

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ДУ «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

**Колесник Михайло Юрійович**

**УДК 616.12.-008.46-036.12-02:616-005.4]-06:  
616.379-008.64]-085.273**

**ОСОБЛИВОСТІ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ  
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ  
ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ**

**14.01.11 – кардіологія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**ДНІПРОПЕТРОВСЬК – 2010**

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Сиволап Віталій Вікторович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими

**Офіційні опоненти:**

академік НАМН України, доктор медичних наук, професор **Дзяк Георгій Вікторович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, ректор, завідувач кафедри госпітальної терапії № 2

доктор медичних наук, професор **Коваль Сергій Миколайович**, ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», завідувач відділу артеріальної гіпертонії

Захист відбудеться “01” жовтня 2010 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої Вченої Ради Д 08.601.02 Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (пр. Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Дніпропетровської державної медичної академії (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044).

Автореферат розісланий “27” серпня 2010 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор

В.В. Родіонова

**Актуальність теми.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається актуальною проблемою кардіології, в тому числі в Україні (Дзяк Г.В. та ін., 2009; Коваленко В.М. та ін., 2009). Цей патологічний стан охоплює до 2 % дорослого населення, а у віці старше 65 років – до 15 % (Фомін І.В. та ін., 2006). Незважаючи на значні успіхи в лікуванні цього синдрому, прогноз залишається несприятливим (Воронков Л.Г. та ін., 2009). П'ятирічна виживаність не перевищує 50 % та є гіршою, ніж при деяких онкологічних захворюваннях (Askoxyllakis V. et al., 2010). В етіологічній структурі ХСН 70 % складає ішемічна хвороба серця (Mosterd A., 2007; Hoes A., 2007).

Інсулінорезистентність (ІР) є одним із важливих патогенетичних механізмів прогресування ХСН. Традиційно стан ІР асоціюється з наявністю цукрового діабету 2 типу (ЦД), розповсюдженість якого у світі досягла масштабу неінфекційної пандемії. За прогнозами, світова кількість хворих на ЦД до 2030 року збільшиться мінімум удвічі та сягатиме 439 мільйонів осіб (Shaw J. et al., 2010). За даними популяційних та рандомізованих досліджень ЦД ускладнює перебіг ХСН від 12 до 47 % клінічних випадків (Dan R. et al., 2009; Baliga V. et al., 2009).

Наявність стану ІР є незалежним фактором несприятливого прогнозу у хворих на ХСН (Martinez-Selles M. et al., 2010; Tribouilloy C. et al., 2008). Негативний вплив ІР реалізується через надлишкову активацію симпатичного відділу вегетативної нервової системи, збільшення маси міокарду за рахунок гіперінсулінемії та накопичення кінцевих продуктів глікозування. ІР вважається одним із потужних чинників трансформації діастолічної дисфункції міокарда у маніфестну ХСН. Важливим, але менш дослідженим аспектом є вплив ІР на активацію тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ХСН. Рядом досліджень було визначено, що гіперглікемія, стан інсулінорезистентності та кінцеві продукти глікозування здійснюють безпосередній вплив на функціональну активність тромбоцитів (Naturajan A. et al., 2008; Angiolillo D. et al., 2007).

Ретроспективний аналіз багатоцентрових досліджень із ХСН продемонстрував, що рівень тромбоз-асоційованих ускладнень складає від 1,5 до 3,5 % на рік (Chung I. et al., 2006). Наприклад, ризик інсульту у хворих із декомпенсованою ХСН є вищим у 17 разів порівняно із загальною популяцією (Witt V. et al., 2006). Дані щодо розповсюдженості тромботичних подій у хворих на ХСН з ІР відсутні, хоча теоретично цей ризик виглядає ще вищим.

Антитромбоцитарна терапія на сьогодні є невід'ємним компонентом лікування хворих на ХСН ішемічного генезу та ІР. Це регламентовано чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2008) та Американської Діабетичної Асоціації (2010). Проте, останнім часом значно переглянуто роль найпоширенішого у світі антитромбоцитарного засобу - аспірину. По-перше, значно обмежені показання до його використання в первинній профілактиці серцево-судинних подій у хворих на ЦД (American Diabetic Association, 2010). По-друге, це проблема аспіринорезистентності,

що достовірно вище зустрічається у хворих з ІР та сягає майже 40 % (DiChiara J. et al., 2007). По-третє, існують дані, що аспірин може бути шкідливим у хворих із маніфестною ХСН. У дослідженнях WASH та WATCH була зафіксована більша кількість госпіталізацій із приводу декомпенсації ХСН у хворих, що отримували аспірин (Cleland J. et al., 2004; Massie B. et al., 2009). Потенційним механізмом несприятливого впливу аспірину на перебіг ХСН розглядається його конкурентна взаємодія з інгібіторами АПФ. Вона полягає у блокуванні аспірином синтезу протективних судинорозширювальних простагландинів. Використання антитромбоцитарного засобу з альтернативним механізмом дії – клопідогрелю - виглядає патогенетично обґрунтованим, проте потребує проведення клінічних досліджень.

Отже, оптимізація антитромбоцитарної терапії у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та інсулінорезистентністю є однією з важливих невирішених проблем кардіології. Це і стало підґрунтям для проведеного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету та є фрагментом теми «Дослідження тромбоцитарного гемостазу, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця у хворих на серцево-судинну та судинно-мозкову патологію» (№ Державної реєстрації 0109U3984). Автором проведено обстеження та диференційне лікування хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з інсулінорезистентністю.

**Мета дослідження** - оптимізація антитромбоцитарної терапії у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та інсулінорезистентністю на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, вегетативної регуляції, тромбоцитарного гемостазу та розробка прогностичних критеріїв перебігу захворювання.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу, асоційованої зі станом інсулінорезистентності.

2. Проаналізувати структурно-геометричні та функціональні зміни серця, особливості вегетативної регуляції в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та інсулінорезистентністю.

3. Визначити рівень експресії Пв/Ша-глікопротеїнових рецепторів та трансмембранного Р-селектину тромбоцитів, функціональної активності тромбоцитів, розчинних Р-селектину та ліганду CD40L у хворих на хронічну серцеву недостатність з інсулінорезистентністю.

4. Дослідити вплив клопідогрелю та аспірину на клінічний перебіг, показники тромбоцитарного гемостазу, кардіогемодинаміки, вегетативної

регуляції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу та інсулінорезистентністю.

5. Виявити прогностичні чинники несприятливого перебігу захворювання, оцінити вплив різних антитромбоцитарних стратегій на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність з інсулінорезистентністю.

*Об`єкт дослідження.* Хронічна серцева недостатність, інсулінорезистентність.

