ступінь агрегаційної здатності тромбоцитів був відзначений нами у пацієнтів, чутливих до обох антитромбоцитарних препаратів, що є очікуваним результатом. При зменшенні чутливості до антитромбоцитарного лікування, до 1 або 2 препаратів функціональна активність тромбоцитів зростала, що особливо позначалось на АДФ та АК-

індукованій агрегації та практично не мала впливу на колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів. Деякі аспекти нашого дослідження знайшли підтвердження у роботі Vozzi L.M та ін., 2016, у пацієнтів на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії були зареєстровані помітні зміни при оцінці тромбоцитарного гемостазу з індукторами АДФ, АК та колагену [193].

Отже, не зважаючи на подвійне антитромбоцитарне лікування, частина пацієнтів залишається мало чутливою або не чутливою до цього виду патогенетичної терапії, що слід враховувати під час вибору тактики ведення даної категорії пацієнтів з ГХ на тлі різних форм ІХС [11]. Хоча визначення функціональної активності тромбоцитів не рекомендоване для рутинного контролю до антитромбоцитарного лікування, знайдені нами результати підтверджують доцільність визначення цих лабораторних показників до переліку обстеження, особливо у пацієнтів з високим ризиком тромботичних ускладнень.

У четвертому розділі дисертаційної роботи нами проведено вивчення поширеності поліморфізму С807Т гена ITGA2 у пацієнтів з ГХ та ІХС. Визначення зв'язку певного генотипу одного чи декількох поліморфних маркерів із захворюванням та подальша оцінка індивідуального генетичного ризику є важливим аспектом у розробці диференційованого підходу до профілактики та лікування ІХС та її ускладнень залежно від генетичної схильності конкретного пацієнта.

Спочатку ми оцінили вплив поліморфізму С807Т гена ITGA2 на фактори ризику серцево-судинних захворювань. Було визначено, що наявність у пацієнтів мінорного Т-алелю гена ITGA2 асоціюється з гострим перебігом ІХС та має зв'язок із захворюваннями у патогенезі яких переважає тромбофілічна складова (ТГВ – 48,5 %, церебро-васкулярні стани – 44,7 %), у той час як гетерозиготний варіант гена супроводжує розвиток ЦД та ФП – 40,8 % та 50 % відповідно. Отримані нами результати збігаються з деякими даними попередніх закордонних досліджень. Moshfegh та його колеги вперше описали потрійний ризик виникнення ГКС серед

носіїв генотипу Т/Т в порівнянні з носіями нативного С-генотипу гена ITGA2 [194]. Наступні дослідження також підтвердили зв'язок мутованого Т-алелю з розвитком гострих ішемічних подій [22, 60, 195-198].

Надалі, ми провели оцінку функціональної активності тромбоцитів залежно від поліморфізму С807Т гена ITGA2 у досліджуваних групах. Серед групи хворих з ГХ та високим ризиком SCORE у осіб із нативним генотипом спостерігався найменший ступінь спонтанної, АДФ та колаген-індукованої агрегації тромбоцитів. Натомість, наявність мінорного Т-алелю асоціювалась із зростанням ступеня спонтанної, АДФ та колаген-індукованої агрегації, що доцільно враховувати при призначенні відповідної антитромбоцитарної терапії [17]. Слід відзначити, що АК-індукована агрегація тромбоцитів менш схильна до впливу генотипу ITGA2. Отже, можливо припустити що лікування АСК у цієї категорії пацієнтів не буде мати відмінностей впливу на тромбоцити незалежно від генотипу, що вивчався. У пацієнтів зі стабільними формами ІХС ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів не залежав від генотипу та був вищим за контрольні значення ($0,78 \pm 0,23$, 95 % CI $0,67-0,88$) на 43 % при С/С генотипі ($1,12 \pm 0,67$, 95 % CI $0,44-1,8$; $p < 0,01$), на 93 % при С/Т генотипі ($1,51 \pm 0,65$, 95 % CI $0,81-2,21$; $p < 0,01$) та у 2 рази при Т/Т генотипі ($1,58 \pm 0,48$, 95 % CI $0,97-2,2$; $p < 0,01$) без достовірної різниці між підгрупами.

Приблизно така ж залежність спостерігалась при АДФ-індукованій агрегації тромбоцитів. Враховуючи що переважна більшість пацієнтів отримували АСК, як антитромбоцитарний препарат, слід зазначити, що тільки пацієнти з С/С та С/Т генотипами мали достатню відповідь на дане лікування. Т/Т генотип асоціювався з відсутністю адекватної відповіді на АСК. Також спостерігалась значна відмінність у ступені АК-індукованої агрегації між підгрупами пацієнтів. Так у пацієнтів з С/С генотипом спостерігався найнижчий ступінь агрегації, який на 43 % був меншим за показники С/Т генотипу ($p = 0,001$) та на 68 % – за Т/Т генотип ($p < 0,0001$).

У пацієнтів з ГК+ГКС, які мали мінорний Т-алель, ступінь як спонтанної так і індукованої агрегації тромбоцитів значно перевищував контрольні показники. При цьому у випадку АК, колаген та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів дані достовірно перевищували контрольні значення ($p < 0,05$). Таким чином, показники, зареєстровані у вказаній підгрупі пацієнтів були свідченням недостатньої ефективності антитромбоцитарного лікування та можливої залежності її від поліморфізму С807Т гена ITGA2 [72].

При аналізі функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів, нами було об'єднано хворих II та III груп – 147 осіб. Антитромбоцитарну терапію отримували усі пацієнти: у вигляді АСК – 55 осіб (36,4 %), тієнопіридинів – 32 особи (21,8 %) та комбінацією з обох препаратів – 60 осіб (40,8 %). Із загальної групи пацієнтів з ІХС було сформовано групи чутливих та зі зниженою чутливістю до лікування антитромбоцитарними препаратами, які були розподілені залежно від результатів експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові. Знижену чутливість до антитромбоцитарної терапії, як до моно так і до комбінованої, мали 48 осіб (32,7 %), з них приймали лише АСК – 26 хворих, тієнопіридини – 11 та подвійну терапію отримували, також 11 пацієнтів. До одного з препаратів під час лікування подвійною антитромбоцитарною терапією мали різну ступінь нечутливості 27 осіб (18,4 %) до АСК – 24 пацієнти, до тієнопіридинів - 3. Надалі ми розділили хворих в залежності від чутливості до окремої молекули антитромбоцитарної терапії не відокремлюючи моно та комбіновану терапію. З 147 осіб у 115 хворих до складу антитромбоцитарної терапії входила АСК та у 92 осіб тієнопіридини. У кожній з груп (знижена чутливість, чутливі) було виділено підгрупу відповідного генотипу: С/С – нативний генотип, С/Т-змішаний та пацієнти з мутованими алелями гена - Т/Т.

Аналіз функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів, які отримували терапію АСК та тієнопіридинами дозволив виявити найбільш

суттєві відмінності в колаген-індукованій агрегації тромбоцитів, як серед чутливих так і серед осіб зі зниженою чутливістю до лікування. В обох випадках нами було знайдено достовірну різницю між С/С та Т/Т генотипом, яка серед чутливих ($18,46 \pm 2,07$, 95 % СІ 14,19-22,73 та $26,46 \pm 4,96$, 95 % СІ 14,72-38,21 відповідно; $p < 0,05$) – 43 %, так і серед осіб зі зниженою чутливістю – 42 % ($23,28 \pm 5,07$, 95%СІ 11,8-34,75 та $32,98 \pm 1,63$, 95 %СІ 29,64-36,31, відповідно; $p = 0,01$). Але, крім цього при порівнянні за генотипом серед чутливих було отримано результати, які свідчили що між С/С та С/Т генотипом також існує достовірна різниця на 45 % ($p = 0,04$), а серед осіб зі зниженою чутливістю між С/Т та Т/Т генотипом на 34 % ($p < 0,002$). Це було очікуваним, оскільки досліджуваний ген ITGA2 відповідальний за зв'язок фібрилярного колагену через мембранні рецептори GP Ia/IIa на тромбоцитах [199]. Слід зазначити, що очевидно цей зв'язок також робить суттєвий внесок у формування ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів, особливо у групі чутливих пацієнтів, як до лікування тієнопіридинами, так і до лікування АСК (у пацієнтів с С/С генотипом ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів був на 90 % меншим ніж у пацієнтів з Т/Т генотипом). Окрім того, ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів як серед чутливих ($p < 0,05$) так і серед осіб зі зниженою чутливістю ($p < 0,0001$) суттєво відрізнявся між С/С та Т/Т генотипом. Звертає на себе увагу, що серед чутливих з Т/Т генотипом ($22,69 \pm 3,34$, 95 % СІ 14,78-30,6) ці показники були у 1,6 рази вищими. Серед осіб зі зниженою чутливістю з Т/Т генотипом ($32,42 \pm 0,8$, 95 % СІ 30,79-34,06) відповідний показник перевищував у 1,2 рази дані групи контролю, що набувало достовірної різниці ($28,26 \pm 0,88$, 95% СІ 27,0-30,64; $p < 0,05$). Окрім того, серед пацієнтів зі зниженою чутливістю також спостерігалась достовірна різниця між С/Т та Т/Т генотипом ($p < 0,01$).

