## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

# РЯБУХА ВЛАДИСЛАВ ВАЛЕРІЙОВИЧ

УДК: 616-005.4-085:615.273:615.33.03:616.155.2

**АГРЕГАЦІЙНІ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ ТА СТАТИНАМИ**

14.01.11 - кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**ХАРКІВ – 2007**

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України»

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор,

**Волков Володимир Іванович,**

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України»,

завідувач відділом атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор,

**Кравчун Павло Григорович,**

завідувач кафедри шпитальної терапії

Харківського державного медичного університету

МОЗ України;

доктор медичних наук, професор,

**Ніконов Вадим Володимирович,**

завідувач кафедри швидкої та невідкладної

медичної допомоги Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України.

**Провідна установа:** Національний науковий центр

«Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України, відділ атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця, м. Київ.

Захист відбудеться «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2007 року о \_\_\_\_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 61022,   
м. Харків, пр. Леніна, 4.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Харківського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків,   
пр. Леніна, 4.

Автореферат розісланий «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_2007 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04

кандидат медичних наук, доцент Т.В. Фролова.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Захворювання серцево-судинної системи дотепер залишаються одним з основних чинників інвалідності й передчасної смертності працездатної частини населення. За даними статистичного прогнозу, збереження тенденції до зростання серцево-судинних захворювань у світі до 2020 року приведе до збільшення смертності до 25 млн. випадків на рік (Amouyel P., 2000; Poulter N., 2003). На жаль, Україна займає сумне місце лідера за смертністю від захворювань системи кровообігу (Коваленко В. М., 2004). Найбільш поширеною серед цих захворювань є ішемічна хвороба серця (ІХС).

На сьогоднішній день доведено, що перебіг атеротромбозу, що є морфологічним субстратом ІХС, нерозривно пов'язаний зі станом системи гемостазу (Ruggeri ZM., 2002; Волков В.І., 2003; Huo Y., 2004; Панченко Е.П., 2005). Саме артеріальний тромбоз визначає «кінцеві точки» розвитку атеросклерозу, при цьому провідна роль у порушенні гемостазу при ІХС приділяється активації тромбоцитів (Пархоменко О. М., 2002; Братусь В.В. та ін., 2004; Шумаков В.О. та ін., 2006). Функціональний стан тромбоцитів, їх активація та агрегація перебувають у тісному взаємозв'язку зі станом ендотелію, ліпідним обміном та системою згортання крові. Посилення агрегаційної активності тромбоцитів є пусковим механізмом дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу, що значно підвищує ризик тромботичних ускладнень, які є одним з чинників летальності у хворих на ІХС (Волков В.І., 2001; Ковальова О.М., 2003; Коркушко О.В., 2003; Лишневська В.Ю, 2004). При цьому, змінюються як функціональні, так і морфологічні характеристики тромбоцитів, що призводить до підвищеного споживання пластинок і виходу в кровоток активних молодих тромбоцитів, які володіють гіперагрегаційними властивостями (Kamath S., 2001). Як було показано J. Martin, (2005), наявність в кровотоці тромбоцитів великого розміру (мега-тромбоцитів), що мають підвищену функціональну активність, вже саме по собі є самостійним чинником ініціації тромбоутворення. Таким чином, корекція основних характеристик тромбоцитів є однієї з найважливіших завдань антитромботичної терапії.

Визнання ключової ролі активації тромбоцитів у розвитку і прогресуванні ІХС стало підставою для широкого клінічного використання антиагрегантів. Однак складність проблеми фармакологічної корекції підвищеної активності тромбоцитів полягає в тому, що вони здатні відповідати активацією на значну кількість різних стимулів, оскільки на мембрані цих клітин крові експресовані рецептори до різноманітних агоністів, і блокада рецепторів одного типу не попереджує повністю можливість активації тромбоцитів. (Шумаков В. О., Бабій Л. М., 2007). Все це обумовлює необхідність пошуку оптимальних шляхів фармакологічного впливу на тромбоцити (Жарінов О.Й., 2005).

На цей час найбільш поширеним в застосуванні дезагрегантом, ефективність якого доведена численними клінічними дослідженнями, є ацетилсаліцилова кислота (АСК) (Амосова К.М., 2005; Нетяженко В.З., 2005; Пархоменко О.М., 2006). Однак, як було показано цілим рядом дослідників (McKee S.A., et al., 2002; Gum PA., et al., 2003; Bhatt [D.](http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/jac/article/PIIS0735109704001743/fulltext?refuid=PIIS0002934306010709) L., 2004; Hankey G. J., et al. 2004; Mason P. J., et al. 2005), від 5 до 60% пацієнтів мають знижену антиагрегаційну відповідь на терапію аспірином, а в 19% обстежених взагалі не виявлено будь - якого впливу АСК на агрегацію тромбоцитів (Michelson A.D., 2004; Poulsen T., 2005). Цей феномен, що одержав назву аспіринорезистентності, вимагає диференційованого підходу до профілактики тромбозів у хворих на ІХС. Методологія визначення зазначеного феномена, в цей час, активно обговорюється (Patrono C., 2003; Martin C. P, et al., 2005; [Dalen](http://www.amjmed.com/article/PIIS0002934306010709/fulltext) J.E., 2007; Cattaneo M., 2007; Lordkipanidze M., et.al., 2007). Масштаби цієї проблеми оцінити важко через відсутність точного визначення й стандартних методів діагностики «резистентності», а також недостатньо вивченого зв'язку між лабораторними даними та клінічними ісходами. Таким чином, незважаючи на те, що роль аспірину в лікуванні судинної патології визначена, кількість пацієнтів, які отримують цю терапію та потребують удосконалення режиму дозування, продовжує збільшуватися. Важливість цієї проблеми підтверджує створення робочої групи Європейського кардіологічного товариства по використанню антиагрегантів у хворих з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, результатом роботи якої стало прийняття консенсусу щодо вибору оптимальної антитромбоцитарної стратегії у хворих з різними клінічними проявами ІХС (**Patrono C., Coller B., FitzGerald G.A., Hirsh J., Roth G., 2004), а також створення робочої групи по вивченню аспіринорезистентності, підкомітету по фізіології тромбоцитів наукового та стандартизаційного комітету міжнародного товариства по тромбозу та гемостазу, і, як наслідок, прийняття меморандуму по вивченню резистентності до аспірину (Michelson A.**D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et all., 2005).

Водночас, у рекомендаціях ХХ Конгресу Інтернаціонального товариства по тромбозу і гемостазу (Сідней, 2005) велика увага приділялась підвищенню ефективності антитромбоцитарної терапії шляхом індивідуалізації підходу до призначення антиагрегантів. У цьому аспекті представляється важливим проведення додаткових досліджень у зазначеному напрямку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу атеросклерозу та ІХС ДУ «Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України» «Вивчити особливості гемоваскулярних порушень при ішемічній хворобі серця, механізми розвитку резистентності до антитромбоцитарної терапії та шляхи її запобігання» (державний реєстраційний номер 0105 U 000755). Здобувач приймав безпосередню участь у клінічному обстеженню тематичних хворих в динаміці спостереження, дослідженні агрегаційних і морфофункціональних властивостей тромбоцитів, визначенні розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) у плазмі крові та ліпідного спектру крові.