*Предмет дослідження.* Клінічний перебіг, вегетативне забезпечення серцевої діяльності, стан внутрішньосерцевої гемодинаміки, параметри тромбоцитарного гемостазу в динаміці спостереження на фоні лікування клопідогрелем або аспірином у хворих на хронічну серцеву недостатність з інсулінорезистентністю.

*Методи дослідження:* 1) загальноклінічні: для визначення функціонального стану хворих та особливостей перебігу захворювання; 2) інструментальні: ехокардіографія та доплерографія для оцінювання структурно-функціонального стану серця; кардіоінтервалометрія для оцінки вегетативної регуляції серця; 3) лабораторні: біохімічні – рівень глюкози та глікованого гемоглобіну; імуноферментний метод - визначення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду для діагностики хронічної серцевої недостатності; визначення інсуліну, С-пептиду – для оцінки ступеню інсулінорезистентності; 4) методи дослідження тромбоцитарного гемостазу: імуногістохімічний метод для визначення експресії Р-селектину та Пв/Ша-глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів; агрегатометрія для визначення функціональної активності тромбоцитів; імуноферментний метод - визначення Р-селектину та ліганду CD40 у плазмі крові для оцінки ступеню активації системи тромбоцитарного гемостазу 5) методи статистичної обробки отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дослідженні вперше продемонстровано негативний вплив стану ІР на перебіг ХСН. Уперше виявлені особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності з інсулінорезистентністю. Набула подальшого розвитку концепція провідної ролі діастолічних порушень у хворих на хронічну серцеву недостатність з інсулінорезистентністю. Вперше було встановлено, що за відсутності збільшеної порожнини лівого шлуночка (ЛШ) та збереженій ФВ у хворих на ХСН та ІР фіксується більш високий кінцево-діастолічний тиск ЛШ. Удосконалено діагностику порушень тромбоцитарного гемостазу за рахунок впровадження методу імуногістохімічного дослідження рецепторів тромбоцитів. Вперше виявлена достовірно вища експресія Пв/Ша-глікопротеїнових тромбоцитарних рецепторів та трансмембранного Р-селектину у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з інсулінорезистентністю.

Вперше встановлені нові фактори несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності на фоні інсулінорезистентності - високі АДФ-індукована агрегація тромбоцитів та експресія тромбоцитарного Р-селектину.

Уперше доведено незалежний вплив показників тромбоцитарного гемостазу у прогнозуванні перебігу хронічної серцевої недостатності на фоні інсулінорезистентності.

Уперше проведено пряме порівняння дії аспірину та клопідогрелю у хворих на хронічну серцеву недостатність та інсулінорезистентністю. Вперше отримані дані щодо переваги клопідогрелю над аспірином під час лікування декомпенсації хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на фоні інсулінорезистентності.

**Практичне значення отриманих результатів.** У роботі доведено доцільність діагностики стану інсулінорезистентності у хворих на хронічну серцеву недостатність. Продемонстровано необхідність комплексного обстеження хворих на хронічну серцеву недостатність із інсулінорезистентністю для своєчасного виявлення клініко-гемодинамічних порушень, вегетативної дисфункції та високої функціональної активності тромбоцитів. Визначено доцільність використання методу імуногістохімії для оцінки експресії тромбоцитарних рецепторів у цього контингенту хворих. Доведено ефективність та обґрунтовані показання для застосування клопідогрелю для лікування хронічної серцевої недостатності на фоні інсулінорезистентності. За матеріалами дисертаційної роботи отримано інформаційний лист про нововведення у системі охорони здоров'я України – «Попередження тромботичних серцево-судинних ускладнень у хворих на декомпенсовану хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з супутнім цукровим діабетом 2 типу» (інформаційний лист Укрмедпатентінформ № 101-2010). Основні результати проведеного дослідження впроваджені в практику та використовуються у роботі кардіологічного відділення КУ «6-та міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, кардіологічного та інфарктного відділень Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя, кардіологічного відділення КУ «10-міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, кардіологічного відділення навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» м. Запоріжжя, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результати дисертації впроваджені в навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб № 1 Запорізького державного медичного університету та кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Запорізької медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізована наукова література, що дозволило визначити напрямок дослідження, сформулювати мету, задачі та методичні підходи до їх розв'язання; проведений підбір та обстеження хворих на базі кардіологічного відділення 6-ої міської клінічної лікарні м. Запоріжжя, самостійно виконані інструментальні дослідження, проведено забір крові для виконання лабораторних досліджень. Імуногістохімічні та імуноферментні дослідження проводилися на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету за особистої участі здобувача. Самостійно проведені аналіз та узагальнення

результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, сформульовані висновки, практичні рекомендації. Автором написані всі розділи дисертаційної роботи та підготовлені до друку наукові праці. Здобувачем не використовувались розробки та ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення та результати дисертації доповідалися та обговорювалися на XIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2009), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Сучасні аспекти медицини та фармації» (Запоріжжя, 2009), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Харків, 2010 р.), XIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2010) та Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Сучасні аспекти медицини та фармації» (Запоріжжя, 2010).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб; внутрішніх хвороб № 1, № 2; клінічної фармакології, фармації та фармакотерапії з курсом косметології; сімейної медицини та терапії факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету 26 травня 2010 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з яких 6 статей у фахових наукових виданнях ВАК України (з них – 2 без співавторів), отримано 1 інформаційний лист про нововведення у системі охорони здоров'я України.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладено на 168 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 46 таблицями та 7 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та опису методів дослідження, двох розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Бібліографія містить 229 джерел, серед яких 29 робіт кирилицею і 200 – латиницею.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ.**

**Клінічна характеристика і методи дослідження хворих.** У відкрите проспективне дослідження методом стратифікаційної рандомізації залучено 100 хворих (70 чоловіків та 30 жінок) на ХСН ішемічного генезу у стані декомпенсації кровообігу та 30 практично здорових осіб. Всі пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації кровообігу в умовах клінічної бази кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими - кардіологічному відділенні КУ «6-та міська лікарня» м. Запоріжжя. Середній вік обстежених склав  $(61,6 \pm 8,0)$  років. У 62 хворих (62 %) був встановлений II ФК за NYHA, у 33 (33 %) – III ФК, а у 5 (5 %) пацієнтів – IV ФК. У 65 пацієнтів було діагностовано стан ІР. Всі пацієнти мали синусовий ритм та тривалий анамнез прийому аспірину в добовій дозі 75-100 мг. Діагноз ХСН встановлювали відповідно до рекомендацій

Асоціації кардіологів України (2009). Стадію ХСН визначали згідно з класифікацією М.Д. Стражеска, В.Х. Василенка (1935), функціональний клас – за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Серця (1964). Ішемічний генез ХСН підтверджували Q-інфарктом міокарду в анамнезі, давністю не менше півроку. Стан інсулінорезистентності діагностували за значенням індексу НОМА більше 2,77.