Оскільки пацієнти після ЧКВ в обов'язковому порядку підлягають подвійній антитромбоцитарній терапії, то визначення чутливості до

застосованого лікування відіграє надзвичайно важливу роль у прогнозуванні виникнення подальших тромботичних ускладнень. В зв'язку з цим пацієнти з ІХС після ЧКВ, які обстежувались нами, були поділені на дві підгрупи: I підгрупу склали пацієнти, які за даними експрес-методу лазерної агрегометрії в цільній крові виявились чутливими до обох антитромбоцитарних препаратів (18 осіб) у II-гу підгрупу були включені пацієнти з різним ступенем нечутливості хоча б до одного препарату (35 осіб), сюди ж і увійшли пацієнти, які мали різну ступінь нечутливості і до обох препаратів (11 осіб). В межах кожної підгрупи ми виділяли та порівнювали функціональну активність тромбоцитів залежно від генотипів C/C, C/T, T/T поліморфного сайту C807T (rs1126643) гена ITGA2. Було визначено, що наявність мутованого алелю в генотипі ITGA2 у пацієнтів впливає на функціональну активність тромбоцитів при її стимуляції колагеном. Враховуючи, що вплив генетичного поліморфізму мембранних глікопротеїнів тромбоцитів (GPIa, GPIb, GPIIb/IIIa і GPVI) на реактивність тромбоцитів та взаємозв'язок агрегаційної активності тромбоцитів з мутаціями ЦОГ-1, ЦОГ-2, рецепторів тромбоксану A2 [160] можуть мати вирішальне значення для перебігу захворювання у пацієнтів. В даному випадку знайдені нами зміни були очікуваними. У доступній літературі, як вітчизняній так і закордонній, нами не було знайдено результатів дослідження функціональної активності тромбоцитів з різними індукторами агрегації у пацієнтів з C807T поліморфізмом гена ITGA2. Отже, знайдені нами результати описані вперше. Слід також зазначити, що серед пацієнтів зі зниженим ступенем чутливості хоча б до одного з антитромбоцитарних препаратів вираженість реакції тромбоцитів на індуктор виявилась більш достовірною за наявності T/T генотипу при дослідженні з адреналіном та колагеном та мала відчутну тенденцію до збільшення при індукції АДФ. Між підгрупами пацієнтів чутливих до лікування з C/C ($20,13 \pm 2,1$, 95 % СІ 15,44-24,8) та C/T генотипом ($27,73 \pm 1,97$, 95 % СІ 22,64-32,8) ступінь колаген-індукованої агрегації тромбоцитів відрізнявся на 38 %. 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 ($21,43 \pm 0,97$, 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 ($F=10,38$; $p=0,001$). У пацієнтів зі зниженою чутливістю хоча б до одного з препаратів, які мали Т/Т генотип ($34,29 \pm 2,06$, 95% СІ 30,0-38,6) ступінь колаген-індукованої агрегації тромбоцитів також значно перевищував показники С/С ($20,01 \pm 0,94$, 95 % СІ 17,58-22,4) та С/Т ($22,2 \pm 0,87$, 95 % СІ 20,06-24,3) генотипів ($F=11,23$; $p<0,0001$). Ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів достовірно відрізнявся лише в підгрупі осіб зі зниженою чутливістю до лікування, при цьому цей ступінь у пацієнтів з Т/Т генотипом ($24,21 \pm 1,49$, 95 % СІ 21,1-27,3) перевищував аналогічні значення С/С генотипу ($16,77 \pm 2,55$, 95 % СІ 10,2-23,34) на 44 %, а також виявився достовірно вищим за показники групи контролю ($p<0,05$).

Таким чином можна припустити, що наявність мінорного Т-алелю гена ITGA2 призводить до збільшення функціональної активності тромбоцитів, що і обумовлює знижену чутливість до антитромбоцитарної терапії.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений визначенню прогностичної оцінки виникнення тромботичних ускладнень впродовж річного спостереження у пацієнтів з ГХ та ІХС. Із загальної кількості пацієнтів ($n=167$) ГКС розвинувся у 13 (7,8 %), ішемічний інсульт у 7 (4,2%) та ТЕЛА у 1 хворого (0,6 %).

Було з'ясовано, 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; $p=0,0011$), що було описано вперше. При цьому ризик розвитку ГКС у даної категорії хворих збільшувався в 6,69 разів (ВШ 6,69; 95%СІ 1,03-43,40; $p=0,04$) за умов високого рівня спонтанної агрегації. Подібні дані

були підтверджені у дослідженні Усачевої О.В. з колегами, в якому наведене припущення, що гіперагрегація тромбоцитів при спонтанній агрегації тромбоцитів з коронарним атеросклерозом, на фоні антитромбоцитраного лікування, може лежати в основі розвитку повторних судинних подій [200].

Таким чином, в дисертаційній роботі було досліджено функціональну активність тромбоцитів у хворих з ГХ та різними формами ІХС, вивчено чутливість до проведеного антитромбоцитарного лікування у пацієнтів з ГХ на тлі ІХС, зокрема у пацієнтів після ЧКВ, визначено взаємозв'язок поліморфізму С807Т гена ITGA2 з факторами ризику до серцево-судинних подій, підвищеною агрегаційною активністю тромбоцитів та резистентністю до антитромбоцитарних препаратів, а також проаналізовано ризики тромботичних ускладнень впродовж річного спостереження.

Дане дослідження дозволило виявити активацію тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів з ГХ та високим ризиком SCORE, як на рівні спонтанної так і на рівні індукованої агрегації тромбоцитів. Показано, що при поєднанні ГХ з різними формами ІХС на тлі антитромбоцитарної терапії зберігається високий рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, при цьому наявність ГКС частіше асоціюються із недостатнім зниженням АДФ- та АК- індукованої агрегації тромбоцитів. Було встановлено, що знижена чутливість до АСК спостерігається у 52,7 % осіб зі стабільними формами ІХС та 65% – із ГКС, у той час як різний ступінь зниження чутливості до тієнопіридинів відмічено у 22,7 % та 27,4 % хворих, відповідно. Слід зазначити, що у підгрупі пацієнтів з ГХ та ІХС, 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. Визначено роль поліморфізму С807Т гена ITGA2 у гострому перебігу ІХС, мутована Т-алель мала чіткий зв'язок із захворюваннями, у патогенезі яких переважала тромбофілічна складова (ТГВ, церебро-васкулярні стани), у той час як гетерозиготний варіант гена супроводжував розвиток ЦД та ФП. Також

відмічена тенденція підвищення показників тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів, носіїв мінорного T-алелю. АК, колаген та адреналін індукована агрегація тромбоцитів достовірно перевищувала контрольні значення, що є ознакою недостатньої чутливості до антитромбоцитарного лікування. Було встановлено, що підвищений рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, асоціювався із збільшенням частоти виникнення ГКС, а високий рівень АК – ішемічного інсульту.

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 ($49,8 \pm 7,74$, 95 % СІ 43,84-55,76 проти $28,26 \pm 4,87$, 95 % СІ 27,00-30,64, відповідно), колаген ($32,94 \pm 7,17$, 95 % СІ 27,42-38,45 проти $21,43 \pm 4,76$, 95 % СІ 19,42-23,44, відповідно) та адреналін ($23,26 \pm 4,09$, 95 % СІ 20,01-26,31 проти $17,7 \pm 8,21$, 95 % СІ 14,28-21,99, 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 тієнопіridини, 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с артериальной гипертензией в сочетании с воспалительными заболеваниями суставов / И. М. Фуштей, С. Л. Подсевахина, А. И. Паламарчук и др. *Сімейна медицина*. 2016. № 1 (63). С. 75–78.
2. Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Stefanadis C. Biomarkers, erectile dysfunction, and cardiovascular risk prediction: the latest of an evolving concept. *Asian J. Androl.* 2015. Vol. 17 (1). P. 17–20.
3. Niaz S., Latif J., Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. *Pakistan J. Med. Sci.* 2019. Vol. 35 (3). P. 641–646.
4. Нетяженко Н. В. Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазмового гомостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція : автор. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук. К., 2016. 35 с.
5. Приступа Л. Н., Савенко І. І. Зміни системи гомостазу і поліморфізм гену тромбоцитарного глікопротеїну GPIIb/IIIa у хворих на ішемічну хворобу серця та ефективність антиагрегантного лікування. *Серце і судини*. 2014. № 1. С. 106–111.
6. Взаємозв'язок між параметрами функції тромбоцитів і біохімічними показниками крові у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою / А. М. Кравченко, В. С. Пасько, О. М. Костюкевич, Л. К. Беньковська. *Клінічна та профілактична медицина*. 2017. № 2. С. 24–27.
7. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2017 р. / ДЗ «Центр медичної статистики». К., 2017. <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>.
8. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. Lights and shadows of platelet function tests to guide the best therapeutic approach / G. Cimmino, E.

Gallinoro, L. Di Serafino et al. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019. Vol. 12. DOI : 10.2174/1570161117666190513105859.

9. Circulating monocyte-platelet aggregates are a robust marker of platelet activity in cardiovascular disease / N. Allena, T. J. Barretta, Y. Guo et al. *Atherosclerosis.* 2019. Vol. 282. P. 11–18. DOI : 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.029.

10. The lack of aspirin resistance in patients with coronary artery disease / N. Homoródi, E. G. Kovács, S. Leé et al. *J. Transl. Med.* 2016. Vol. 14. P. 74. DOI : 10.1186/s12967-016-0827-7.

11. High Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Randomised Controlled Trial Comparing Prasugrel and Clopidogrel / T. Geisler, J. Booth, E. Tavlaki et al. *PLoS One.* 2015. Vol. 10 (8). P. e0135037. DOI : 10.1371/journal.pone.0135037.