**Мета дослідження:** розробити диференційований підхід до призначення антитромбоцитарной терапії у хворих на ІХС (стабільну та прогресуючу стенокардію напруги) залежно від стану тромбоцитарного гемостазу та чутливості до антиагрегантів.

Для досягнення мети були встановлені наступні **завдання дослідження:**

1. Оцінити агрегаційні та морфофункціональні властивості тромбоцитів у хворих на стабільну й прогресуючу стенокардію напруги.
2. Розробити експрес-метод визначення чутливості до АСК.
3. Оцінити варіабельність відповіді на АСК у хворих на ІХС та залежність порушень від стану ліпідного обміну.
4. Вивчити динаміку показників гемостазу та чутливості до АСК при різних клінічних формах ІХС.
5. Вивчити вплив статинів на активність тромбоцитарного гемостазу та чутливість до антиагрегантів.

*Об'єкт дослідження:* стабільна і прогресуюча стенокардія напруги.

*Предмет дослідження:* функціональний і морфологічний стан тромбоцитів, вміст РФМК у плазмі, ліпідний спектр крові.

*Методи дослідження*. Загальні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, люмінесцентна мікроскопія, дослідження індукованої (аденозиндіфосфат (АДФ), адреналін) агрегації тромбоцитів; визначення аспіринорезистентності (за методикою К.Ф. Котовщикової), розроблено новий експрес-метод визначення чутливості до АСК за допомогою адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів in vitro, статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Запропоновано критерії оцінки чутливості до антиагрегаційного ефекту АСК на підставі розробленого експрес-методу.

Виявлено залежність чутливості до АСК від морфофункціональних та агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на стабільну та прогресуючу стенокардію напруги.

Визначено інформативні предиктори активації тромбоцитарного гемостазу у хворих на стабільну й прогресуючу стенокардію напруги на підставі вивчення морфологічних (кількість дискоцитів, мега-тромбоцитів) і агрегаційних властивостей тромбоцитів (сумарного індексу агрегації тромбоцитів (СІАТ), швидкості агрегації (ША)).

Виявлено особливості зміни агрегатного стану крові і якісного складу тромбоцитів у динаміці лікування із застосуванням аспірину, клопідогрелю та їх комбінацій.

Показана перевага комбінованої антитромбоцитарної терапії у хворих на стабільну стенокардію напруги з високим ризиком розвитку тромботичних подій протягом 30 діб на підставі даних агрегометрії та зіставлення співвідношення окремих морфологічних типів тромбоцитів.

Показано взаємозв'язок між рівнем загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і підвищеною функціональною активністю тромбоцитів.

Уперше встановлено, що порушення ліпідного обміну у хворих на ІХС сприяє розвитку аспіринорезистентності, що проявляється недостатнім пригніченням агрегації тромбоцитів під впливом АСК, при цьому найбільші зміни відбуваються при дисліпідемії (ДЛП) II Б типу.

Уперше показано, що застосування симвастатину сприяє зростанню чутливості до АСК, як у хворих із нормоліпідемією, так і у хворих з ДЛП; найбільший ефект спостерігається при ДЛП наприкінці тримісячного лікування симвастатином.

За результатами проведених наукових досліджень отримано деклараційний патент України на корисну модель № 11852 u Україна: МПК7 А61ДО 31/60. «Процес диференційованого призначення антиагрегантів у терапії хворих на ішемічну хворобу серця*»*; заявка № u200506355; заявл. 29.06.2005; опубл. 16.01.2006, Бюлетень № 1.

**Практичне значення отриманих результатів.** Показано доцільність паралельної оцінки морфологічних та агрегаційних властивостей тромбоцитів для виявлення найбільш ранньої активації тромбоцитарного гемостазу.

Запропоновано диференційований підхід до призначення аспірину, клопідогрелю та їх комбінацій на підставі визначення чутливості до АСК.

На підставі оцінки тромботичного потенціалу крові визначена доцільність короткострокового призначення комбінації антиагрегантів у хворих зі стабільним перебігом ІХС впродовж 30діб.

Встановлено, що додаткове призначення симвастатину у хворих на ІХС сприяє підвищенню чутливості до АСК.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувальну практику клінічних відділень ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малой АМН України», кардіологічних відділень Чернігівської обласної лікарні, Донецької центральної міської лікарні №1, інфарктному відділенні міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя, Івано-Франківському обласному кардіологічному диспансері. Новий метод діагностики резистентності до аспірину висвітлюється в матеріалах лекцій та практичних заняттях на кафедрі госпітальної терапії №1 і кафедрі терапії №3 Івано-Франківського державного медичного університету, про що свідчать відповідні акти впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант виконав клінічне обстеження тематичних хворих, агрегометрію, люмінесцентну мікроскопію мазків крові, визначення вмісту РФМК у сироватці крові, брав участь у ферментативному дослідженні ліпідного спектру крові. За безпосередньою участю здобувача проводився диференційований підбір антитромбоцитарної терапії на підставі визначення індивідуальної чутливості пацієнта до АСК та здійснювався контроль за ефективністю лікування. Автор самостійно здійснив статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, підготував матеріали до друку та доповідей.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення й результати дисертаційної роботи були представлені на щорічних Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Терапевтичні читання, присвячені пам’яті академіка Л.Т. Малої» (Харків, 2004, 2005, 2006рр.), VII Національному конгресі кардіологів України (Дніпропетровськ, 2004), на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» (Харків, 2004 р.), на 19-й річній науковій сесії ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» «Досягнення і проблеми в діагностиці і лікуванні захворювань внутрішніх органів» (Харків, 2005), конференції молодих вчених і фахівців «Атеросклероз та атеротромбоз» (Харків, 2005), IV Національному конгресі геронтологів і геріатрів України (Київ, 2005), науково-практичній конференції «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики» (Харків, 2005), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і спеціалістів «Від фундаментальних досліджень до медичної практики» (Харків, 2005), Всеукраїнській науково-практичній конференція молодих вчених і спеціалістів з міжнародною участю «Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики», присвяченій пам’яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 2006), Міжнародному форумі “Кардіологія вчора, сьогодні, завтра” (Київ, 2006), науково-практичній конференції «Профілактика, діагностика та лікування – основні складові терапії» (Харків, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференція молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині» (Харків, 2006).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 22 наукових праці, у тому числі 6 статей, з них 5 у виданнях, рекомендованих ВАК України, 15 тез у матеріалах та збірниках наукових конгресів та конференцій. Отримано деклараційний патент України на корисну модель (№ 11852 u).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 157 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 218 джерел, з них 46 кирилицею і 172 латиницею. Робота ілюстрована 7 рисунками та містить 21 таблицю.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 114 хворих на ІХС (93 чоловіка та 21 жінка), які проходили лікування в інфарктному відділенні ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України», середній вік яких склав (56,1±5,1) років. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи, залежно від клінічної форми ІХС. Першу групу склали 50 пацієнтів (43,9%) із прогресуючою стенокардією напруги (ПСН), у другу групу ввійшли 64 пацієнта (56,1%) зі стабільною стенокардією напруги (ССН) II-III функціональних класів (32,8% та 67,2%, відповідно). Контрольну групу склали 20 чоловік без ознак ІХС, що відповідали за віком та статтю пацієнтам основних груп. Діагноз ПСН був встановлен відповідно рекомендаціям Європейського кардіологічного товариства (2002 р.). Діагноз ССН встановлювали на підставі рекомендацій Американського товариства кардіологів (2002). При визначенні функціонального класу стабільної стенокардії використовували класифікацію Канадського кардіологічного товариства, модифіковану фахівцями КНЦ РАМН.