Хворі були розподілені на 3 групи. Першу групу склали 35 хворих на ХСН з ІР, що продовжили приймати аспірин у добовій дозі 75-100 мг під час декомпенсації кровообігу. Другу групу (30 чоловік) склали пацієнти із ХСН на фоні ІР, у яких була здійснена заміна аспірину на клопідогрель у дозі 75 мг протягом 28 діб. Третю групу склали 35 пацієнтів з ХСН без стану ІР, що продовжили приймати аспірин у дозі 75-100 мг/доб. Хворі отримували базову терапію ХСН згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2008) та Асоціації кардіологів України (2009): інгібітори АПФ або сартани, бета-блокатори, статини та діуретики. Пацієнти в означених групах не відрізнялись за віком, статтю, середнім ФК ХСН, тривалістю основного захворювання, рівнем ФВ ЛШ, ШКФ та мозкового натрійуретичного пептиду. Частота призначення базисних препаратів лікування ХСН була зіставною.

Термін спостереження за хворими склав 6 місяців. Етапами дослідження були 2-й день госпіталізації та 28-й день спостереження з використанням всіх методів дослідження. На 6-му місяці під час амбулаторного візиту аналізувалися кінцеві точки дослідження. Кумулятивною кінцевою точкою дослідження були смерть з будь-якої причини/ нефатальний інфаркт/ нефатальний інсульт або транзиторна ішемічна атака/ нестабільна стенокардія/ тромбоемболія легеневої артерії/ госпіталізація з приводу декомпенсації ХСН.

Всім хворим проводилося комплексне клінічне обстеження. Функціональний стан хворих оцінювали за допомогою тесту 6-хвилинної ходи та шкали В.Ю. Марєєва (2000).

Інструментальне обстеження містило: 1) ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях; 2) двомірну трансторакальну ехокардіоскопію на ультразвуковому діагностичному приладі «My Lab 50 CV XVision» («Esaote», Італія) з використанням фазованого датчика PA230E 2-4 МГц; 3) дослідження варіабельності серцевого ритму шляхом 5-хвилинних записів у стані спокою за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медика», Харків, Україна).

Лабораторне дослідження складалося з визначення імуноферментним методом плазмових концентрацій: 1) мозкового натрійуретичного пептиду (за допомогою стандартного набору фірми «Biomedica» (Австрія)); 2) інсуліну («DRG Diagnostics» (Німеччина)); 3) С-пептиду («DRG Diagnostics» (Німеччина)); 4) розчинного Р-селектину («Bender MedSystems GmbH» (Австрія)); 5) розчинного ліганду CD40 («Bender MedSystems GmbH» (Австрія)). Зразки крові зберігалися при температурі  $-70\text{ C}^0$  в низькотемпературному холодильнику VestFrost (Данія)



не більше 6 місяців. Аналіз проводили за допомогою мікропланшетного фотометра DigiScan-400 (Німеччина). Визначення глікованого гемоглобіну здійснювали імунотурбідиметричним методом на автоматичному аналізаторі Olympus AU-640.

Експресію Пв/Ша-глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів та трансмембранного Р-селектину здійснювали імуногістохімічним методом за допомогою специфічних антитіл виробництва «Diacclone» (Франція). Зображення, отримане на мікроскопі AXIOSKOP («Zeiss», Німеччина) на 100-кратному збільшенні, аналізували за допомогою комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 («Kontron Elektronik», Німеччина). З кожного гістологічного препарату вводили 10 випадкових полів зору, що давало змогу проаналізувати від 1500 до 2500 тромбоцитів. Визначали середню площу та діаметр тромбоцитів, питому та сумарну щільність флюоресценції (в умовних одиницях імунофлюоресценції – ОД<sub>IF</sub>), що відповідали інтенсивності експресії визначуваного рецептору.

Функціональну активність тромбоцитів аналізували за методом Born на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 «SOLAR» (Білорусь). Як індуктори агрегації використовували бактеріальну 5'-дінатрієву сіль аденозин-дифосфорної кислоти («Sigma Aldrich», США) у кінцевих концентраціях 5 та 20 мкМ/л та 0,1 % розчин адреналіну гідротартрату у фінальній концентрації 5 мкМ/л.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США). Нормальність розподілу параметрів визначали за тестом Шапіро-Уїлка. За нормального розподілу ознаки описову статистику подавали у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення -  $M \pm SD$ , за ненормального розподілу - у вигляді медіани та міжквартильного розмаху –  $Me (Q_{25} - Q_{75})$ . Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та відсотків. Достовірність відмінностей між трьома незалежними групами проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, аналіз post hoc здійснювали із застосуванням поправки Бонферонні. Якщо параметр мав ненормальний розподіл, порівняння у трьох групах проводили за тестом Краскела – Уолісса, аналіз post hoc - за критерієм Манна-Уїтні з поправкою Бонферонні. Порівняння якісних показників здійснювали за тестом Фішера. Достовірність зміни показників до та після лікування проводили за тестом Уїлкоксона. Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Оцінку кумулятивної кінцевої точки дослідження проводили шляхом побудови кривих методом Каплана-Майєра. Порівняння кривих здійснювали за допомогою лог-ранк тесту. Для визначення критичних значень (cut-off values) показників, за яких достовірно підвищується ризик несприятливого перебігу ХСН, використовували метод побудови кривих операційних характеристик (ROC-аналіз). Для виявлення предикторів несприятливого перебігу ХСН застосовували однофакторну та

багатофакторну модель пропорційних ризиків Кокса. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** На першому етапі дослідження (2-й день госпіталізації) ми проаналізували особливості клінічного перебігу, кардіогемодинаміки та вегетативної регуляції серця, а також стан системи тромбоцитарного гемостазу у хворих на ХСН на фоні ІР.

Пацієнти з ІР вірогідно частіше скаржилися на прискорене серцебиття – у 47,69 % клінічних випадків проти 25,71 % у хворих без ІР ( $p=0,03$ ). Це підтверджувалося об'єктивною ознакою – ЧСС у спокої була на 6,7 % ( $p=0,05$ ) більшою у хворих на ХСН на фоні ІР. Наявність супутньої артеріальної гіпертензії була частішою у хворих з ІР – 93,85% проти 77,14 % ( $p=0,02$ ). Індекс маси тіла (ІМТ) у хворих з ІР був достовірно більшим на 5,8 % ( $p=0,048$ ), ніж у пацієнтів без ІР. Систолічний АТ на момент прийому до стаціонару був більшим у хворих з ІР на 7,1 % ( $p=0,023$ ), а діастолічний тиск достовірно не відрізнявся ( $p=0,14$ ). Пульсовий тиск у хворих з ІР перевищував на 20 % ( $p=0,049$ ) показник у хворих без ІР. Середній АТ у пацієнтів з ІР був достовірно вищим на 6,6 % ( $p=0,029$ ) у нашому дослідженні.