12. Pettersen A. A., Arnesen H., Seljeflot I. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity. *Vasc. Pharmacol.* 2015. Vol. 67-69. P. 6–9. DOI : 10.1016/j.vph.2015.03.018.

13. Frequency of aspirin non responsiveness in patients of ischemic heart disease / S. K. A. Rizvi, S. Mohsin, T. Saeed, S. Ahmad. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019. Vol. 32 (2). P. 647–650.

14. 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. 21–28.

15. The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis / S. Kahraman, A. Dogan, M. Ziyrek et al. *North Clin. Istanb.* 2018. Vol. 5 (4). P. 323–328. DOI : 10.14744/nci.2017.26779. eCollection 2018.

16. Aspirin and Clopidogrel Resistance in Indian Patients with Ischemic Stroke and its Associations with Gene Polymorphisms: A Pilot Study / S. Patel,

V. Arya, A. Saraf et al. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019. Vol. 22 (2). P. 147–152. DOI : 10.4103/aian.AIAN_4_18.

17. Запровальна О. Є. Антитромбоцитарна терапія ішемічної хвороби серця: патогенетичні аспекти, ризики та діагностично-терапевтична стратегія : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук. Х., 2017. 370 с.

18. Возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования / Ю. И. Гринштейн, А. А. Косинова, И. Ю. Гринштейн и др. *Кардиология.* 2018. Т. 58, № 7. С. 77–84.

19. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста / А. Н. Овсянникова, В. В. Машин, Л. А. Белова и др. *Совр. проблемы науки и образования.* 2014. № 5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15017>

20. Genetically Determined Platelet Reactivity and Related Clinical Implications / T. Strisciuglio, G. Di Gioia, C. De Biase et al. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2015 Vol. 22 (3). P. 257–64. DOI : 10.1007/s40292-015-0104-5.

21. Thromboxane A2 receptor polymorphism in association with cerebral infarction and its regulation on platelet function / J. Shao, Y. Fu, W. Yang et al. *Curr Neurovasc Res.* 2015. Vol. 12 (1). P. 15–24.

22. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / J. X. Lu, Z. Q. Lu, S. L. Zhang et al. *Balkan. Med. J.* 2014. Vol. 31 (1). P. 55–59. DOI : 10.5152/balkanmedj.2013.7993.

23. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 / G. A. Roth, C. Johnson, A. Abajobir et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 71. P. 1–25.

24. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / World Health Organization. 2014. URL : https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.

25. Фактори ризику ішемічної хвороби серця та розвиток гострого коронарного синдрому у осіб із нормальними показниками ліпідного обміну / Л. В. Хімійон, О. Б. Ященко, В. В. Ватага та ін. *Сімейна медицина*. 2016. № 2. С. 95–98.

26. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. N 7. P. 1281–1357.

27. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільнополітична проблема: аналітично-статистичний посібник / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. К., 2014. 278 с.

28. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик - ключові питання сучасної медицини / Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Гріднев, А. О. Несен та ін. *Укр. терапевт. журн.* 2013. № 1. С. 102–107.

29. Comorbid conditions in individuals assessed by SPECT: Study of a reference cardiology center in Mexico City / N. E. Antonio-Villa, N. Espínola-Zavaleta, I. Carvajal-Juárez et al. *J. Nucl. Cardiol.* 2019. DOI : 10.1007/s12350-019-01737-5.

30. Insights on multimorbidity and associated health service use and costs from three population-based studies of older adults in Ontario with diabetes, dementia and stroke / L. E. Griffith, A. Gruneir, K. Fisher et al. *BMC Health Serv. Res.* 2019. Vol. 19 (1). P. 313. DOI : 10.1186/s12913-019-4149-3.

31. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality / Emerging Risk Factors Collaboration ; E. Di Angelantonio, S. Kaptoge, D. Wormser D. et al. *JAMA*. 2015. Vol. 314. P. 52–60.

32. Вивчення активності тромбоцитарного гемостазу у хворих з різними формами ішемічної хвороби серця, поєднаної із цукровим діабетом 2 типу / В. З. Нетяженко, Л. Б. Дрофа, Г. І. Мишанич та ін. *Медицина транспорту України*. 2012. № 2. С. 15–19.

33. Медведев И. Н., Скорятин И. А. Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Рос. кардиол. журн.* 2015. № 4. С. 18–22.

34. Агрегация тромбоцитов и состояние функции эндотелия у больных с осложненным течением гипертонической болезни (ишемический инсульт) в сочетании с ишемической болезнью сердца / Н. Ю. Шимохина, М. М. Петрова, А. А. Савченко и др. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2010. № 1. С. 22–24.

35. Брандис Т. Профилактика тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: в фокусе клопидогрель. *Новости медицины и фармации*. 2016. № 6. С. 10–11.

36. Познанська К. О., Сиволап В. В. Зміни показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від додаткового кардіоваскулярного ризику. *Патологія*. 2010. № 2. С. 98–101.

37. Пастушина А. І. Зміни активності різних ланок плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця. *Укр. науково-мед. молодіжний журн.* 2016. № 2. С. 30–34.

38. Вознюк Л. А. Оцінка ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця: фактор Віллебранда та рівень маркерів запалення. *Кровообіг та гемостаз*. 2015. № 1-2. С. 68–69.

39. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis / World health Day 2013. Geneva : World Health Organization, 2013. URL : <http://www.ish-world.com>.

40. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood, D. De Bacquer et al. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. Vol. 23. P. 636–648.

41. Современное медикаментозное лечение стабильной ишемической болезни сердца. Новые американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Острые и неотложные состояния в практике врача.* 2013. № 2/3. С. 46–50.

42. Метаболические маркеры кардиоваскулярного риска и эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированного с артериальной гипертензией / В. И Рузов, Е. В. Щипанова, О. Л. Арямкина и др. *Лечащий врач.* 2016. № 8. С. 64–67.

43. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) / А. Л. Комаров, О. О. Шахматова, Т. А. Илюшенко и др. *Кардиология.* 2012. № 1. С. 4–14.

44. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall et al. *Eur. Heart J.* 2016 Vol. 37. P. 2315–2381. URL : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.

45. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality / G. A. Roth, M. H. Forouzanfar, A. E. Moran et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P.1333–1341.

46. Федотова Л. А. Функциональная активность гемостаза и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца в динамике кардиоцитопротекторной терапии. *Кровообіг та гемостаз.* 2014. № 1/2. С. 110–114.

47. Галяутдинов Г. С., Чудакова Е. А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Казан. мед. журн.* 2012. № 1. С. 3–7.

48. Крамарьова В. Н., Полонська Л. Н., Лизогуб В. Г. Прогностичне значення фактора Віллебранда й агрегації тромбоцитів у хворих з артеріальною гіпертензією та метаболічними порушеннями. *Лікарська справа*. 2016. № 3/4. С. 22–26.

49. Global thrombosis test (GTT) can detect major determinants of haemostasis including platelet reactivity, endogenous fibrinolytic and thrombin generating potential / J. Yamamoto, N. Inoue, K. Otsui et al. *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133. P. 919–926.

50. Renga B., Scavizzi F. Platelets and cardiovascular risk. *Acta Cardiologica*. 2017. Vol. 72. P. 2–8.

51. Турлюн Т. С. Динаміка порушення ендотеліальної функції у хворих на артеріальну гіпертензію з помірним кардіоваскулярним ризиком за умов антигіпертензивної терапії. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 4. С. 29–33.

52. Кульматицький А. В. Особливості системи гемостазу в гострому періоді первинного ішемічного інсульту. *Міжнарод. неврологіч. журн.* 2014. № 2 (65). С. 28–32.

53. Nurden A., Nurden P. Congenital platelet disorders and understanding of platelet Function. *Br. J. Haematol.* 2014. Vol. 165. P. 165–178.

54. Platelets in hemostasis and thrombosis: novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis / Y. Hou, N. Carrim, Y. Wang et al. *J. Biomed. Res.* 2015. Vol. 29. P. 437–444.

55. Novel aspects of platelet aggregation / V. Roka-Moya, V. Bilous, D. Zhernossekov, T. Grinenko. *Biopolymers and Cell.* 2014. Vol. 30, N 1. P. 10–15.

56. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм / Е. Н. Воронина, М. Л. Филипенко, Д. С. Сергеевичев, И. В. Пикалов. *Вестн. ВОГиС*. 2006. Т. 10, № 3. С. 553–564.

57. Сироткина О. В., Вавилова Т. В. Возможности оценки функциональной активности тромбоцитов для повышения эффективности

антиагрегантной терапии. 2-й Междунар. форум антикоагулянтной терапии : сб. тезисов. М., 2017. С. 10–11.

58. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В. И. Козловский, О. М. Ковтун, О. П. Сероухова и др. *Вестник ВГМУ*. 2013. Т. 12, № 4. С. 79–91.

59. Breddin H. K., Lippold R., Bittner M. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteer? Results of the NAPARG study. *Atherosclerosis*. 1999. Vol. 144. P. 211–219.

60. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных с ишемическим инсультом / Н. О. Сараева, Е. О. Андреева, Н. Т. Ковалева, Т. В. Плужникова. *Гематология и трансфузиология*. 2012. Прил. С. 135.

61. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., 2009. С. 302–310.