Критеріями виключення хворих з дослідження були: наявність елевації сегмента ST або блокади лівої ніжки пучка Гіса, що знову виникла, на ЕКГ, порушення ритму, які вимагають спеціальної медикаментозної корекції, лікування нестероїдними протизапальними засобами. Також були виключені пацієнти із тромбоцитопенією (число тромбоцитів менш 100 000 в 1мм3) та наявністю системних захворювань.

У ході дослідження всім пацієнтам ІХС та особам контрольної групи проводили комплексне обстеження, яке включало оцінку тромбоцитограми, гемостазіологічних показників, а також параметрів ліпідного профілю.

Тромбоцитограму, яка містила в собі кількість тромбоцитів (ТHR), середній об’єм тромбоцита (MPV), ширина розподілу тромбоцитів по об'єму (PDV), тромбокрит (PCT), визначали за допомогою гематологічного аналізатора MS-4 («Франція»).

Характеристику морфологічної структури окремих типів тромбоцитів та міжтромбоцитарних взаємодій проводили за допомогою експрес-методу оцінки морфофункціонального стану тромбоцитів (Ладний А. И., 1988), що включав визначення дискоцитів, активованих, дегранульованих, агрегованих форм та мега-тромбоцитів.

Визначення тромботичного потенціалу крові проводили за допомогою орто-фенантролінового тесту для виявлення РФМК у плазмі.

Агрегаційну активність тромбоцитів оцінювали за допомогою турбідіметричної агрегометрії (Born G., 1962). В якості індукторів агрегації використовували АДФ у кінцевій концентрації 2,5 мкМ та адреналін у кінцевій концентрації 10 мкМ. Визначення чутливості до аспірину проводили за допомогою методики К.Ф. Котовщикової, а також за власною оригінальною методикою.

Вміст ЗХС, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) та ТГ визначали ферментативним методом на фотометрі-аналізаторі імуноферментному «Humareader» («Human», Німеччина). Концентрацію холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald.

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики з розрахунком середніх величин, проведенням кореляційного та регресивного аналізу, оцінкою вірогідності різниці показників за критерієм Ст′юдента з використанням пакета прикладних програм «STATISTIKA 6.0» (StatSoft Inc., США) і Microsoft Excel 2000. Всі значення наведені у вигляді (M±m). Різницю вважали достовірної при р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На першому етапі роботи було вивчено стан тромбоцитарного гемостазу у хворих з різними клінічними формами ІХС. Згідно з отриманими даними найбільша активація тромбоцитарного гемостазу спостерігалася в групі пацієнтів із ПСН, де відзначалося достовірне (відносно групи контролю) підвищення рівня спонтанної – (9,7±0,3)% (р<0,01), індукованої АДФ (75,2±4,1)% та індукованої адреналіном (78,9±4,6)% агрегації тромбоцитів. При цьому відзначалося підвищення ША (0,067±0,003)% хв.-1, індукованої АДФ (р<0,001) і адреналіном (0,059±0,005) % хв. -1 (р<0,001) при одночасному зниженні здатності кліток до дезагрегації (15,4±1,9) % при індукуванні АДФ та (11,8±2,3) % - адреналіном, відповідно. В 15% хворих дезагрегація була повністю відсутня, а в 60% хворих ПСН була відсутня 2-я хвиля агрегації, що вказує на виснаження гранулярного апарата клітин. Крім того, загострення перебігу ІХС супроводжувалося змінами тромбоцитограми, зниженням кількості тромбоцитів (192,9±10,6) х 109/л, збільшенням середнього об'єму тромбоцитів - MPV (12,1±0,1) fl, що є наслідком споживання найбільш активної частини кров'яних пластинок у процесі тромбоутворення та по механізму зворотнього зв'язку, прискоренню тромбоцитопоезу, внаслідок чого в кровотоці з'являються «молоді» тромбоцити, що мають більший об'єм та підвищену агрегаційну активність. Ці дані були порівняні зі зміною якісного складу тромбоцитів, зменшення частки інтактних кліток, дискоцитів (45,2±3,1) %, і істотним зростанням питомого числа сфероцитів (10,5±1,9) %, агрегованих (12,7±1,2) %, дегранульованих (21,6±1,8) % форм і мега-тромбоцитів (6,9±1,4) % (р<0,001 для порівнюваних морфологічних типів відносно групи контролю). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між середнім об'ємом тромбоцитів і питомим числом сфероцитів (r = 0,318, р< 0,017) і мега-тромбоцитів (r=0,339, р<0,011).

Висока реактивність тромбоцитів у хворих ПСН поєднувалася з достовірним підвищенням РФМК у плазмі крові (8,5±0,03) мг/100мл (р<0,001) відносно контролю (1,8±0,04) мг/100мл., а також зростанням рівню фібриногену: (4,73±0,32) г/л проти (2,42±0,27) г/л у контрольній групі (р<0,01), що вказує на інтенсивність зворотнього внутрішньосудинного фібриноутворення.

У групі хворих ССН були виявлені аналогічні зміни: підвищення спонтанної агрегації (6,4±0,5) % (р<0,01), індукованої АДФ (69,2±4,9)% (р<0,04) та адреналіном (63,8±7,5)% (р<0,02) відносно групи контролю. При цьому, у зазначеній групі хворих також відзначалося виразне порушення процесу дезагрегації клітин (8,51±0,17)% і (3,87±1,18)% для АДФ й адреналін-індукованої агрегації, відповідно. Збільшення агрегаційної активності тромбоцитів у групі хворих ССН супроводжувалося зміною якісного складу тромбоцитів, зменшенням питомої кількості дискоцитів (51,9±1,8) % (р<0,01), збільшенням сфероцитів (14,4±1,6) % (р<0,01), дегранульованих (10,7±1,2) % (р<0,04), агрегованих (16,8±1,4) % (р<0,01) форм і мега-тромбоцитів (4,3±0,7) % (р<0,02). Дані зміни вказують на наявність в кровотоці активуючих факторів, зокрема фібрин-мономеру (5,11±0,68) мг/100мл. Вміст фібриногену в цій групі хворих склав (3,64±0,42) г/л. Все вищесказане свідчить про значну активацію тромбоцитів не тільки у пацієнтів з ПСН, але й в осіб зі стабільним перебігом ІХС. Крім того, гіперфібринемія та високий рівень розчинного фібрин-мономеру сприяють посиленню агрегації тромбоцитів.