Аналіз варіабельності серцевого ритму виявив такі особливості у хворих на ХСН з ІР. Середня тривалість серцевого циклу була меншою на 5,4 % ( $p=0,008$ ) у хворих на ХСН з ІР. Також у хворих на ХСН з ІР визначалося статистично значуще зниження на 19,1 % ( $p=0,05$ ) показника RMSSD, що характеризує парасимпатичну регуляцію.

Порівняння показників внутрішньосерцевої гемодинаміки виявило, що хворі на ХСН на фоні ІР вірогідно не відрізнялися від хворих на ХСН без ІР за показниками лінійних та об'ємних розмірів лівих передсердя та шлуночка, індексів кінцевого систолічного та діастолічного об'ємів ЛШ, а ФВ ЛШ та ФС ЛШ мала лише тенденцію до зниження. Проте, у хворих на ХСН з ІР спостерігалось підвищення КДТ ЛШ на 18 % ( $p=0,02$ ). Оскільки цей показник є інтегральним показником діастолічної функції, отримані нами результати вказують на провідну роль порушень діастолічної функції у структурно-функціональній перебудові серця у цього контингенту хворих.

Система тромбоцитарного гемостазу у хворих на ХСН з ІР мала такі особливості (табл.1). Реєструвався достовірно вищий рівень експресії Пв/Ша-глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів (у 2 рази,  $p < 0,05$ ), а також трансмембранного Р-селектину (на 61 %,  $p < 0,05$ ) у хворих на ХСН, асоційовану зі станом ІР. При цьому середня площа та діаметр тромбоцитів у хворих на ХСН на фоні ІР були достовірно меншими (відповідно, на 21 % та 42 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на ХСН без ІР.

Щодо функціональної активності тромбоцитів у хворих на ХСН з ІР, то показники адреналін-індукованої (концентрація 5,0 мкмоль) та АДФ-індукованої агрегації у двох концентраціях (5,0 та 20 мкмоль) достовірно не відрізнялися у вищевказаних групах. Ми припускаємо, що за відсутності гострих тромбоз-асоційованих подій (гострий коронарний синдром, інсульт, тощо) функціональна активність тромбоцитів у хворих із ХСН та ІР на

постійній терапії аспірином дійсно залишається не вищою, ніж у хворих із ХСН без ІР.

Таблиця 1

МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ТРОМБОЦИТІВ  
ТА СТУПІНЬ ЕКСПРЕСІЇ ЇХ РЕЦЕПТОРІВ\*

Показник	Хворі на ХСН без ІР	Хворі на ХСН з ІР	Р
Середній діаметр тромбоцита, мкм	2,08 (1,58-2,75)	1,61 (1,48-1,84)	0,0004
Середня площа тромбоцита, мкм <sup>2</sup>	4,27 (2,32-6,86)	2,41 (2,08-3,01)	0,0008
Питома щільність флюоресценції CD 41, ОД <sub>1Ф</sub>	0,43 (0,16-0,85)	0,73 (0,45-0,94)	0,004
Сумарна щільність флюоресценції CD41, ОД <sub>1Ф</sub>	1,46 (0,49-2,7)	2,25 (1,24-2,97)	0,052
Питома щільність флюоресценції CD 41a, ОД <sub>1Ф</sub>	0,35 (0,2-0,86)	0,7 (0,59-0,85)	0,006
Сумарна щільність флюоресценції CD41a, ОД <sub>1Ф</sub>	1,64 (0,61-2,19)	1,9 (1,46-2,49)	0,1
Питома щільність флюоресценції CD 61, ОД <sub>1Ф</sub>	0,39 (0,17-0,78)	0,69 (0,53-0,94)	0,009
Сумарна щільність флюоресценції CD61, ОД <sub>1Ф</sub>	1,41 (0,53-2,23)	1,89 (1,35-3,02)	0,01
Питома щільність флюоресценції CD 62P, ОД <sub>1Ф</sub>	0,41 (0,18-0,79)	0,67 (0,51-0,85)	0,006
Сумарна щільність флюоресценції CD 62P, ОД <sub>1Ф</sub>	1,66 (0,59-2,13)	1,85 (1,32-2,54)	0,04

\* Показники подані у вигляді медіани та міжквартильного розмаху

Рівень плазмових маркерів активності тромбоцитарної ланки гемостазу (P-селектину та розчинного CD40L) також достовірно не відрізнявся між хворими на ХСН з ІР та без неї. Це можна пояснити тим, що лише 1 % цих речовин знаходиться у вільному циркулюючому пулі. Решта P-селектину міститься або в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитів, або на поверхні мембрани тромбоцитів.

Ми дослідили кореляційні зв'язки між параметрами тромбоцитарного гемостазу та іншими досліджуваними показниками у хворих на ХСН та ІР. Так, відносна щільність флюоресценції всіх рецепторів мала позитивний кореляційний зв'язок із рівнем глікованого гемоглобіну ( $r_{cd41}=0,54$ ,  $p=0,000009$ ;  $r_{cd41a}=0,41$ ,  $p=0,01$ ;  $r_{cd61}=0,53$ ,  $p=0,00002$ ;  $r_{cd62p}=0,5$ ,  $p=0,00004$ ). Було зафіксовано прямий кореляційний зв'язок між рівнем відносної щільності трансмембранного P-селектину та індексом симпато-вагальної

рівноваги LF/HF( $r=0,39$ ;  $p=0,002$ ). Також виявлено пряму кореляцію між плазмовим рівнем P-селектину та індексом інсулінорезистентності НОМА ( $r=0,4$ ;  $p=0,001$ ). Це підкреслює спільність патогенетичних механізмів у хворих на ХСН, а саме вегетативного дисбалансу, стану ІР та активації системи тромбоцитарного гемостазу.