62. Khan A.O., Maclachlan A., Lowe G.C. et al. High-throughput platelet spreading analysis: a tool for the diagnosis of platelet-based bleeding disorders. *Hematologica*. Vol.104. 2019. Doi:10.3324/haematol.2019.225912

63. Жеманюк С. П., Сиволап В. В. Особливості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на есенціальну гіпертензію в гострому періоді півкульного ішемічного інсульту за даними турбідиметричної агрегатометрії. *Патологія*. 2017. № 1. С. 68–74.

64. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry / C. P. M. Hayward, K. A. Moffat, A. Raby et al. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010. Vol. 134 (6). P. 955–963.

65. Recommendation for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH / M. Cattaneo, C. Cerletti, P. Harrison et al. *J. Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 11. P. 1183–1189.

66. Комаров А. Л., Панченко Е. П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. *Рос. кардиол. журн.* 2015. № 3. С. 25–34.

67. Елыкомов В. А., Копылов А. Н. Изучение необходимости тромбопрофилактики у пациентов с врожденными нарушениями свертываемости крови. *2-й Междунар. форум антикоагулянтной терапии* : сб. тезисов. М., 2017. С. 12–13.

68. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та порушення вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу при подвійній антитромбоцитарній терапії. *Кровообіг та гемостаз.* 2015. № 1/2. С. 133.

69. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention / D. Aradi, R. F. Storey, A. Komocsi et al. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 209–215.

70. Glycoprotein Ia C807T: Polymorphisms and Their Association with Platelet Function in Patients with the Acute Coronary Syndrome / Q. Zhang, D. Shi, J. Gong et al. *Cardiology.* 2015. Vol. 132 (4). P. 213–220. DOI : 10.1159/000435906.

71. Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом/ Т. Ю. Зотова, Г. И. Мяндина, В. А. Фролов и др. *Клинич. медицина.* 2013. № 8. С. 22–24.

72. Platelet response to a small molecule inhibitor of $\alpha 2\beta 1$ integrin is associated with ITGA2 C807T dimorphism / L. Nissinen, P. Rappu, P. Ollikka et al. *Platelets.* 2016. Vol. 27 (4). P. 378–380. DOI : 10.3109/09537104.2015.1095877.

73. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke / G. Wu., Y. Xi, L. Yao et al. *Int. J. Neurosci.* 2014. Vol. 124, issue 11. DOI : 10.3109/00207454.2013.879718.

74. Herm J. A Prothrombotic Score Based on Genetic Polymorphisms of the Hemostatic System Differs in Patients with Ischemic Stroke, Myocardial Infarction, or Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Front Cardiovasc. Med.* 2017. Vol. 4. P. 39. DOI : 10.3389/fcvm.2017.00039.

75. Multiple ways to switch platelet integrins on and off / J. M. Cosemans, B. F. Iserbyt, H. Deckmyn, J. W. Heemskerk. *J. Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 6. P. 1253–1261.

76. Pamukcu B., Oflaz H., Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149. P. 675–680.

77. Does glycoprotein IIIa gene (Pl(A)) polymorphism influence clopidogrel resistance?: a study in older patients / E. Papp, V. Havasi, J. Bene et al. *Drugs Aging.* 2007. Vol. 24. P. 345–350.

78. Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIB/IIIA receptor gene polymorphism / M. Jastrzebska, D. Lisman, A. Szelepajlo et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019 Vol. 70 (2). DOI : 10.26402/jpp.2019.2.01.

79. An integrin α IIb β 3 intermediate affinity state mediates biomechanical platelet aggregation / Y. Chen, L. A. Ju, F. Zhou et al. *Nat. Mater.* 2019. Vol. 18 (7). P. 760–769. DOI : 10.1038/s41563-019-0323-6.

80. Effect of platelet receptor gene polymorphisms on outcomes in ST-elevation myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention. / J. H. Zhang, J. Wang, X. F. Tang et al. *Platelets.* 2016. Vol. 27 (1). P. 75–79. DOI : 10.3109/09537104.2015.1034096.

81. Blood platelet surface receptor genetic variation and risk of thrombotic episodes. / Szelenberger R., Kacprzak M., Bijak M. et al. *Clinica chimica acta.* 2019. Vol.496 P. 84-92

82. Association of fibrinogen receptor (integrin α IIb β 3) polymorphism in sudanese ischemic stroke patients. / Ali Elsidege Ali L., Mahdi Hassan F., Eldin Gumaah Elzaki S. *Pakistan journal of biological sciences*. Vol.2.2019. P. 59-66

83. Patrono C., Rocca B. Drug insight: aspirin resistance - fact or fashion? *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007. Vol. 4. P. 42–50.

84. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies / X. Xu, N. Carrim, M. Dias Neves et al. *Thromb. J.* 2016. Vol. 14. P. 29.

85. Нетяженко В. З., Мальчевська Т. Й., Потаскалова В. С. Гетерогенність гемокоагуляційних порушень в похилому віці у хворих на гіпертонічну хворобу при комбінованому антигіпертензивному лікуванні. *Сімейна медицина*. 2013. № 3. С. 135–141.

86. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial / G. Cayla, T. Cuisset, J. Silvain et al. *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 2015–2022.

87. Мазур Н. А. Дезагрегантная терапия у больных ишемической болезнью сердца: нерешенные проблемы. *Кардиология*. 2016. № 1. С. 66–70.

88. Medical Management of Stable Angina / G. Andrikopoulos, J. Parissis, G. Filippatos et al. ; Task Force on the Management of Stable Angina of the Hellenic Cardiovascular Research Society. *Hellenic J. Cardiol.* 2014. Vol. 55. P. 272–280.

89. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice / S. Verhenne, F. Denorme, S. Libbrecht et al. *Blood*. 2015. Vol. 126. P. 1715–1722.

90. Tailored antiplatelet therapy and clinical adverse outcomes / J. Li, Z. Jian, M. Song et al. *Heart*. 2014. Vol. 100. P. 41–46. DOI : 10.1136/heartjnl-2013-304461.

91. Evaluation of the Anti Platelet Aggregation Effects of Diltiazem / K. Aftab, A. Arain, A. Memon et al. *J. Pharmacol. Clin. Res.* 2016. Vol.1 (5). P. 1–4.

92. Пархоменко А. Н., Коваль Е. А. Антитромбоцитарная терапия после острого коронарного синдрома: как сохранить баланс эффективности и безопасности? *Здоров'я України*. 2017. Тематич. номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія». № 2 (51), квітень. URL : <http://health-ua.com/article/25111-antitrombotcitarneya-terapiya-posle-ostrogo-koronarnogo-sindroma-kak-sohran>.

93. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collamoration with EACTS: The task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / M. Valgimigli, H. Bueno, R. A. Byrne et al. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, issue 3. P. 213–260. URL : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.

94. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / J. A. Bittl, U. Baber, S. M. Bradley, D. N. Wijeyesundera. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 68. P. 1116–1139.

95. ESC 2015. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J. P. Collet et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 267–315.

96. Соколов М. Ю. Антитромбоцитарная терапия после реваскуляризации миокарда: борьба за жизнь. *Здоровье Украины*. 2015. № 5. С. 20.

97. Міщенко О. Я. Антиагрегантна терапія ішемічної хвороби серця. *Совр. фармація*. 2016. Декабрь. С. 66–71.

98. Angiolillo D., Price M. Antiplatelet and Anticoagulation Therapy In PCI. N.Y. : Elsevier, 2017. P. 127–128.

99. Родионова О. В. Клиническая значимость изменений агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе : дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. 134 с.

100. Кашанская О.К. Антиагреганты в лечении ишемической болезни сердца. *Вестн. неотложной и восстановит. медицины*. 2013. № 2. С. 255–260.

101. Angiolillo D. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: from aspirin to the present day. *Drugs*. 2012. Vol. 72. P. 2087–2116.

102. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction / M. P. Bonaca, D. L. Bhatt, M. Cohen et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 1791–1800.

103. Левых А. Э., Мамчур В. И. Ацетилсалициловая кислота как эффективная и безопасная основа антиагрегантной терапии. *Артериальная гипертензия*. 2015. № 6. С. 57–63.

104. Нетяженко В. З., Мальчевська Т. Й. «Аспірин» як доказ ефективності антитромбоцитарної стратегії в первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань. *Серце і судини*. 2005. № 3. С. 19–26.

105. Терещенко С. Н., Джаиани Н. А. Антиромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту. *Трудный пациент*. 2008. Т. 11 (6). С. 5–10.

106. Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: позиция рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества / S. Halvorsen, F. Andreotti, J. M. Berg et al. *Therapia*. Укр. мед. вісник. 2015. № 5. С. 34–40.

107. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009. Vol. 373 (9678). P. 1849–1860.

108.Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial / Y. Saito, S. Okada, H. Ogawa et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135. P.659–70. DOI : 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760.

109.Hastings S. D., Myles P., McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2015. Vol. 115. P. 376–385.

110.Осовська, Н. Ю. Використання кишковорозчинної форми ацетилсаліцилової кислоти в кардіологічній практиці. *Therapia*. Укр. мед. вісник. 2016. № 10. С. 58–60.

111.Phonon driven charge dynamics in polycrystalline acetylsalicylic acid mapped by ultrafast x-ray diffraction / C. Haufa, A.-A. H. Salvador, M. Holtz et al. *Structural Dynamics*. 2019. Vol. 6 (1). DOI : 10.1063/1.5079229.