Для розробки індивідуального підходу до корекції підвищеної активації тромбоцитів на наступному етапі нашої роботи ми провели оцінку чутливості тромбоцитів до дезагрегантної дії АСК за методом К Ф. Котовщикової, який передбачає використання навантажувальних доз аспірину протягом декількох днів з наступним аналізом агрегатограми. Однак, це не завжди зручно при невідкладних станах і вимагає скасування прийому дезагрегантів перед дослідженням, тому нами була запропонована власна методика визначення чутливості до АСК in vitro (деклараційний патент України на винахід № 11852 u Україна). Відповідно до розробленої нами методики, використання тромбоцитів в якості клітинної тест-системи та адреналіну в якості індуктора агрегації дозволяє визначати індивідуальну чутливості до АСК у відносно короткий термін, що переважає відомі аналоги як по простоті виконання, так і за часом отримання результату (протягом 1 години). Інтегральним показником був обраний сумарний індекс агрегації тромбоцитів (СІАТ).

З метою оцінки ефективності запропонованої нами методики були обстежені рівнозначні групи хворих з різними клінічними формами ІХС.

Чутливість до АСК визначали відповідно до розробленої методики з оцінкою СІАТ індукованої адреналіном після преінкубації збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) з водорозчинною формою АСК - препаратом «Аспізол» у кінцевій концентрації в кюветі 25мМ (з розрахунку максимальної концентрації АСК в плазмі після прийому 325мг аспірину). Результати порівнювали з показниками агрегації, що викликана індукторами, без попередньої інкубації з аспірином (табл.1).

Таблиця 1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Показники агрегації тромбоцитів без преінкубації та за умов попередньої інкубації з аспірином* | | | | |
| Група обстежених | СІАТ,% | | | |
| АДФ | АДФ+аспірин | Адреналін | Адреналін +аспірин |
| ПСН (n=39) | 78,2±3,1 | 71,4±1,2 | 81,4±2,1 | 47,4±3,2\* |
| ССН (n=41) | 61,2±2,6 | 56,3±3,4 | 65,1±2,7 | 39,3±2,3\* |
| КОНТРОЛЬ (n=20) | 48,7±2,2 | 43,2±2,1 | 43,4±3,3 | 27,1±3,1\* |

Примітка. \* р<0,01 у порівнянні з показником без преінкубації з аспірином:

Отримані нами результати довели, що преінкубація з аспірином не викликала достовірного зниження СІАТ АДФ-індукованої агрегації ні у хворих ПСН або ССН, ні в осіб контрольної групи. У той же час, попереднє додавання аспірину викликало достовірне зниження СІАТ адреналін-індукованої агрегації у хворих ПСН на 41,7 % і у хворих ССН - на 39,6 % (p<0,01), в осіб контрольної групи на 37,5 % (p<0,01).Таким чином, використання адреналіну в якості індуктора агрегації дозволяє оцінити індивідуальну чутливість до дезагрегаційної дії АСК як у пацієнтів з ІХС, так і у здорових осіб.

Слід зазначити, що динаміка зниження СІАТ у хворих всередині груп була різна, що вказує на варіабельність відповіді на інкубацію з аспірином. Беручи до уваги цей факт, всі хворі були умовно розподілені на 3 підгрупи залежно від відповіді на дезагрегаційну дію аспірину в порівнянні з початковим значенням. Так, при зниженні СІАТ, індукованої адреналіном після інкубації з аспірином більш, ніж на 25% від вихідного, чутливість розцінювалася як “висока”, при зниженні на 10-15% - як “недостатня”, і зниження менш, ніж 5% - як відсутність чутливості до дії аспірину, або “аспіринорезистентність”. Застосування даної методики дозволяє визначати сприйнятливих до аспірину та ідентифікувати резистентних пацієнтів.

При зіставленні результатів, отриманих за допомогою методики К.Ф.Котовщикової та запропонованої нами методики, не було виявлено достовірних відмінностей при визначенні чутливості до АСК, що дозволило надалі використовувати розроблену нами методику.

Надалі, для оцінки ефективності антитромбоцитарної терапії всі хворі були розподілені залежно від клінічної форми ІХС та чутливості до АСК.

У групі з ПСН чутливі до АСК пацієнти одержували аспірин у дозуванні 100мг, а пацієнти зі зниженою чутливістю до АСК були рандомізованіабо до прийому клопідогреля, або до прийому комбінації клопідогреля і АСК. При оцінці агрегації з основними індукторами (АДФ, адреналін) на десяту добу терапії, було відзначене підвищення СІАТ, індукованої АДФ на 6,2% у групі хворих, які отримували АСК, та СІАТ, індукованої адреналіном на 9,3% у групі хворих, які отримували клопідогрель, і тільки в групі комбінованої терапії цей феномен нівелювався (табл.2).

Таблиця 2

### СІАТ у хворих ПСН в динаміці лікування, %

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Індуктор. | Доба обстеження | | | |
| 1-а доба | 10-а доба | 30-а доба | 90-а доба |
| АСК (n=16) | АДФ | 78,6±2,65 | 83,5±3,02 | 52,4±3,34\* | 38,6±3,37\*\* |
| Адреналін | 85,1±4,79 | 58,7±4,68\* | 40,3±5,50\*\* | 32,1±2,69\*\* |
| Клопідогрель (n=16) | АДФ | 87,9±2,77 | 67,5±3,26\* | 42,4±3,34\*\* | 34,8±5,75\*\* |
| Адреналін | 81,6±5,76 | 89,2±4,99 | 58,5±6,02\* | 46,4±4,21\*\* |
| АСК+  Клопідогрель (n=18) | АДФ | 90,2±3,05 | 51,1±3,55\*\* | 39,8±3,77\*\* | 30,8±3,68\*\* |
| Адреналін | 86,4±6,39 | 52,4±5,61\*\* | 40,1±6,33\*\* | 33,3±4,55\*\* |

Примітка. \* р<0,05 у порівнянні з показником до початку лікування;

\*\* р<0,01 у порівнянні з показником до початку лікування.

Підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів є наслідком гіперкоагуляційного синдрому, при якому не спостерігається утворення тромбів, однак реєструється стан підвищеної готовності циркулюючої крові до згортання. При аналізі якісного складу тромбоцитів у хворих ПСН відмічалось достовірне (р<0,01 відносно контролю) зменшення питомої кількості повноцінно функціональних кліток – дискоцитів (39,8±2,8)%, переважно за рахунок збільшення дегранульованих форм (22,2±1,0)%, агрегованих форм (15,9±1,1) % та мега-тромбоцитів(12,5±1,3) %. На 10-ту добу терапії відзначалося зменшення кількості як агрегованих клітин (11,2±0,9) %, (р<0,05 відносно вихідного значення), так і кількості мега-тромбоцитів (7,4±0,8)% (р<0,05), однак при цьому відзначалося збільшення питомої кількості активованих форм - сфероцитів (17,5±0,8)% (р1-2<0,01), що, можливо, пов'язано з циркуляцією у кровотоці фібрин-мономеру (6,1±0,2) мг/100мл (р<0,01 відносно контролю), що зберігалась до зазначеного часу. При цьому монотерапія АСК не усувала підвищення чутливості пластинок до АДФ, а монотерапія клопідогрелем - до адреналіну, відповідно. Блокування двох основних шляхів активації клітин дозволяло викликати стійкий функціональний дефект у тромбоцитах протягом всього їхнього життя, що, безсумнівно, сприяло по-перше, зниженню активності тромбоцитарного гемостазу, а по-друге, дозволяло відновити якісний склад тромбоцитів, що, за нашими даними, спостерігалося на протязі 90 діб (табл.3).