На другому етапі дослідження (28-й день) ми оцінили результати лікування хворих на ХСН з ІР залежно від використаної стратегії антитромбоцитарної терапії. Застосування традиційної базисної терапії з використанням аспірину супроводжувалось вірогідним збільшенням дистанції 6-хвилинної ходи на 6,5 % ( $p=0,002$ ), зменшенням балів за шкалою В.Ю. Марєєва на 20 % ( $p=0,0002$ ) та тенденцією до зниження рівня мозкового натрійуретичного пептиду на 12 % ( $p=0,06$ ). У той же час реєструвалося зменшення активності парасимпатичного відділу ВНС, який має кардіопротективні властивості, за часовими та спектральними показниками - RMSSD на 5,9 % ( $p=0,04$ ), HF на 10 % ( $p=0,04$ ). Показники кардіогемодинаміки не змінювалися. Достовірних змін у параметрах агрегації тромбоцитів та активності гуморальних факторів тромбоцитарного гемостазу (P-селектину та розчинного CD40L) нами зафіксовано не було. Проте, через 28 діб відбулося достовірне збільшення експресії трансмембранного P-селектину тромбоцитів на 35 % ( $p=0,004$ ). Імовірно, це пов'язано з неспроможністю аспірину контролювати експресію цього маркера під час активної діуретичної терапії, яка використовується для виведення пацієнта з декомпенсації кровообігу, але підвищує тромботичний ризик. Показники вуглеводного обміну за означений термін спостереження достовірно не змінилися.

Застосування традиційної базисної терапії з використанням впродовж 28 діб як дезагреганту оригінального клопідогрелю у хворих на ХСН з ІР супроводжувалось вірогідним збільшенням дистанції 6-хвилинної ходи на 9,7 % ( $p=0,0006$ ), зменшенням балів за шкалою В.Ю. Марєєва на 36,3 % ( $p=0,000004$ ), достовірним зменшенням СТЛА на 26,1 % ( $p=0,047$ ) та КДТ ЛШ на 8,2 % ( $p=0,03$ ). Реєструвалась тенденція до збільшення активності показників парасимпатичного відділу ВНС (RMSSD, HF та HFnorm) та зниження рівня мозкового натрійуретичного пептиду на 12,6 % ( $p=0,068$ ). Заміна антитромбоцитарного препарату (аспірину на клопідогрель) призводила до змін показників функціональної активності тромбоцитів за даними агрегатометрії. Реєструвалося достовірне зниження показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у двох концентраціях (5 та 20 мкмоль/л), а також вірогідне збільшення адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 122 % ( $p=0,0007$ ). Відтак, лікування хворих на ХСН з ІР клопідогрелем на фоні стандартної терапії асоціювалось з більш вираженим покращенням функціонального стану, поліпшенням інтегральних показників кардіогемодинаміки та вегетативної регуляції серця. Можливим патогенетичним підґрунтям цього ефекту є відсутність конкурентних взаємодій між клопідогрелем та інгібіторами АПФ. У нашому дослідженні дані тесту адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів підтвердили, що

заміна аспірину на клопідогрель у хворих на ХСН з ІР призводить до реактивації простагландинового циклу тромбоцитів.

Отже, за 28 днів лікування ми реєстрували достовірне покращення функціонального стану хворих у обох групах, більш виражене в групі клопідогрелю. При застосуванні аспірину не покращувалися параметри кардіогемодинаміки, а при використанні клопідогрелю відбувалося достовірне зниження КДТ ЛШ та СТЛА. До того ж, у групі аспірину мало місце вірогідне зниження активності парасимпатичної регуляції, тоді як у групі клопідогрелю показники ВСП залишалися незмінними. Також у групі аспірину спостерігалось підвищення активності тромбоцитів за рахунок підвищеної експресії трансмембранного Р-селектину, а у групі клопідогрелю рецепторний апарат залишався стабільним. Це знайшло відображення у клінічних еквівалентах – так, у групі аспірину за 28 днів реєструвався один повторний інфаркт міокарда та одна тромбоемболія легеневої артерії, а у групі клопідогрелю – жодних несприятливих подій. Епізодів великих та дрібних кровотеч за означений термін у обох групах зафіксовано не було. Потреба у відміні антитромбоцитарного агенту не виникла в жодному клінічному випадку. Тож, за нашими даними, використання клопідогрелю у хворих на ХСН, асоційовану зі станом ІР, є доцільним, патогенетично обґрунтованим та безпечним засобом профілактики тромботичних ускладнень під час виведення зі стану декомпенсації кровообігу.

На третьому етапі дослідження (6-й місяць) ми проаналізували віддалений прогноз хворих на ХСН залежно від наявності ІР. За означений термін нами зареєстровано 32 кінцеві точки дослідження, що трапилися у 25 хворих (25 % від загальної кількості обстежених). Переважну кількість серед означених кінцевих точок складала госпіталізація з приводу декомпенсації ХСН (65,6 %). Порівняння кривих кумулятивної кінцевої точки не виявило статистично значущої відмінності між групами хворих на ХСН з ІР та без неї ( $p=0,74$ ).

Для визначення предикторів несприятливого перебігу захворювання у хворих на ХСН з ІР нами було застосовано однофакторну модель пропорційних ризиків Кокса.

Серед анамнестичних показників статистично значущими факторами несприятливого перебігу були інсульт в анамнезі та перенесений Q-інфаркт міокарду передньої локалізації. Серед чинників ризику мало значення паління. Серед клінічних ознак несприятливий вплив здійснювали частота серцевих скорочень вище 70 уд/хв та маса тіла понад 89 кг. Фактором ризику була концентрація мозкового натрійуретичного пептиду вище 400 пкг/мл. Серед показників кардіогемодинаміки фактором ризику був середній тиск у легеневій артерії (СТЛА) більше 43 мм рт.ст. Серед показників тромбоцитарного гемостазу значущими виявились швидкість адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів менша 6,2 %/с, ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 79 %, а також сумарна щільність флуоресценції Р-селектину понад 1,86 ОД<sub>ф</sub> (рис.1).