112.Hypertension as a risk factor for aspirin and clopidogrel resistance in patients with stable coronary artery disease / I. Akturk, F. Caglar, M. Erturk et al. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014. Vol. 20. P. 749–754.

113.Acetylsalicylic acid resistance risk factors in patients with myocardial infarction / W. Stolarek, M. Kasprzak, K. Obocska et al. *Pharmacol. Rep.* 2015. Vol. 67 (5). P.952–958. DOI : 10.1016/j.pharep.2015.02.006.

114.Aspirin & clopidogrel non-risposiveness & its association with genetic polymorphisms in patient with myocardial infarction. / Pandey C.P., Misra A., Negi MPS, et al. *Indian journal of medical research*. 2019. Vol. 150. P. 50-61.

115.Factors influencing aspirin hyporesponsiveness in elderly Chinese patients. / Qu W.M., Fu Z.F., Chen X.N. et al. *Medical science monitor*. 2019. Vol.25. P.5191-5200

116.Patrono C., Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. s25–s32.

117.Is arachidonic acid stimulation really a test for the response to aspirin? Time to think again? / B. Olechowski, A. Ashby, M. Mariathas et al. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2017. Vol. 15 (1). P. 35–46.

118. Associations of candidate gene polymorphisms with poor responsiveness to aspirin: a meta-analysis / J. Yang, X. Chen, J. Zhou et al. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018. DOI : 10.1111/1440-1681.12973.

119. Naimo P. S., McGiffin D., Konstantinov I. E. Aspirin resistance in the era of personalized medicine: Should we not take it personally? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015. Vol. 150 (6). P. e99–100. DOI : 10.1016/j.jtcvs.2015.09.049.

120. Cardiovascular events occur independently of high on aspirin platelet reactivity and residual COX1 activity in stable cardiovascular patients / K. Nagatsuka, S. Miyata, A. Kada et al. *Thromb. Haemost.* 2016. Vol. 116. P. 356–368.

121. P1 (A2) polymorphism of beta (3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury / A. Undas, K. Brummel, J. Musial et al. *Circulation.* 2001. Vol. 104, N 22. P. 2666–2672.

122. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of “aspirin resistance” in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation / J. Dretzke, R. D. Riley, M. Lordkipanidze et al. *Health Technol. Assess.* 2015. Vol. 19. P. 1–366.

123. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on ‘high on-treatment platelet reactivity’ as measured with different platelet function tests / E. H. Elsenberg, J. W. van Werkum, R. M. van de Wal et al. *Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 102. P. 719–727.

124. Барышникова Г. А. Роль клопидогреля в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum Украина.* 2015. № 4. С. 34–40.

125. Zhang X., Qi L., Liu Y. Aspirin in combination with clopidogrel in the treatment of acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pak. J. Med. Sci.* 2019. Vol. 35 (2). P. 348–352. DOI : 10.12669/pjms.35.2.87.

126. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54 / M. P. Bonaca, D. L. Bhatt, P. G. Steg et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 1133–1142.

127. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy / P. Metharom, M. Berndt, R. Baker, R. Andrews. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35. P. 1327–1338.

128. Коваленко В. Н. Керівництво по кардіології. Ч. 2. К., 2008. С. 611–613.

129. Метаболизм тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца, резистентных и чувствительных к клопидогрелю / И. Ю. Гринштейн, А. А. Савченко, Ю. И. Гринштейн и др. *Кардиология.* 2016. № 10. С. 5–12.

130. Нетяженко В. З., Мальчевська Т. Й. Тієнопіридини у лікуванні і профілактиці ускладнень атеротромбозу. Оригінальні та генеричні препарати: чому надати перевагу? *Мистецтво лікування.* 2005. № 1. С. 64–70.

131. Clinical outcomes and predictive model of platelet reactivity to clopidogrel after acute ischemic vascular events / Q. Ma, G. Z. Chen, L. Zhang et al. *Chin. Med. J.* 2019 Vol. 132 (9). P. 1053–1062. DOI : 10.1097/CM9.0000000000000210.

132. Appropriate use of dual antiplatelet. / Wang K.L., Wang T.D. *Acta cardiologica sinica.* Vol. 35 (4). P. 412-414

133. Chin L. The Personalization of Clopidogrel Antiplatelet Therapy: The Role of Integrative Pharmacogenetics and Pharmacometabolomics. *Cardiol. Res. Pract.* 2017. Vol. 2017. P. 1–17.

134. Franchi F., Angiolillo D. J. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12. P. 30–47.

135. Панченко Е. П. Изменились ли наши представления о необходимости клопидогреля в лечении кардиологических больных с появлением более мощных антиагрегантов? *Атеротромбоз.* 2017. № 2. С. 32–42.

136. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study / T. Cuisset, P. Deharo, J. Quilici et al. *Eur. Heart J.* 2017. DOI : 10.1093/eurheartj/ehx175.

137. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor / Z. Motovska, O. Hlinomaz, P. Kala et al. on behalf of the PRAGUE-18 Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71. P. 371–381.

138. Prevalence and risk factors of clopidogrel non-response among Saudi patients undergoing coronary angiography / H. I. Sakr, H. S. Alamri, A. M. Almoghairi et al. *Saudi Med. J.* 2016. Vol. 37. P. 166–172.

139. Searching for factors associated with resistance to acetylsalicylic acid used for secondary prevention of stroke. Clinical research. / B. Łabuz-Roszak, K. Pierzchała, E. Niewiadomska et al. *Arch. Med. Sci.* 2015. Vol. 11. (1). P. 106–114. DOI : <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.49211>.

140. Warlo E. K., Arnesen H., Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb. J.* 2019. Vol. 17. DOI : 10.1186/s12959-019-0197-5.

141. Oliphant C. S., Trevarrow B. J., Dobesh P. P. Clopidogrel Response Variability: Review of the Literature and Practical Considerations. *J. Pharm. Pract.* 2016. Vol. 29 (1). P. 26–34. DOI : 10.1177/0897190015615900.

142. Bliden K. Resistance to antiplatelet drugs: what progress has been made? *Exp. Opin Pharmacother.* 2014. Vol. 15. P. 2553–2564.

143. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / W. Kulickowski, A. Witkowski, L. Polonski et al. *Eur. Heart J.* 2009 Vol. 30 (4). P. 426–435. DOI : 10.1093/eurheartj/ehn562.

144. Clopidogrel resistance: The way forward. Shuvan Ray. *Indian Heart J.* 2014. Vol. 66. P. 530–534. DOI : 10.1016/j.ihj.2014.08.012.

145. Prevalence of clopidogrel resistance in a selected population of patients undergoing elective percutaneous coronary intervention at a tertiary cardiovascular centre in Trinidad: the POINT pilot study / N. A. Seecheran, A. Maharaj, B. Boodhai et al. *Open Heart.* 2019. Vol. 6 (1). P. e000841. DOI : 10.1136/openhrt-2018-000841. eCollection 2019.

146. Ben-Dor I., Kleiman N. S., Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 104 (2). P. 227–233. DOI : 10.1016/j.amjcard.2009.03.022.

147. Somuncu M. U., Demir A. R., Karakurt S. T. Long Term Cardiovascular Outcome Based on Aspirin and Clopidogrel Responsiveness Status in Young ST-Elevated Myocardial Infarction Patients. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019. Vol. 112 (2). P. 138–146. DOI : 10.5935/abc.20180251.

148. Platelet function tests: a comparative review / R. Paniccia, R. Priora, A. A. Liotta et al. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015 Vol. 11. P. 133–148. DOI : 10.2147/VHRM.S44469.

149. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та екстреної медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» : наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12>.

150. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD / L. A. Inker, B. C. Astor, C. H. Fox et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 63, N 5. P. 713–735.

151. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза : справочное пособие. Изд. 3-е. М. : Ньюдиамед, 2008. 289 с.

152. Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. Патология системы гемостаза : рук. для врачей. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 283 с.

153.Парахонский А. Д., Адамчик А. С. Оценка и коррекция гемостаза при атеросклерозе. *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований*. 2012. № 7. С. 89.

154.Born G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962. Vol. 194. P. 927–929.

155.Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function / P. Harrison, I. Mackie, A. Mumford et al. *Br. J. Haematol.* 2011. Vol. 155, N 1. P. 30–44.

156.Ляхощка А. В. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. *Sciense Rise: Medical science*. 2017. № 11 (19). С. 31–35.

157. Нетяженко В. З., Пленова О. М., Ляхощка 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., м. Київ, 13-14 лип. 2018 р. К., 2018. С. 66–69.

158.American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity / W. T. Garvey, J. I. Mechanick, A. J. Garber et al. *Endocr. Pract.* 2016ю Vol. 22, suppl. 3. P. 1–203. DOI : 10.4158/EP161365.GL.

159.ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias 2016 / A. L Catapano, I. Graham, G. De Backer et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, issue 39. P. 2999–3058.

160.Di Nicolantonio J. J., O'Keefe J. H., McCarty M. F. Targeting aspirin resistance with nutraceuticals: a possible strategy for reducing cardiovascular morbidity and mortality. *Open Heart*. 2017. Vol. 4 (2). P. e000642. DOI : 10.1136/openhrt-2017-000642.

161.Liakhotska A. Genetic features of resistance to antithrombotic drugs in patients with ischemic heart disease after conducted percutaneous coronary intervention. *Eureka: Health sciences*. 2017. Vol. 6. P. 35–41.