Таблиця 3

Процентне співвідношення окремих морфологічних типів тромбоцитів у хворих ПСН в динаміці лікування аспірином та клопідогрелем.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Процентне співвідношення, % | Доба обстеження | | | | Контроль |
| 1-а доба | 10-а доба | 30-а доба | 90-а доба |
| Дискоцити | 39,8±2,8\*\* | 48,5±1,6\*\* | 66,6±3,2\*\* | 74,2±2,2 | 81,3±3,9 |
| Сфероцити | 9,6±1,2 | 17,5±0,8\*\* | 12,6±1,2\* | 10,1±1,4 | 7,5±0,8 |
| Дегранульовані | 22,2±1,0\*\* | 14,4±0,7\* | 10,4±0,9\* | 5,5±0,9 | 5,0±0,7 |
| Агреговані | 15,9±1,1\*\* | 11,2±0,9\*\* | 6,2±0,8 | 5,2±0,3 | 4,6±0,6 |
| Мега-тромбоцити | 12,5±1,3\* | 7,4±0,8\* | 2,5±0,7 | 1,5±0,6 | 1,1±0,2 |

Примітка. \*p<0,05 у порівнянні з контролем

\*\* p<0,01 у порівнянні з контролем

При оцінці показників агрегації в групі з ССН відзначалося пригнічення функції тромбоцитів на тлі монотерапії одним з антиагрегантів залежно від вихідної чутливості до АСК. Так, у групі, що приймала аспірин, до 10-ї доби терапії достовірно знижувався СІАТ, індукованої адреналіном (р<0,02), у той же час, як СІАТ, індукованої АДФ мав лише характер тенденції (р<0,08). За цей час в групі, що приймала клопідогрель, відзначалося достовірне (р<0,02) зниження СІАТ, індукованої АДФ на 28%, а СІАТ, індукованої адреналіном вірогідно не змінився (р>0,05). К 30-й добі терапії відзначалося достовірне зниження (р<0,02) СІАТ, індукованої і адреналіном, і АДФ в обох групах, що пов'язано зі стабілізацією тромбоцитарного гемостазу, збільшенням кількості інтактних форм клітин дискоцитів (78,1±6,3) %, зменшенням потенційно активних сфероцитів (7,4±1,2) % і мега-тромбоцитів (1,9±0,5) %. Однак, в групі з більш важким перебігом ІХС (III ФК) відзначалося псевдозниження вихідної агрегації, внаслідок більш вираженого «феномена споживання» найбільш активної частини клітин – дискоцитів (39,8±2,8) % і більшою кількістю дегранульованих форм (22,2±1,0) % (р<0,001 відносно контролю), що свідчить про значну активацію тромбоцитів в судинному руслі. Призначення монотерапії в цьому випадку викликало компенсаторне підвищення чутливості до основних індукторів (АДФ та адреналіну в залежності від антиагреганту) на десятий день терапії, коли відбувалось відновлення основного пула клітин, і комбінована терапія двома антиагрегантами (АСК + клопідогрель), в цьому випадку, дозволяла максимально усунути цей феномен, знизивши СІАТ, індукованої адреналіном (р<0,01) та АДФ (р<0,05). Крім того, на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії на 10-ту добу відзначалося збільшення в кровотоці дискоцитів (71,1±4,3) % на тлі зниження активних форм клітин - сфероцитів (9,3±0,8) %, мега-тромбоцитів (2,9±0,9) % та зменшення агрегованих (10,1±1,1) і дегранульованих (7,3±0,6) % форм. За нашим даними, призначення комбінованої антитромбоцитарної терапії протягом 30 діб дозволяло достовірно (р<0,01, відносно вихідного значення) відновити якісний склад клітин, практично порівнянний з показниками контрольної групи. На 30-ту добу комбінованої терапії СІАТ, індукованої як адреналіном, так і АДФ практично не відрізнявся від показників контрольної групи (р>0,05), що свідчило про можливість продовження терапії одним антиагрегантом. З розрахунку ефективність/доступність перевага надавалась АСК при відсутності протипоказань до її прийому.

З огляду на тісний взаємозв'язок порушень ліпідного обміну та функціонального стану тромбоцитів, нами була проаналізована вірогідність розвитку резистентності до аспірину залежно від наявності ДЛП. З цією метою була обстежена група хворих ССН, розподілених за типам ДЛП. Відповідно до розробленого нами метода визначення чутливості до АСК, проводилася оцінка СІАТ, індукованої адреналіном до та після преінкубації з АСК. Так, при II-A, II-Б типах ДЛП показник СІАТ склав (74,8±2,3) % та (69,7±3,2) %, відповідно, який з високим ступенем вірогідності (р<0,01) перевищував аналогічний показник у осіб з нормоліпідемією - як хворих на ІХС (56,5±2,5)%, так і осіб контрольної групи (43,4±3,3)%. У хворих ІХС з гіпо-альфа-холестеринемією (ГАХС) індекс СІАТ був дещо нижчим (63,2±3,1)%. Поряд з підвищеної агрегаційною активністю тромбоцитів, простежувався чіткий взаємозв'язок аспіринорезистентності та наявності ДЛП. Так, найменший відсоток зниження адреналін - індукованої агрегації відзначений при II-а (11,3±2,1) % та II-Б (7,5±3,5) % типах ДЛП, і більшою мірою знижений - при IV типі ДЛП (22,2±3,2) % у порівнянні з нормоліпідемією (24,5±3,4) %. Особливо варто підкреслити, що ГАХС має самостійне значення в зниженні чутливості до аспірину у хворих на ІХС. У хворих цієї групи, незважаючи на відносно невисокий (63,2±3,1) % вихідний показник СІАТ у порівнянні з хворими інших груп, після додавання аспірину in vitro показник СІАТ знизився в середньому на (10,7±3,2) %, причому у деяких пацієнтів відзначалася відсутність реакції на аспірин, або зниження СІАТ на 5% і менш, тобто “аспіринорезистентність”. При цьому, в групі ССН з “нормоліпідемією” - реакція на додавання аспірину виявлялася у вірогідному зниженні СІАТ - на (24,5±3,4) %. Отримані дані свідчать, що наявність такого фактору прогресування атеротромбозу, як ДЛП не тільки провокує участь тромбоцитарного гемостазу в прогресуванні захворювання, але й знижує ефективність використання аспірину для вторинної профілактики ІХС.

З метою оцінки впливу статинів на патогенетичні фактори ІХС і клінічний перебіг захворювання, було проведено обстеження пацієнтів у динаміці лікування симвастатином.