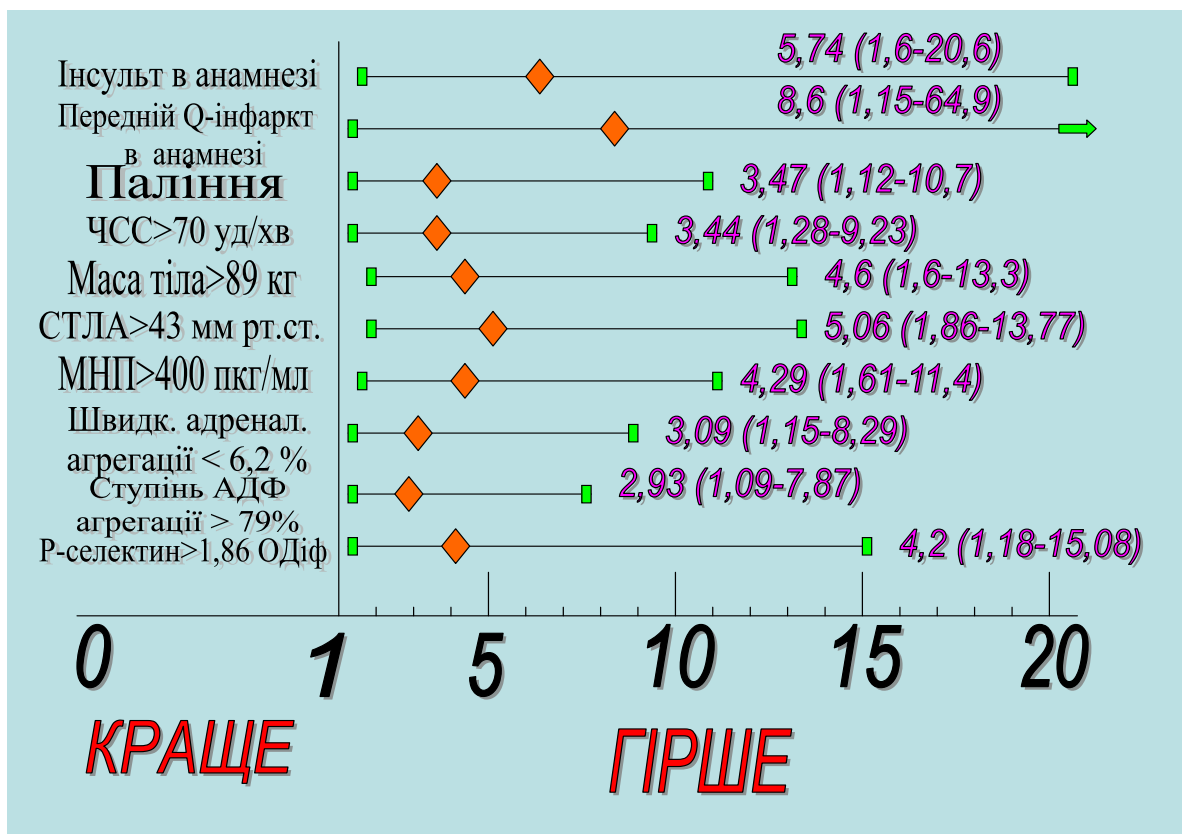


Рис.1. Фактори ризику несприятливого перебігу ХСН на фоні ІР на основі 6-місячного спостереження.

У багатofакторній моделі свою незалежну прогностичну значущість зберегли паління, мозковий натрійуретичний пептид, ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, СТЛА та експресія тромбоцитарного P-селектину. У нашому дослідженні вперше доведено незалежну прогностичну роль параметрів тромбоцитарного гемостазу у хворих на ХСН з ІР.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове розв'язання наукового завдання кардіології, а саме: удосконалення методів діагностики та оптимізації лікування порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, тромбоцитарного гемостазу у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з інсулінорезистентністю.

1. До особливостей клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності на фоні інсулінорезистентності слід віднести частішу поширеність супутньої артеріальної гіпертензії (на 21,7 %,  $p < 0,05$ ), більш високу ЧСС (на 6,7%,  $p < 0,05$ ) та вищий індекс маси тіла (на 5,8 %,  $p < 0,05$ ).

2. У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу II-III ФК з інсулінорезистентністю реєструється зниження активності показників парасимпатичної (RMSSD на 19,1 %,  $p < 0,05$ ) ланки вегетативної нервової системи.

3. У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу II-III ФК на фоні інсулінорезистентності реєструється більший кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (на 18,0 %,  $p < 0,05$ ) за умов відсутності дилатації ЛШ (КДІ=88,8±4,27 мл/м<sup>2</sup>) та збереженій ФВ ЛШ (48,3±1,54 %), що підтверджує провідну роль діастолічної дисфункції у формуванні порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки.

4. До особливостей тромбоцитарного гемостазу у хворих на хронічну серцеву недостатність з інсулінорезистентністю слід віднести більш високу експресію ІІb/ІІІa-глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів (у 2 рази,  $p < 0,05$ ) та трансмембранного Р-селектину (на 61 %,  $p < 0,05$ ), незважаючи на тривалий прийом аспірину.

5. Заміна аспірину на клопідогрель (75 мг/доб) у хворих на декомпенсовану ХСН на фоні ІР сприяє збільшенню дистанції 6-хвилинної ходи (на 9,7 %,  $p < 0,05$ ), зменшенню балів за шкалою В.Ю. Марєєва (на 36,3 %,  $p < 0,05$ ), тиску в легеневій артерії (на 26,1 %,  $p < 0,05$ ), кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка (на 8,2%,  $p < 0,05$ ), АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (на 27 %,  $p < 0,05$ ).

6. Серед факторів несприятливого перебігу ХСН з ІР впродовж 6-місячного спостереження прогностичну значущість за даними однофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса мають: інсульт у анамнезі (ВР=5,74;  $p < 0,05$ ), Q-інфаркт міокарду передньої локалізації в анамнезі (ВР=8,6;  $p < 0,05$ ), паління (ВР=3,47;  $p < 0,05$ ), частота серцевих скорочень у спокої понад 70 уд/хв (ВР=3,44;  $p < 0,05$ ), маса тіла понад 89 кг (ВР=4,6;  $p < 0,05$ ), середній тиск у легеневій артерії понад 43 мм рт.ст. (ВР=5,06;  $p < 0,05$ ), рівень мозкового натрійуретичного пептиду понад 400 пкг/мл (ВР=4,29;  $p < 0,05$ ), швидкість адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів менша за 6,2 %/с (ВР=3,02;  $p < 0,05$ ), ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 79 % (ВР=2,93;  $p < 0,05$ ), експресія тромбоцитарного Р-селектину понад 1,86 ОД<sub>ІФ</sub> (ВР=4,2;  $p < 0,05$ ).

7. Показники тромбоцитарного гемостазу (високі АДФ-індукована агрегація тромбоцитів та експресія Р-селектину) мають незалежне прогностичне значення у хворих на ХСН з ІР поруч із такими факторами ризику, як паління, легенева гіпертензія та високий рівень мозкового натрійуретичного пептиду за даними багатфакторної моделі пропорційних ризиків Кокса.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу доцільно визначати ступінь інсулінорезистентності під час госпіталізації з приводу декомпенсації кровообігу, оскільки за розвитку ІР реєструються більш виражені порушення кардіогемодинаміки, вегетативної регуляції та тромбоцитарного гемостазу.