162.Ляхоцька А. В. Вплив поліморфізму гену ITGA2 на тромбоцитарну ланку гемостазу у хворих з гострим коронарним синдромом. *Science Rise: Medical science*. 2017. № 8 (16). С. 32–34.

163.Ляхоцька А. В. Гіперхолестеринемія як фактор стратифікації ризику у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від поліморфізму гену ITGA2. *Кардиология: от науки к практике*. 2017. № 5-6 (29). С. 18–26.

164.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., м. Київ 6-7 жовт. 2017 р. К., 2017. С. 55–57.

165.Нетяженко В. З., Ляхоцька А. В. Генетична схильність до тромбоутворень та ризик виникнення серцево-судинних подій. *Укр. кардіол. журн*. 2016. Додаток № 3. С. 246.

166.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* : proc. Int. res. and pract. conference.Lublin, 2017. April 28-29. Lublin, 2017. P. 52–54.

167.Plenova O. M., Liakhotska A. V. Association 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.

168.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.

169.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

170.Wermelt J.A., Schunkert H. Management of arterial hypertension. *Herz*. 2017. Vol. 42 (5). P. 515–526. DOI : 10.1007/s00059-017-4574-1.

171.Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3) / J. Deanfield, N. Sattar, I. Simpson et al. *JBS3 Board Heart*. 2014. Vol. 100. P. ii1–ii67.

172.Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. e38–e360. DOI : 10.1161/01.cir.0000442015.53336.12.

173.Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Narrative Review / D. Shimbo, M. Abdalla, L. Falzon et al. *Ann. Intern. Med.* 2015. Vol. 163 (9). P. 691–700.

174.Relationships Between Components of Blood Pressure and Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Hypertension / E. Vidal-Petiot, N. Greenlaw, I. Ford et al. *Hypertension*. 2018. Vol. 71 (1). P. 168–176. DOI : 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10204.

175.Aspirin resistance may be identified by miR-92a in plasma combined with platelet distribution width / H. G. Binderup, K. Houllind, J. S. Madsen, C. L. Brasen. *Clin. Biochem*. 2016. Vol. 49, N 15. P. 1167.

176.Zhang X., Wang Y. Status quo and countermeasure of clopidogrel resistance predicted by gene testing. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2019 Vol. 36 (6). P. 649–653. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.06.030.

177.Aspirin treatment and outcomes after percutaneous coronary intervention: results of the ISARASPI Registry / K. Mayer, I. Bernlochner, S. Braun et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014. Vol. 64. P. 863–871.

178.Angiolillo D. J., Cho J. R. Aspirin Treatment and Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Is There a Role for

Pharmacodynamic Testing? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64, N 9. P. 872–874.
URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1157> .

179. Клинические и фармакогенетические факторы, влияющие на резистентность к клопидогрелу у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д. Ф. Меситская, Ю. М. Никитина, Ф. Ю. Копылов и др. *Клинич. медицина.* 2015. Т. 93, № 2. С. 40–46.

180. Reduced aspirin responsiveness as assessed by impedance aggregometry is not associated with adverse outcome after cardiac surgery in a small low risk cohort / D. Bolliger, M. Filipovic, P. Matt et al. *Platelets.* 2016. Vol. 27. P. 254–261.

181. Маклецова С. А. Активация тромбоцитов у больных гипертонической болезнью и влияние на неё антигипертензивных лекарств : автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук. Казань, 2004. 134 с.

182. PPAR γ ligands decrease hydrostatic pressure-induced platelet aggregation and proinflammatory activity / F. Rao, R.-Q. Yang, X.-S. Chen et al. *PLOS ONE.* 2014. Vol. 9 (2). P. e89654. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089654>.

183. Пастушина А. И. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та її поєднання з ішемічною хворобою серця. *Science Rise: Medical Science.* 2016. № 7 (3). С. 29–33.

184. Han Y. L. Aspirin resistance in coronary heart disease: Current understandings and strategies. *J. Transl. Int. Med.* 2016. Vol. 4. P. 7–10. DOI : [10.1515/jtim-2016-0002](https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0002).

185. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease / S. B. Larsen, E. L. Grove, S. Neergaard-Petersen et al. *PLoS One.* 2015. Vol. 10 (5). P. e0126767. DOI : doi.org/10.1371/journal.pone.0126767.

186. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease / P. A. Gurbel, R. C. Backer, K. G. Mann et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50, issue 19. P. 1822–1834.

187. Platelet response to increased aspirin dose in patients with persistent platelet aggregation while treated with aspirin 81 mg / F. Gengo, E. S. Westphal, M. M. Rainka et al. *J. Clin. Pharmacol.* 2016. Vol. 56 (4). P. 414–421. DOI : 10.1002/jcph.608.

188. Protocol for a systematic review of the diagnostic and prognostic utility of tests currently available for the detection of aspirin resistance in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease / S. Raichand, D. Moore, R. D. Riley et al. *Syst. Rev.* 2013. Vol. 2. P. 16. DOI : 10.1186/2046-4053-2-16.

189. Antiplatelet therapy: aspirin resistance and all that jazz! / A. A. Divani, N. D. Zantek, A. Borhani-Haghighi, G. H. Rao. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013. Vol. 19 (1). P. 5–18. DOI : 10.1177/1076029612449197.

190. Blair T. A., Moore S. F., Hers I. Circulating primers enhance platelet function and induce resistance to antiplatelet therapy. *J. Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 13 (8). P. 1479–1493. DOI : 10.1111/jth.13022.

191. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P. A. Gum, K. Kottke-Marchant, P. A. Welsh et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. P. 961–965.

192. Disaggregation Following Agonist-Induced Platelet Activation in Patients on Dual Antiplatelet Therapy / P. P. Wadowski, B. Eichelberger, C. W. Kopp et al. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2017. Vol. 10 (4). P. 359–367. DOI : 10.1007/s12265-017-9746-0.

193. The Pharmacogenomics of Anti-Platelet Intervention (PAPI) Study: Variation in Platelet Response to Clopidogrel and Aspirin / L. M. Bozzi, B. D. Mitchell, J. P. Lewis et al. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2016. Vol. 14 (1). P. 116–124.

194. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study / K. Moshfegh, W. A. Wuillemin, M. Redondo et al. *Lancet.* 1999. Vol. 353 (9150). P. 351–354.

195. The C807T/G873A polymorphism in the platelet glycoprotein Ia gene and the risk of acute coronary syndrome in the Italian population / I. Casorelli, V. De Stefano, A. M. Leone et al. *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 114 (1). P. 150–154.

196. Gong J. Y., Deng D. T., Sun Y. N. Association of platelet glycoprotein receptor alpha2beta1 integrin and glycoprotein IIIa gene polymorphisms with diabetic retinopathy: evidence from 3007 subjects. *Curr. Eye Res.* 2015. Vol. 40 (5). P. 476–483. DOI : 10.3109/02713683.2014.932386.

197. Association between C807T (C/T) polymorphism of platelet glycoprotein gene and sensitivity to ischemic stroke: a meta-analysis / C. Luo, Lh. Fan, H. Zhang et al. *Genet. Mol. Res.* 2017. Vol. 16 (1). DOI : 10.4238/gmr16019416.

198. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis / H. Liu, Y. Wanh, J. Zheng et al. *Int. J. Stroke.* 2017. Vol. 12 (1). P. 46–70. DOI : 10.1177/1747493016672085.

199. Incomplete Inhibition of Thromboxane Biosynthesis by Acetylsalicylic Acid: determinants and effect on cardiovascular risk / J. W. Eikelboom, G. J. Hankey, J. Thom et al. *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 1705–1712.

200. Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с коронарным атеросклерозом по показателям спонтанной агрегации тромбоцитов / Е. В. Усачева, С. С. Бунова, Н. Л. Заворотня и др. *Сиб. мед. журн.* 2013. № 8. С. 67–70.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ 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. *Кардиология: 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. жур.* 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. Association 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*)

ДОДАТОК Б
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Треті наукові читання пам'яті професора А.П. Пелешука на тему: «Міжфахова інтеграція у клініці внутрішньої медицини», м. Київ, 6 жовтня 2015 р. (усна доповідь),
2. XVII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, Україна, 21 – 23 вересня 2016 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
3. 4th Congress of the European Academy of Neurology, м. Лісабон, Португалія, 16 – 19 червня 2018 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
4. Засідання апробаційної ради “Загальні питання внутрішніх хвороб” Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (протокол №78 від 24 червня 2019 року).

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ

«Затверджую»

Головний лікар

Київської клінічної лікарні №2
на залізничному транспорті
АТ «Укрзалізниця»

Дрофа Л.Б.

2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з ішемічною хворобою та різним ступенем ризику серцево-судинних подій з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
- Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
- Джерело інформації:** Ляхоцька А.В. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. / Ляхоцька А.В. // Science Rise: Medical science.- №11 (19).-2017.- с.31-35
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Київська клінічна лікарня №2 на залізничному транспорті АТ «Укрзалізниця»
- Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
- Суть впровадження:** Спосіб діагностики тромбофілічних змін полягає у визначенні показників гемостазу за допомогою визначення показників функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та визначення чутливості до антитромбоцитарного лікування.
- Термін впровадження:** з 17.03.2018 по 30.09.2018 р.
- Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 120
- Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє оптимізувати лікувати та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти тромбофілічні зміни.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини №1,
к.мед.н.

Пленова О.М.