Хворі ССН були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 19 чоловік, яким проводилася базова терапія, до складу якої входив аспірин (75-100 мг/добу). Пацієнти 2-й групи (22 чоловіка) додатково до базової терапії приймали симвастатин у добовій дозі 20 мг. Курс лікування пацієнтів обох груп складав 90 днів, обстеження проводилося на 1-й, 30-й та 90-й день лікування. Групи не мали різниці між собою за статевою ознакою, віком, наявністю артеріальної гіпертонії, а також по кількісному складу функціональних класів стенокардії. У пацієнтів обох груп до кінця лікування відзначалося поліпшення самопочуття, що виявлялось в скороченні кількості ангінозних приступів, спровокованих фізичним навантаженням та кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину. Проведене лікування поліпшило гемостазіологічні показники у хворих обох груп, однак лікування симвастатином призводило до певних змін у комплексі показників, які характеризують агрегаційну здатність та морфофункціональний стан тромбоцитів. Зниження СІАТ, індукованої адреналіном на 30-ту добу лікування в групі хворих, які отримували симвастатин, було більш виразним, ніж в групі хворих, які отримували лише базову терапію (p<0,05), і склало 27,5% проти 19,6 %, відповідно. Крім того відзначалась тенденція (р<0,08) до зменшення швидкості агрегації в групі хворих, які отримували симвастатин. На 90-ту добу лікування відсоток функціонально повноцінних тромбоцитів – дискоцитів – в групі симвастатину збільшився з (60,4±1,6) % до (72,5±2,9) % (р<0,002) за рахунок зниження вмісту активованих, дегранульованих, агрегованих форм та мега-тромбоцитів.

На тлі застосування симвастатину на 30-ту добу спостерігалось зниження рівню ЗХС на 16,6% та ХС ЛПНЩ на 23,1%., а на 90-ту добу відповідно на 27,4% та 34,1% (р<0,001 для всіх показників). Крім цього, на 90-ту добу спостерігалось підвищення ХС ЛПВЩ на 9,0% (р<0,04), та зниження ТГ на 19,4% (р<0,05).

Отримані результати показали, що наприкінці тримісячного лікування в групі пацієнтів, які отримували симвастатин спостерігалось достовірне підвищення відповіді на аспірин. Найбільш ранній (наприкінці 30-ї доби) та вагомий ефект було досягнуто при ДЛП ІІ Б типу.

Особливо виразні результати були отримані при аналізі кількості аспірин - резистентних хворих у порівняних групах до 30-ї та 90-ї доби спостереження.

Оцінка відсоткового співвідношення аспірин-резистентних та чутливих до аспірину хворих у динаміці тримісячного лікування довела, що симвастатин впливає на аспіринорезистентність у частини хворих. Наприкінці лікування в групі, що одержувала симвастатин, кількість резистентних до аспірину пацієнтів зменшилась більш, ніж в 2 рази, з 37 % до 16%. І, хоча позитивна динаміка спостерігалась також у хворих, що лікувались без додавання статинів, однак результати не були такими помітними і склали 37 % та 28 %, відповідно, до та після лікування.

Отримані дані свідчать, що наявність такого чинника прогресування атеротромбозу, як дисліпідемія не тільки провокує участь тромбоцитарного гемостазу в прогресуванні захворювання, але й знижує ефективність аспірину щодо вторинної профілактики ІХС.

### ВИСНОВКИ

1. Вибір антитромбоцитарної терапії (АСК, клопідогрель або їх комбінація) у хворих на ІХС залежить від індивідуальної чутливості до АСК та активності тромбоцитарного гемостазу з урахуванням клінічного стану.
2. Підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів при ІХС обумовлено неоднорідними змінами їхнього якісного складу і є найбільш виразним при ПСН та при важкому перебігу ССН.
3. Визначення індивідуальної чутливості до АСК за допомогою розробленого експрес-методу, основаного на оцінці впливу антиагреганту на адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів in vitro дозволяє впродовж однієї години обґрунтовано призначити оптимальну антитромбоцитарну терапію, що значно підвищує її ефективність.
4. У 67% хворих на ПСН, та 33% хворих на ССН відмічається зменшення чутливості до АСК, що обумовлює варіабельність відповіді на антиагрегантну терапію. Гіперліпідемія (ЗХС, ТГ, ЛПНЩ) сприяє підвищенню агрегаційної активності тромбоцитів та негативно впливає на чутливість хворих до АСК, при чому найбільші зміни відбуваються при ДЛП II Б типу.
5. У пацієнтів з ПСН достовірне зменшення активації тромбоцитів та відновлення їх якісного складу під впливом комбінованої (АСК+клопідогрель) відбувається через 90 діб лікування. При важкому перебігу ССН доцільне виділення групи пацієнтів, що мають порушення якісного складу тромбоцитів, для проведення короткострокової (30 діб) комбінованої антитромбоцитарної терапії з наступним переходом на монотерапію антиагрегантом з урахуванням індивідуальної чутливості.
6. Застосування симвастатину призводить до зменшення активності тромбоцитарного гемостазу та достовірному підвищенню чутливості тромбоцитів до АСК як у хворих з ДЛП, так і у хворих з нормоліпідемією.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Для удосконалення діагностики та проведення своєчасної медикаментозної корекції порушень тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ІХС доцільне паралельне використання двох методик: оцінки співвідношення морфофункціональних субпопуляцій тромбоцитів та показників індукованої агрегації.

Для прогнозування ефективності аспірину доцільне визначення чутливості до нього за допомогою розробленого експрес-методу, що дозволяє вчасно виявити знижену відповідь на препарат.

При виявленні аспіринорезистентності доцільна заміна або додаткове призначення антиагреганта іншого класу - клопідогреля.