2. Для виявлення підвищеної активності тромбоцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність з установленою ІР варто досліджувати

експресію тромбоцитарних Пб/Ша-глікопротеїнових рецепторів та трансмембранного Р-селектину.

3. Для корекції високої активності тромбоцитів, а також з метою запобігання несприятливої взаємодії аспірину з інгібіторами АПФ, під час декомпенсації кровообігу хворим на ХСН з ІР варто відмінити аспірин та призначити клопідогрель у добовій дозі 75 мг. Лабораторний контроль за ефективністю дії клопідогрелю та відсутністю його впливу на синтез простагландинів потрібно здійснювати на основі дослідження АДФ- та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

4. Для прогнозування перебігу захворювання у хворих на ХСН з ІР варто враховувати такі незалежні фактори ризику, як паління, середній тиск у легеневій артерії, концентрація мозкового натрійуретичного пептиду, ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та рівень експресії тромбоцитарного Р-селектину.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Колесник М.Ю. Новий підхід до оцінки морфології тромбоцитів та експресії їх рецепторів у хворих на хронічну серцеву недостатність із супутнім цукровим діабетом 2 типу/ М.Ю. Колесник, А.В. Абрамов, В.В. Сиволап// Патологія. – 2010. - № 7 (1). – С. 39-47. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки).*
2. Колесник М.Ю. Особливості структурно-геометричних та функціональних змін серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу/ М.Ю. Колесник// Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява. – 2010. - № 11 (1). – С. 69-74.
3. Сиволап В.В. Особливості функціональної активності тромбоцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу на фоні цукрового діабету 2 типу/ В.В. Сиволап, М.Ю. Колесник// Український морфологічний альманах. – 2010. – № 8 (1). – С. 120-124. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки).*
4. Колесник М.Ю. Вплив показників тромбоцитарного гемостазу на перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на фоні цукрового діабету 2 типу та наблизений прогноз/ М.Ю. Колесник// Запорозький медичинський журнал. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 25-28.
5. Сиволап В.В. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на хронічну серцеву недостатність на тлі цукрового діабету 2 типу/ В.В. Сиволап, М.Ю. Колесник// Світ медицини та біології. - 2009. - №4. – С. 137-141. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки).*



6. Сиволап В.В. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на фоні цукрового діабету 2 типу/ В.В. Сиволап, М.Ю. Колесник// Запорожский медицинский журнал. – 2009. - № 11 (6). – С. 34-36. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки).*
7. Сиволап В.В. Антитромбоцитарная терапия и хроническая сердечная недостаточность/В.В. Сиволап, М.Ю. Колесник// Внутрішня медицина. – 2007. - № 6. – С.30-36. *(Автором проведено аналіз літературних джерел).*
8. Колесник М.Ю. Рівень експресії тромбоцитарного Р-селектину у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу на фоні цукрового діабету 2 типу/ М.Ю. Колесник// Матеріали XIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. - 27-29 квітня 2009 року, м Тернопіль, Україна. – «Укрмедкнига». – 2009. – С.21.
9. Колесник М.Ю. Механічна активність лівого передсердя як маркер функціонального стану хворих із ХСН/ М.Ю. Колесник//Український кардіологічний журнал. – 2009. – Додаток № 1. – С.175.
10. Колесник М.Ю. Вплив цукрового діабету 2 типу на перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу/ М.Ю. Колесник// Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Дев'ять Данилевські читання). - 2-3 березня 2010 р. Харків. – 2010. – С. 54-55.
11. Колесник М.Ю. Прогностичне значення порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих на хронічну серцеву недостатність із супутнім цукровим діабетом 2 типу/ М.Ю. Колесник//Матеріали XIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. 13-15 квітня 2010 року, м Тернопіль, Україна. – «Укрмедкнига». – 2010. – С.18.
12. Колесник М.Ю. Вплив компенсації цукрового діабету на показники тромбоцитарного гемостазу у хворих на хронічну серцеву недостатність/ М.Ю. Колесник// Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Матеріали 70 Ювілейної Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю. – 2010. – Т. 28 (3). – С.7
13. Сиволап В.В. Попередження тромботичних серцево-судинних ускладнень у хворих на декомпенсовану хронічну серцеву недостатність ішемічного генеза з супутнім цукровим діабетом 2 типу/ В.В. Сиволап, М.Ю. Колесник. – К.: Укрмедпатентінформ, 2010. – 4 с. (інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 101-2010, випуск № 3 з проблеми «Кардіологія та ревматологія»). *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки).*

## АНОТАЦІЯ

**Колесник М.Ю. Особливості антитромбоцитарної терапії у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з інсулінорезистентністю. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України. ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». – Дніпропетровськ, 2010.

Дисертація присвячена оптимізації антитромбоцитарної терапії у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу на фоні інсулінорезистентності на підставі дослідження клінічного перебігу, показників кардіогемодинаміки, вегетативної регуляції, тромбоцитарного гемостазу.

У роботі встановлено, що для хворих на ХСН з ІР характерні частіша поширеність супутньої артеріальної гіпертензії, більш висока ЧСС, вищий індекс маси тіла. Реєструється більш високий кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка, ніж у хворих на ХСН без ІР. У хворих на ХСН з ІР спостерігається зменшення активності парасимпатичної регуляції ВНС. Встановлено більш високу експресію ІІв/ІІа-глікопротеїнових рецепторів та Р-селектину тромбоцитів у пацієнтів із ХСН з ІР, незважаючи на прийом аспірину. Продемонстровано переваги використання клопідогрелю над аспірином під час декомпенсації кровообігу у хворих на ХСН з ІР. Виявлені фактори ризику несприятливого перебігу ХСН на фоні ІР. Виявлено незалежний вплив високої активності тромбоцитів на прогноз у хворих на ХСН з ІР.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, інсулінорезистентність, антитромбоцитарна терапія, стратифікація ризику.

## АННОТАЦИЯ

**Колесник М.Ю. Особенности антитромбоцитарной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с инсулинорезистентностью. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Днепропетровская государственная медицинская академия МОЗ Украины. ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». – Днепропетровск, 2010.

Диссертация посвящена оптимизации антитромбоцитарной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза на фоне инсулинорезистентности на основании изучения клинического течения, показателей кардиогемодинамики, вегетативной регуляции сердца, тромбоцитарного гемостаза и разработке прогностических критериев течения заболевания.