«Затверджую»

Головний лікар
Київської клінічної лікарні
на залізничному транспорті № 3 ЗТ
філія «ЦКВ» ПАТ «Укрзалізниця»
Сидоренко Г.Г.
« 03 » _____ 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з гострим коронарним синдромом із урахуванням функціональної активності тромбоцитів та генетичної схильності до виникнення тромбозів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** Ляхоцька А.В. Вплив поліморфізму гену ITGA2 на тромбоцитарну ланку гемостазу у хворих з гострим коронарним синдромом / А.В. Ляхоцька // ScienceRise: Medical Science. – 2017. – № 8 (16). – С. 32–35.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 3
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** Спосіб діагностики тромбофілічних змін у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та оптимізація антитромбоцитарного лікування шляхом визначення показників функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін), визначення чутливості до антитромбоцитарного лікування та генетичної схильності до тромбоутворень, враховуючи те, що основні зміни при гострому коронарному синдромі відбуваються в тромбоцитарній ланці гемостазу.
7. **Термін впровадження:** з 31.08.2017 по 30.10.2017 р._
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 145
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє оптимізувати лікувати та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, що дає змогу своєчасно виявляти тромбофілічні зміни.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Асистент кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини №1,
к.мед.н.

Т.В.Козьмик

«Затверджую»

Головний лікар

Комунального закладу

«Фастівський центр ПМСД»

Криворучко Л.А.

2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** персоналізований підхід до антитромбоцитарного лікування у хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гіперхолестеринемією з урахуванням функціональної активності тромбоцитів та генетичної схильності до тромботичних ускладнень.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, член-кор. НАМН України, професор Нетяженко В.З., проф. Мальчевська Т.Й., доцент к.мед.н. Писнова О.М., ас. Ляхоцька А.В.
3. **Джерело інформації:** Ляхоцька А.В. Гіперхолестеринемія як фактор стратифікації ризику у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від поліморфізму гену ITGA2 // А.В. Ляхоцька // Кардіологія. – 2017. - № 5-6 (29).
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальний заклад «Фастівський центр ПМСД»
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** Спосіб діагностики тромбофілічних змін полягає у визначенні показників гемостазу за допомогою визначення показників функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) визначення чутливості до антитромбоцитарного лікування та визначенні поліморфізму гену C807T ITGA2.
7. **Термін впровадження:** з 01.03.2018 по 01.06.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 104
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє оптимізувати лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою гіперхолестеринемією, що дає змогу своєчасно виявляти тромбофілічні зміни.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач терапевтичним відділенням
Міської амбулаторії ЗПСМ м. Фастів

Божкова І.В.



«Затверджую»
 Головний лікар
 Черкаського обласного
 кардіологічного центру
 Журба С.В.
 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** профілактика виникнення тромботичних ускладнень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця та різним ступенем ризику серцево-судинних подій з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Гіперхолестеринемія як фактор стратифікації ризику у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від поліморфізму гену ITGA2./ Ляхоцька А.В. // Кардиологія: от науки к практике №5-6(29).-2017.- с.18-26, тези: Plenova O.M., Liakhotska A.V. Association 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, Poland/2017 p.54-57
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Черкаський обласний кардіологічний центр.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу.
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 17.01.2019 по 14.03.2019 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 57
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє персоналізувати антитромбоцитарне лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення гіпертонічної хвороби
 к.мед.н.

Казмірук В.І.

«Затверджую»
 Головний лікар
 КУ Обласний медичний консультативно-
 діагностичний центр
 Житомирської обласної ради
 Дімова В.Ф.
 2019 р.




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація діагностики та антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та гострим коронарним синдромом.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Вплив поліморфізму гену ITGA2 на тромбоцитарну ланку гемостазу у хворих с гострим коронарним синдромом. / Ляхоцька А.В. // Science Rise: Medical science.- №8 (16).-2017.- с.32-35;
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КУ Обласний медичний консультативно-діагностичний центр Житомирської обласної ради.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу кардіо-диспансерного відділення.
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики тромботичних змін полягає у визначенні показників функціональної активності тромбоцитарного гемостазу (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшої оцінки виявлених змін з урахуванням антитромбоцитарних препаратів, якими проходять лікування пацієнти.
7. **Термін впровадження:** з 11.03.2018 по 31.05.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 56
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє оптимізувати лікувати та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти тромбофілічні зміни.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. кардіо-диспансерного відділення

 льчишина О.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

Міської лікарні №4

Дергунова Л.Ю.

« 20 » 12 20 18 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** персоналізація підходу до антитромбоцитарного лікування у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця враховуючи генетичну схильність до тромбоутворення та функціональну активність тромбоцитів.
А. Установа-розробник, автори: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
2. **Джерело інформації:** Ляхоцька А.В. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця./ Ляхоцька А.В., Нетяженко В.З., Мельник В.С., Пленова О.М. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця. // Вісник морської медицини - Одеса 2018. – №1 (78) (січень-березень).
3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Міська лікарня №4 (м. Миколаїв)
4. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу.
5. **Суть впровадження:** Персоналізований підхід до лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу; спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін та визначення чутливості до антитромбоцитарного лікування.
6. **Термін впровадження:** з 27.09.2018 по 20.12.2018
7. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 79
8. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє персоналізувати підхід до антитромбоцитарного лікування у хворих на ГХ з ІХС та прискорити діагностику змін в системі гемокоагуляції, що дає змогу своєчасно виявляти резистентність до антитромбоцитарної терапії, здійснювати її корекцію та запобігати виникненню тромботичних ускладнень.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Заступник головного лікаря
з медичної частини

Т.М. Михайлова



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація діагностики та антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця./ Нетяженко В.З., Мельник В.С., Пленова О.М., Ляхоцька А.В.// Вісник морської медицини.- №1 (78) (січень-березень), 2018 р. с. 21-29; тези: Netiazhenko V.Z., Liakhotska A.V., Plenova O.N. Genetic predisposition to thrombosis in patients with hypertension. International research and practice conference "Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine": Conference Proceedings. April 28-29, 2017. Lublin., 52-54
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, 69000, м. Запоріжжя, вул. Перемоги, 80.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 12.01.2018 по 30.03.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень **81**
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє диференціювати підхід до антитромбоцитарного лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувач кардіологічним відділенням для хворих інфарктом міокарда Акімов О.О.

(посада, підпис, ПІБ)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця та різним ступенем ризику серцево-судинних подій з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. / Ляхоцька А.В. // Science Rise: Medical science.- №11 (19).-2017.- с.31-35, тези: 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. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції “Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення” 13-14 липня 2018 р. м. Київ с. 66-69
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, 69000, м. Запоріжжя, вул. Перемоги, 80.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 10.10.2018 по 25.12.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень **94**
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє персоналізувати антитромбоцитарне лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувач кардіологічним відділенням для хворих інфарктом міокарда Акімов О.О. _____

(посада, підпис, ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор КУ «ОМНЕСЗ» ЗОР
 Курпаяніді І.М.
 (керівник установи, який проведено впровадження)

« 03 »

09



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі супутньої ішемічної хвороби серця та після черезшкірного коронарного втручання з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Liakhotska Ada "Genetic features of resistance to antithrombotic drugs in patients with ischemic heart disease after conducted percutaneous coronary intervention" / Liakhotska Ada // EUREKA:Health Sciences.- №6 (17).-2017.- с.35-41, тези: Нетяженко В.З., Ляхоцька А.В. Генетична схильність до тромбоутворень та ризик виникнення серцево-судинних подій. Київ, Український кардіологічний журнал Додаток №3 (2016) с. 246
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальна установа «Запорізький обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, 69005, м. Запоріжжя, вул. Перемоги, 78.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 02.04.2018 по 13.07.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 65
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє оптимізувати лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою на тлі ішемічної хвороби серця та після черезшкірного коронарного втручання, що дає змогу своєчасно виявляти тромбофілічні зміни та проводити індивідуальний підхід до лікування.

Зауваження і пропозиції: немає

відповідальний за впровадження: завідувач відділенням інтервенційної кардіології з перфузійною терапією Олешко С.В.

(посада, підпис, ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Міська лікарня №4» ЗМР
 Бочарникова І.С.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «28» 12 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця та різним ступенем ризику серцево-судинних подій з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. / Ляхоцька А.В. // Science Rise: Medical science.- №11 (19).-2017.- с.31-35, тези: 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. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції “Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення” 13-14 липня 2018 р. м. Київ с. 66-69
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, 69106, м. Запоріжжя, вул. Оптимістична, 1.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 10.10.2018 по 25.12.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень **94**
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє персоналізувати антитромбоцитарне лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувач кардіологічним відділенням
 Гура Ю.В.

(посада, підпис, ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Міська лікарня №4» ЗМР
 Бочарникова І.С.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 09 » 09



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація діагностики та антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця./ Нетяженко В.З., Мельник В.С., Пленова О.М., Ляхоцька А.В.// Вісник морської медицини.- №1 (78) (січень-березень), 2018 р. с. 21-29; тези: Netiazhenko V.Z., Liakhotska A.V., Plenova O.N. Genetic predisposition to thrombosis in patients with hypertension. International research and practice conference "Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine": Conference Proceedings, April 28-29, 2017. Lublin., 52-54
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Коштовне некомерційне підприємство «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, 69106, м. Запоріжжя, вул. Оптимістична, 1.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 12.01.2018 по 30.03.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень **81**
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє диференціювати підхід до антитромбоцитарного лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувач терапевтичним відділенням
 Нечепуренко І.Г.