Корекція ліпідного обміну статинами сприяє підвищенню чутливості до аспірину у хворих на хронічну ІХС.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Рябуха В.В. Критерии эффективности антитромбоцитарной терапии у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией напряжения // Український терапевтичний журнал. – 2006. – №3. – С.15–19.
2. В.И. Волков, В.В. Рябуха, О.Е. Запровальная, А.И. Ладный. Диагностика резистентности к аспирину у больных с ишемической болезнью сердца // Український кардіологічний журнал. – 2006. – №3. – С.36–40. *Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, виконано дослідження системи гемостазу, статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті та підготовка до друку.*
3. Рябуха В.В., Волков В.І., Ладний А.І. Варіабельність антиагрегантої дії ацетилсаліцилової кислоти у хворих з нестабільною стенокардією // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №3. – С.37–42. *Здобувач приймав участь у відборі хворих для дослідження, проводив клінічне обстеження пацієнтів, виконував дослідження системи гемостазу, статистичну обробку та інтерпретацію отриманих результатів, оформлення статті та підготовка до друку.*
4. Рябуха В.В., Ладный А.И., Волков В.И. Взаимосвязь аспиринорезистентности и показателей липидного обмена у больных ИБС // Український терапевтичний журнал. – 2006. – №.4. – С.31–35. *Здобувач приймав участь у відборі хворих для дослідження, проводив клінічне обстеження пацієнтів, виконував дослідження тромбоцитарного гемостазу, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку статті до друку.*
5. Волков В.И., Запровальная О.Е., Рябуха В.В. Дифференцированный выбор антиагреганта при ишемической болезни сердца // Український кардіологічний журнал. – 2006. – Спеціальний випуск. – С.30–33. *Здобувачем проведено літературний пошук з наукової проблеми, виконано дослідження системи гемостазу, оформлення статті та підготовка до друку.*
6. Деклараційний патент України на корисну модель «Процес диференційованого призначення антиагрегантів у терапії хворих на ішемічну хворобу серця» /Волков В.І., Рябуха В.В., Запровальна О.Є., Ладний А.І., Ченчик Т.О.; заявник ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» та автори. №11852 u Україна: МПК7 А61К 31/60. Заявка № u200506355; заявл. 29.06.2005; опубл. 16.01.2006, Бюлетень № 1. *Здобувачем проведено теоретичне обґрунтування та практичне втілення нового способу.*
7. Запровальна О.Є., Волков В.І., Рябуха В.В., Ченчик Т.О.. Клопігрел у лікуванні нестабільної стенокардії // Новые медицинские технологии. – 2005.‑ №. 5. – С.41–47. *Здобувачем проведено літературний пошук з наукової проблеми, виконано дослідження системи гемостазу, оформлення та підготовка статі до друку.*
8. Ладный А.И., Рябуха В.В. Патогенетическое значение потенциальной секреторной активности тромбоцитов у больных ИБС // Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т. Малої: тези доповідей науково-практичної конференції. – Харків, 2004. – С.137. *Здобувачем проведено відбір хворих, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тезі.*
9. Ладный А.И., Рябуха В.В. Патогенетическое значение морфофункциональных свойств тромбоцитов у больных ИБС // VII національний конгрес кардіологів України: тези наукових доповідей. – Дніпропетровськ, 2004. – С.172. *Здобувачем здійснено відбір хворих для дослідження, клінічне обстеження, набір матеріалу для аналізу, інструментальне дослідження системи гемостазу, обробка та інтерпретація отриманих результатів, оформлення тез.*
10. Ладний А.И., Рябуха В.В. Секреторная активность тромбоцитов у больных ИБС // Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб: тези доповідей Всеукраїнської науково – практичної конференції. – Харків, 2004. – С.78. *Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне дослідження системи гемостазу, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез.*
11. Рябуха В.В., Ладный А.И., Ченчик Т.А., Запровальная О.Е. Особенности влияния ацетилсалициловой кислоты на показатели агрегации тромбоцитов в зависимости от исходных морфологических характеристик тромбоцитов // Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб, присвячені пам’яті академіка Л.Т. Малої: тези доповідей науково – практичної конференції. – Харків, 2005. – С.195. *Здобувачем проведено відбір хворих, клінічне обстеження пацієнтів, інструментальне дослідження тромбоцитарного гемостазу, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез.*
12. Запровальная О.Е., Рябуха В.В., Ченчик Т.А., Калимбитенко Л.Г. Влияние клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты на острофазовые показатели и агрегацию тромбоцитов при нестабильной стенокардии // IV національний конгрес геронтологів і геріатрів України: тези наукових доповідей. – Київ, 2005. – С.113. *Здобувачем здійснено відбір хворих для дослідження, набір матеріалу для аналізу, інструментальне дослідження системи гемостазу, обробка та інтерпретація отриманих результатів.*
13. Рябуха В.В., Запровальная О.Е., Ченчик Т.А. Аспиринорезистентность у больных ишемической болезнью сердца // Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики: тези доповідей науково – практичної конференції. – Харків,2005. – С.135. *Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне дослідження тромбоцитарного гемостазу, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез.*
14. Запровальная О.Е., Рябуха В.В., Ченчик Т.А., Калимбитенко Л.Г. Влияние антитромбоцитарной терапии на острофазовые показатели и агрегацию тромбоцитов при нестабильной стенокардии // II з’їзд лікарів загальної (сімейной) практики України: тези наукових доповідей. – Харків, 2005. – С.190. *Здобувачем здійснено набір матеріалу для аналізу, інструментальне дослідження системи гемостазу, обробка та інтерпретація отриманих результатів.*
15. Рябуха В.В. Динамика острофазовых показателей и агрегации тромбоцитов при нестабильной стенокардии // Від фундаментальних досліджень до медичної практики: тези доповідей Всеукраїнської науково – практичної конференції молодих вчених і спеціалістів. – Харків, 2005. – С.139. *Здобувачем здійснено відбір хворих для дослідження, клінічне обстеження хворих, інструментальне дослідження системи гемостазу, обробка та інтерпретація отриманих результатів, оформлення тез.*
16. Запровальная О.Е., Ладный А.И., Рябуха В.В., Ченчик Т.А. Проблемы выбора дезагреганта при вторичной ИБС // Лекарства-человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств: тезисы докладов научно-практической конференции с международным участием. – Харьков, 2006. – С.43. *Здобувачем проведено літературний пошук з наукової проблеми, виконано дослідження системи гемостазу.*
17. Волков В.И., Ладный А.И., Рябуха В.В. Вариабельность реакции на аспирин при ИБС и пути ее преодоления // Лекарства-человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств: тезисы докладов научно-практической конференции с международным участием. – Харьков, 2006. – С.21. *Здобувачем виконано дослідження системи гемостазу, оформлення тез.*
18. Рябуха В.В. Влияние дислипидемии на чувствительность к аспирину у больных ИБС // Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої: тези доповідей Всеукраїнської науково – практичної конференції з міжнародною участю. – Харків, 2006. – С.99. *Здобувачем проведено відбір хворих, клінічне обстеження пацієнтів, інструментальне дослідження тромбоцитарного гемостазу, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез.*
19. Запровальная О.Е., Рябуха В.В., Ладный А.И, Ченчик Т.А. Вариабельность антитромбоцитарного ответа на аспирин при ишемической болезни сердца // Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої: тези доповідей науково – практичної конференції. – Харків, 2006. – С.47. *Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне дослідження тромбоцитарного гемостазу.*
20. Ладный А.И, Запровальная О.Е., Рябуха В.В. Чувствительность тромбоцитов к дезагрегантам в зависимости от типов дислипидемии у больных ИБС // Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої: тези доповідей науково – практичної конференції. – Харків, 2006. – С.79. *Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне дослідження тромбоцитарного гемостазу, оформлення тез.*
21. Рябуха В.В., Волков В.И., Запровальная О.Е., Ладный А.И., Ченчик Т.А. Критерии эффективности терапии антиагрегантами у больных ИБС // Профілактика, діагностика та лікування – основні складові терапії: тези доповідей науково – практичної конференції. – Харків, 2006. – С.74. *Здобувачем проведено літературний пошук з наукової проблеми, виконано інструментальне дослідження тромбоцитарного гемостазу, оформлення тез.*
22. Запровальная А.А., Рябуха В.В. Вариабельность агрегационной чувствительности к аспирну // Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині: тези доповідей Всеукраїнської науково – практичної конференції з міжнародною участю. – Харків, 2006. – С.37. *Здобувачем здійснено клінічне обстеження пацієнтів, інструментальне дослідження тромбоцитарного гемостазу, статистична обробка отриманих результатів, оформлення тез.*

#### АНОТАЦІЯ

**Рябуха В.В. Агрегаційні та морфофункціональні властивості тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця в динаміці лікування антиагрегантами та статинами. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2007.

Дисертація присвячена розробці диференційованого підходу до призначення антиагрегантів у хворих зі стабільною і прогресуючою стенокардією напруги з урахуванням індивідуальної чутливості пацієнтів. Розроблено експрес-метод визначення чутливості до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та запропоновані критерії ефективності антитромбоцитарної терапії.

Показано доцільність комбінованої антитромбоцитарної терапії у хворих з прогресуючою стенокардією напруги на протязі більш ніж трьох місяців та на протязі 30 діб у хворих з важким перебігом стабільної стенокардії напруги з метою відновлення якісного складу тромбоцитів та зменшення їх функціональної активності.