Установлены клинические особенности течения сердечной недостаточности с инсулинорезистентностью: более высокие частота

сердечных сокращений, индекс массы тела, большая распространенность сопутствующей артериальной гипертензии. Определены особенности кардиогемодинамики у пациентов с ХСН на фоне инсулинорезистентности: более высокое конечно-диастолическое давление левого желудочка при сопоставимых размерах полостей сердца, что подтверждает ведущую роль диастолических нарушений у этой категории пациентов. Установлены особенности вегетативной регуляции сердца: снижение активности показателей парасимпатического (RMSSD) отдела. Установлена более высокая экспрессия IIb/IIIa-гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и трансмембранного P-селектина у больных с ХСН на фоне инсулинорезистентности, несмотря на постоянный прием аспирина. Установлены корреляционные взаимосвязи между ведущими патогенетическими механизмами хронической сердечной недостаточности: инсулинорезистентностью, вегетативным дисбалансом и активацией тромбоцитарного гемостаза.

В работе проведено прямое сравнение аспирина и клопидогреля у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и инсулинорезистентностью. Выявлено, что применение аспирина в периоде декомпенсации кровообращения вызывает ряд негативных эффектов. Несмотря на незначительное улучшение функционального состояния пациентов, происходит снижение активности парасимпатической регуляции сердечной деятельности, не улучшаются параметры кардиогемодинамики, повышается тромбогенный потенциал за счет повышения экспрессии трансмембранного P-селектина. При этом в группе аспирина было зафиксировано 2 тромбоз-ассоциированных события: повторный инфаркт миокарда и тромбоз легочной артерии.

Применение клопидогреля в периоде декомпенсации ХСН продемонстрировало ряд преимуществ над аспирином. Происходит более выраженное улучшение функционального состояния пациентов, остаются стабильными параметры вегетативной регуляции сердца, регистрируется достоверное снижение среднего давления в легочной артерии, а также конечно-диастолического давления левого желудочка. Остается стабильным рецепторный аппарат тромбоцитов. При этом клопидогрель продемонстрировал высокую антитромботическую эффективность, что подтверждалось отсутствием тромбоз-ассоциированных катастроф в этой группе за период наблюдения.

За 6-месячный период наблюдения за пациентами с ХСН были зарегистрированы 32 конечные точки исследования, которые произошли у 25 пациентов. 50 % от этих неблагоприятных событий составили госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Определены факторы неблагоприятного прогноза ХСН на фоне инсулинорезистентности на основании шестимесячного наблюдения за пациентами. По данным однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса к ним относятся инсульт и Q-инфаркт миокарда передней локализации в анамнезе, курение, высокие ЧСС и масса тела, легочная гипертензия,

высокий уровень мозгового натрийуретического пептида, а также три показателя тромбоцитарного гемостаза: высокая степень АДФ-индуцированной и низкая скорость адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, высокая экспрессия трансмембранного Р-селектина. В многофакторной модели независимое влияние на прогноз продемонстрировали такие факторы риска, как активное курение, легочная гипертензия, высокий уровень натрийуретического пептида и два показателя тромбоцитарного гемостаза: высокие АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов и экспрессия трансмембранного Р-селектина.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, антитромбоцитарная терапия, стратификация риска.

### SUMMARY.

**Kolesnyk M.Y. The features of antiplatelet therapy in patients with ischemic heart failure and insulin resistance. – The Manuscript.**

The thesis is presented for the Scientific Degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.11 – cardiology. – Dnipropetrovs'k State Medical Academy, Ministry of Public Health of Ukraine. SI «Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine». - Dnipropetrovs`k, 2010.

The thesis is dedicated to optimization of antiplatelet therapy in ischemic chronic heart failure patients with insulin resistance by evaluation of clinical signs, cardiac haemodynamic, heart rate variability and platelet haemostasis. It was estimated that heart failure patients with insulin resistance have higher frequency of concomitant arterial hypertension, higher heart rate and increased body mass index. They have higher end-diastolic pressure of the left ventricle. It was estimated the significant decrease of the parasympathetic activity in patients with chronic heart failure and insulin resistance. It was found higher expression of the IIb/IIIa GP receptors and platelet P-selectin in patients with chronic heart failure and insulin resistance, despite of aspirin use. It was shown the advantages of clopidogrel use in patients with decompensated heart failure with insulin resistance. It was estimated the risk factors for unfavorable prognosis of the disease. It was found the independent prognostic role of high platelet activity in patients with chronic heart failure and insulin resistance.

**Key words:** chronic heart failure, insulin resistance, antiplatelet therapy, risk stratification.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АДФ - аденозиндифосфат

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АРА II – антагоніст рецептора ангіотензину

АТ – артеріальний тиск

ВСР – варіабельність серцевого ритму

ДІ – довірчий інтервал

ЕКГ - електрокардіографія

ІМ – інфаркт міокарда  
 ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка  
 ІМТ – індекс маси тіла  
 ІР – інсулінорезистентність  
 КДТ – кінцево-діастолічний тиск  
 ЛШ – лівий шлуночок  
 ОД<sub>тф</sub> – одиниці імунофлюоресценції  
 ПЩФ – питома щільність флюоресценції  
 СЩФ – сумарна щільність флюоресценції  
 ФВ – фракція викиду  
 ФК – функціональний клас  
 ФС – фракція скорочення  
 ХСН – хронічна серцева недостатність  
 ЦД – цукровий діабет  
 ЧСС – частота серцевих скорочень  
 ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації  
 VNP – мозковий натрійуретичний пептид  
 CD 41 – антиген ІІв-глікопротеїнового рецептора тромбоцитів  
 CD 41a – антиген ІІв/ІІа-глікопротеїнового комплексу тромбоцитів  
 CD 61 - антиген ІІа-глікопротеїнового рецептора тромбоцитів  
 CD 62P – антиген трансмембранного Р-селектину тромбоцитів  
 GP - глікопротеїн  
 HbA1c – глікований гемоглобін  
 HF - потужність спектру в діапазоні високих частот  
 HF<sub>norm</sub> - потужність спектру в діапазоні високих частот у нормалізованих одиницях  
 HOMA – індекс інсулінорезистентності  
 LF - потужність спектру в діапазоні низьких частот  
 LF<sub>norm</sub> - потужність спектру в діапазоні низьких частот у нормалізованих одиницях  
 mRR – середній інтервал RR  
 NO – оксид азоту  
 NYHA – Нью-Йоркська Асоціація Серця  
 pNN50 - відношення кількості пар сусідніх RR-інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс, до загальної кількості RR-інтервалів;  
 r – коефіцієнт кореляції  
 RMSSD - квадратний корінь із середньої суми квадратів між сусідніми RR-інтервалами;  
 SDNN - стандартне відхилення всіх RR-інтервалів;  
 TP - загальна потужність спектру варіабельності серцевого ритму  
 ULF - потужність спектру в діапазоні ультранизьких частот  
 VLF – потужність спектру в діапазоні дуже низьких частот