(посада, підпис, ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
 Директор КНП «Міська лікарня №4» ЗМР
 Бочарникова І.С.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 27 » 12 2018



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця та різним ступенем ризику серцево-судинних подій з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. / Ляхоцька А.В. // Sciense Rise: Medical science.- №11 (19).-2017.- с.31-35, тези: 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. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції “Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення” 13-14 липня 2018 р. м. Київ с. 66-69
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, 69106, м. Запоріжжя, вул. Оптимістична, 1.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 10.10.2018 по 25.12.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 94
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє персоналізувати антитромбоцитарне лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувач терапевтичним відділенням
 Нечепуренко І.Г.

(посада, підпис, ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Міська лікарня №4» ЗМР
 Бочарникова І.С.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «04» _____ 2018 р.
 4




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація діагностики та антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця./ Нетяженко В.З., Мельник В.С., Пленова О.М., Ляхоцька А.В.// Вісник морської медицини.- №1 (78) (січень-березень), 2018 р. с. 21-29; тези: Netiazhenko V.Z., Liakhotska A.V., Plenova O.N. Genetic predisposition to thrombosis in patients with hypertension. International research and practice conference "Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine": Conference Proceedings, April 28-29, 2017. Lublin., 52-54
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, 69106, м. Запоріжжя, вул. Оптимістична, 1.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 12.01.2018 по 30.03.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень **81**
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє диференціювати підхід до антитромбоцитарного лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувач кардіологічним відділенням
 Гура Ю.В. _____

(посада, підпис, ПІБ)

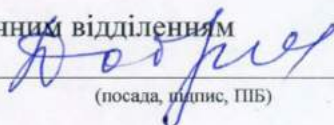
«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КУ «б-а міська клінічна лікарня»
 Познанська Н.К.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «31»  2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація діагностики та антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.:
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця./ Нетяженко В.З., Мельник В.С., Пленова О.М., Ляхоцька А.В.// Вісник морської медицини.- №1 (78) (січень-березень), 2018 р. с. 21-29; тези: Netiazhenko V.Z., Liakhotska A.V., Plenova O.N. Genetic predisposition to thrombosis in patients with hypertension. International research and practice conference "Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine": Conference Proceedings, April 28-29, 2017. Lublin., 52-54
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальна установа «б-а міська клінічна лікарня», 69035, м. Запоріжжя, вул. Сталеварів, 34.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 12.01.2018 по 30.03.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень **81**
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє диференціювати підхід до антитромбоцитарного лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувач кардіологічним відділенням

Добровольська Н.П. 

(посада, підпис, ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КУ «6-а міська клінічна лікарня»
 Познанська Н.К.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 31 » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця та різним ступенем ризику серцево-судинних подій з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. / Ляхоцька А.В. // Science Rise: Medical science.- №11 (19).-2017.- с.31-35, тези: 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. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції “Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення” 13-14 липня 2018 р. м. Київ с. 66-69
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальна установа «6-а міська клінічна лікарня», 69035, м. Запоріжжя, вул. Сталеварів, 34.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 10.10.2018 по 25.12.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень **94**
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє персоналізувати антитромбоцитарне лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувач кардіологічним відділенням

Добровольська Н.П.

(посада, підпис, ПІБ)



«Затверджую»

Головний лікар

Хмельницького обласного госпіталю

ветеранів війни

Бочкарьова О.В.

03 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оптимізація діагностики та антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Ляхоцька А.В.;
3. **Джерело інформації:** стаття: Ляхоцька А.В. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця./ Нетяженко В.З., Мельник В.С., Пленова О.М., Ляхоцька А.В.// Вісник морської медицини.- №1 (78) (січень-березень), 2018 р. с. 21-29; тези: Netiazhenko V.Z., Liakhotska A.V., Plenova O.N. Genetic predisposition to thrombosis in patients with hypertension. International research and practice conference "Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine": Conference Proceedings, April 28-29, 2017. Lublin., 52-54
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Хмельницький обласний госпіталь ветеранів війни
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** спосіб діагностики та оптимізації лікування полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою функціональної активності тромбоцитів (спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін) та подальшому визначення чутливості до проведеного антитромбоцитарного лікування.
7. **Термін впровадження:** з 15.01.2019 по 19.02.2019 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень **24**
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє диференціювати підхід до антитромбоцитарного лікування та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, що дає змогу своєчасно виявляти зміни функціональної активності тромбоцитів.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічного відділення

Васильківський В.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного
університету, д. мед. н., професор
Візір В.А.

01 12 20 19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця та різним ступенем ризику серцево-судинних подій з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. здобувач Ляхоцька А.В.
3. **Джерело інформації:**
 - Ляхоцька А.В. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. / Ляхоцька А.В. // Science Rise: Medical science.- №11 (19).-2017.- с.31-35;
 - 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. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції “Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення” 13-14 липня 2018 р. м. Київ с. 66-69.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 1.
5. **Термін впровадження:** з 10.10.2018 по 25.12.2018 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій, практичних і семінарських занять.

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб 1
Запорізького державного медичного
університету, д. мед. н., професор

Сиволап В. Д.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного
університету, д. мед. н., професор

Візір В. А.

К 09 20 18 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** оптимізація антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою на тлі супутньої ішемічної хвороби серця та після черезшкірного коронарного втручання з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. здобувач Ляхоцька А.В.
3. **Джерело інформації:**
 - Liakhotska Ada “Genetic features of resistance to antithrombotic drugs in patients with ischemic heart disease after conducted percutaneous coronary intervention” / Liakhotska Ada // EUREKA:Health Sciences.- №6 (17).-2017.- с.35-41;
 - Нетяженко В.З., Пленова О.М., Ляхоцька А.В. Особливості змін Нетяженко В.З., Ляхоцька А.В. Генетична схильність до тромбоутворень та ризик виникнення серцево-судинних подій. Київ, Український кардіологічний журнал Додаток №3 (2016) с. 246.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 1.
5. **Термін впровадження:** з 02.04.2018 по 13.07.2018 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій, практичних і семінарських занять.

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб 1
Запорізького державного медичного
університету, д. мед. н., професор

Сиволап В. Д.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного
університету, д. мед. н., професор

Візір В.А.

2011 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** оптимізація діагностики та антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. здобувач Ляхоцька А.В.
3. **Джерело інформації:**
 - Ляхоцька А.В. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця./ Нетяженко В.З., Мельник В.С., Пленова О.М., Ляхоцька А.В.// Вісник морської медицини.- №1 (78) (січень-березень), 2018 р. с. 21-29;
 - Netiazhenko V.Z., Liakhotska A.V., Plenova O.N. Genetic predisposition to thrombosis in patients with hypertension. International research and practice conference "Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine": Conference Proceedings, April 28-29, 2017. Lublin., 52-54.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 1.
5. **Термін впровадження:** з 12.01.2018 по 30.03.2018 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій, практичних і семінарських занять.

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб 1
Запорізького державного медичного
університету, д. мед. н., професор

Сиволап В. Д.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Заслужений лікар України, д. мед. н., професор Шаповал С.Д.



« 24 » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** оптимізація діагностики та антитромбоцитарного лікування у хворих з гіпертонічною хворобою та супутньою ішемічною хворобою серця з урахуванням функціональної активності тромбоцитів.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. здобувач Ляхоцька А.В.
3. **Джерело інформації:**
 - Ляхоцька А.В. Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця./ Нетяженко В.З., Мельник В.С., Пленова О.М., Ляхоцька А.В.// Вісник морської медицини.- №1 (78) (січень-березень), 2018 р. с. 21-29;
 - Netiazhenko V.Z., Liakhotska A.V., Plenova O.N. Genetic predisposition to thrombosis in patients with hypertension. International research and practice conference "Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine": Conference Proceedings, April 28-29, 2017. Lublin., 52-54.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології
5. **Термін впровадження:** з 12.01.2018 по 30.03.2018 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій, практичних і семінарських занять.

Проректор з наукової роботи,
професор кафедри терапії, клінічної
фармакології та ендокринології
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
Заслужений діяч науки і техніки,
д. мед. д., професор

І.М. Фуштей

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор Ю.Л. Кучин

_____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу та зниження чутливості до антитромбоцитарної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця.

2. Установа-розробник, автори: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, член-кор. НАМН України, д.мед.н. проф. Нетяженко В.З., проф. д.мед.н. Мальчевська Т.Й., доцент к.мед.н. Пленова О.М., доцент д.мед.н. Нетяженко Н.В., ас. Пастушина А.І., ас. Ляхоцька А.В.;

3. Джерело інформації: НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1

5. Форма впровадження: у навчальний процес, у наукову роботу кафедри

6. Термін впровадження: з 01.01.2019 по 15.05.2019 р.

7. Суть впровадження: Персоналізована стратегія у антитромбоцитарному лікуванні полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу: спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульованої агрегації з індукторами: арахідонова кислота, аденозиндифосфат, колаген, адреналін та визначення чутливості до антитромбоцитарних препаратів (ацетилсаліцилової терапії та тієнопиридинів).

8. Обговорено і затверджено: на засіданні кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (протокол № 22/19 від 23.05.2018 р.)

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри
 пропедевтики внутрішньої медицини № 1,
 член-кор. НАМН України, професор

Доцент кафедри
 пропедевтики внутрішньої медицини № 1,
 к.мед.н.

 В.З.Нетяженко

 О.М.Пленова



ЗАСВІДЧУЮ
 СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ

 24. 06. 2019