Доведено, що дисліпідемія призводить до значних порушень морфофункціональних та агрегаційних властивостей тромбоцитів, що сприяє підвищенню активності тромбоцитарного гемостазу. Встановлено, що порушення ліпідного обміну істотно впливають на ефективність антиагрегантної терапії, за рахунок зменшення чутливості до АСК. Доведено, що додаткове призначення симвастатину сприяє зростанню чутливості до АСК як при ДЛП, так і при нормоліпідемії.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, гемостаз, агрегація тромбоцитів, морфофункціональні типи тромбоцитів, аспіринорезистентність, діагностика, антиагреганти, статини.

#### АННОТАЦИЯ

**Рябуха В.В. Агрегационные и морфофункциональные свойства тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца в динамике лечения антиагрегантами и статинами. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Харьковский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2007.

Диссертация посвящена разработке дифференцированного подхода к назначению антиагрегантов у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией напряжения с учетом индивидуальной чувствительности пациентов. Разработан экспресс-метод определения чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и предложены критерии эффективности антитромбоцитарной терапии.

Обследовано 114 больных ИБС, средний возраст которых составил 56,1±5,1 лет. Все пациенты были распределены на 2 группы, в зависимости от клинической формы ИБС. Первую группу составили 50 пациентов (43,9%) с прогрессирующей стенокардией напряжения (ПСН), во вторую группу вошли 64 пациента (56,1%) со стабильной стенокардией напряжения (ССН) II-III функциональных классов (32,8% и 67,2% соответственно). Контрольную группу составили 20 человек без признаков ИБС, соответствующих по возрасту и полу. В ходе работы всем пациентам с ИБС и лицам контрольной группы проводили комплексное исследование, включающее оценку тромбоцитограммы, гемостазиологических показателей и показателей липидного профиля. Оценка аспиринорезистентности проводилась с помощью разработанного зкспресс-метода (декларационный патент Украины на изобретение № 11852 u).

Изучение агрегационных свойств тромбоцитов выявило исходное повышение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и адреналином как у больных ПСН, так и у больных ССН. При этом отмечалось повышение скорости агрегации (0,067±0,003) % мин., индуцированной АДФ (р<0,001) и адреналином (0,059±0,005) % мин. (р<0,001) при одновременном снижении способности клеток к дезагрегации. В работе выявлено, что усиление агрегационной активности клеток сопровождалось изменениями морфофункционального состояния тромбоцитов, уменьшением процента функционально полноценных клеток – дискоцитов, за счет увеличения содержания активированных, дегранулировавших, агрегировавших форм и мега-тромбоцитов, причем наиболее выраженные изменения данных показателей отмечались в группе с ПСН и в группе с более тяжелым течением ССН.

Показано, что высокая реактивность тромбоцитов сочеталась с достоверным повышением растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови (р<0,001)., а также увеличением уровня фибриногена(р<0,01), что указывает на интенсивность обратимого внутрисосудистого тромбообразования.

В работе установлено, что дестабилизация течения ИБС приводит к снижению общего количества тромбоцитов в кровотоке, увеличению их среднего объема - MPV (12,1±0,1) fl, что является следствием потребления наиболее активной части кровяных пластинок в процессе тромбообразования. Выявлена прямая корреляционная связь между средним объемом тромбоцитов и удельным числом сфероцитов (р< 0,017) и мега-тромбоцитов (р<0,011). Показана целесообразность не менее трехмесячной комбинированной антитромбоцитарной терапии у больных с ПСН и 30-дневной у больных с тяжелым течение ССН, с целью восстановления качественного состава тромбоцитов и снижения их функциональной активности.

Выявлена взаимосвязь чувствительности к дезагрегантному действию АСК и наличия дислипопротеидемии (ДЛП). Показано, что ДЛП приводит к значительным нарушениям морфофункциональных и агрегационных свойств тромбоцитов, способствуя повышению активности тромбоцитарного гемостаза. Согласно предложенной методики, виявлено, что гиперхолестеринемия, которая отмечается как при II-A, так и при II-Б типах ДЛП сопровождается наименьшей чувствительностью к АСК. Достоверная отрицательная корреляционная связь уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и степени чувствительности к аспирину может свидетельствовать о связи указаного атерогенного типа ДЛП и резистентности к аспирину. В работе установлено, что активность тромбоцитарного гемостаза в динамике лечения симвастатином снижается как при нормолипидемии, так и при дислипидемии. Терапия симвастатином в течение 90 дней способствует повышению чувствительности к дезагрегантному действию аспирина, причем наибольший эффект отмечается при нарушении липидного обмена.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гемостаз, агрегация тромбоцитов, морфо функциональные типы тромбоцитов, аспиринорезистентность, диагностика, антиагреганты, статины.

**SUMMARY**

**Rуabukhа V.V. Aggregation and morphofunctional proprieties of platelets in patients with ischemic heart disease in the dynamic of treatment with antiplatelet agents and statins. – The manuscript.**

Dissertation on competition of scientific degree of medical sciences on speciality 14.01.11 – cardiology. – Kharkov State Medical University of Ministry of health of Ukraine, Kharkov, 2007.

The dissertation devoted to the development of differential approach to treatment of the patients with stable and unstable angina pectoris with antiplatelet therapy in dependence of individual patient’s susceptibility. The express test to assess susceptibility to acetylsalicylic acid was worked out. Also, criteria to evaluate the efficacy of antiplatelet therapy were suggested.

It was shown the benefits of using of combined antiplatelet therapy in patients with unstable angina for three months period. It was detected that optimal period to use the combined therapy in patients with severe stable angina was thirty days. The main target to use combined antiplatelet therapy in the last group of patients was to renewal quality of platelets and reduction of their functional activity.

It was demonstrated that dyslipidemia could lead to great disturbance in morphofunctional and aggregation properties of platelets and promoted increasing of activity of platelet haemostasis. It was detected that changes in lipid metabolism significantly affected the efficacy of antiplatelet therapy in the way of reduction of susceptibility to acetylsalicylic acid. It was shown that additional prescription of simvastatin helped to enhance the susceptibility to acetylsalicylic acid not only in patients with dyslipidemia but also in patients with normal lipids level.

**Key words:** ischemic heart disease, platelet aggregation, morphofunctional types of platelets, aspirin resistance, antiplatelet agents, dyslipidemia, statins.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АДФ | - аденозиндіфосфат | |
| АСК | - ацетилсаліцилова кислота | |
| ДЛП | - дисліпопротеїдемія | |
| ЗХС | - загальний холестерин | |
| ІХС | - ішемічна хвороба серця | |
| ЛПВЩ | - ліпопротеїди високої щільності |
| ЛПНЩ | - ліпопротеїди низької щільності |
| ПСН | - прогресуюча стенокардія напруги | |
| РФМК | - розчинні фібрин-мономерні комплекси | |
| СІАТ | - сумарний індекс агрегації тромбоцитів | |
| ССН | - стабільна стенокардія напруги | |
| ТГ | - тригліцериди | |
| ФК | - функціональний клас | |
| ХС | - холестерин | |
| ША | - швидкість агрегації | |

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>