МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОВРАХ ТАМАРА ГЕННАДІЇВНА

УДК 616-005.4-085:616.379-008.64:616.155.2

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕАКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

14.01.02 - внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

|  |  |
| --- | --- |
| Науковий керівник: | доктор медичних наук, старший науковий співробітник  **СЕРІК Сергій Андрійович**,  ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,  завідувач відділом атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. |
|  |  |
| Офіційні опоненти: | доктор медичних наук, професор  **Більченко Олександр Вікторович**,  Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри терапії, нефрології та загальної практики - сімейної медицини; |
|  | доктор медичних наук, професор  **КАТЕРЕНЧУК Іван Петрович,**  ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія МОЗ України», завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами. |
|  |  |
|  |  |

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 року о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2018 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04

доктор медичних наук, професор Т.В.Фролова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Проблема смертності та розвитку повторних серцево‑судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) після гострого коронарного синдрому (ГКС), особливо при її поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, продовжує залишатися однією із актуальних та пріоритетних у сучасній медицині (M. Cziraky et al., 2015; A. Dalby et al., 2017).

Вважається, що причиною високої серцево-судинної захворюваності і смертності хворих на ЦД 2 типу є притаманний їм атеротромботичний стан, найважливішим чинником розвитку якого є гіперреактивність тромбоцитів (N. Vazzana et al., 2012). Застосування антиагрегантів у лікуванні хворих на ГКС є одним з ключових направлень у боротьбі з атеротромбозом. Але в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що незважаючи на прийом подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ), ризик виникнення смерті та повторних серцево‑судинних подій після ГКС у хворих на ЦД 2 типу залишається дуже високим (M. Roe et al., 2012; A. Dalby et al., 2017).

У якості ймовірних причин недостатньої клінічної ефективності антиагрегантів розглядається багато факторів, які призводять до гіперактивації тромбоцитів у хворих на ЦД 2 типу: гіперглікемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, запалення, ожиріння, дисліпідемія та безпосередньо клітинні порушення тромбоцитів (F. Rollini et al., 2013; J. Jung еt al., 2015). Проте, результати клінічних досліджень, щодо ролі кожного з цих чинників в активації тромбоцитів у хворих на ЦД 2 типу після ГКС, суперечливі й вимагають подальшого уточнення (J. Singer et al., 2014; M. Shimodaira et al., 2014).

На думку експертів, антиагрегаційну ефективність антитромбоцитарних препаратів слід оцінювати за залишковою реактивністю тромбоцитів (ЗРТ), виміряною за допомогою агрегатометрії (M. Cattaneo et al., 2013). Висока ЗРТ у відповідь на прийом АСК (ЗРТ-АСК) та, особливо, клопідогрелю (ЗРТ-К) серед хворих на ЦД 2 типу зустрічається значно частіше, ніж серед хворих без нього, і асоціюється з високим ризиком повторних ішемічних подій (H. Hall et al., 2011; S. Simpson et al., 2014; D. Kumbhani et al., 2015). У той же час, пацієнти з ГКС мають більшу, ніж хворі на стабільну стенокардію, реактивність тромбоцитів, яка зберігається після початкової стабілізації (R. Marcucci et al., 2015). А це може впливати на клінічні наслідки ГКС незалежно від інших факторів кардіоваскулярного ризику (D. Sibbing et al., 2011).

При прийомі клопідогрелю особливо важливо враховувати його взаємодію з препаратами, які метаболізуються через систему цитохрому Р450. Ензими цієї системи можуть призводити до уповільнення синтезу активного метаболіту клопідогрелю і бути одним із можливих чинників, який веде до високої ЗРТ (H. Hall et al., 2011; Z. Todorović et al., 2016). Серед препаратів, на взаємодію яких слід звертати увагу при прийомі клопідогрелю, є інгібітори гідроксиметилгутарил коензим-А редуктази. Початкові дослідження засвідчили, що прийом аторвастатину, який метаболізується CYP3A4, може зменшувати антиагрегаційну дію клопідогрелю (Y. Park et al., 2012; F. Pelliccia et al., 2014). Пізніше з’явились дані про те, що і розувастатин у хворих після ГКС і черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) може впливати на метаболізм клопідогрелю та призводити до високої ЗРТ-К (J. Suh et al., 2014; M. Verdoia et al., 2015). Розувастатин, на відміну від інших водорозчинних статинів, метаболізується не тільки за допомогою CYP2С9, але і CYP2С19, який так само, як і CYP3A4, займає важливе місце у метаболізмі клопідогрелю (U. Tantry et al., 2014; Z. Todorović et al., 2016). Однак, у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу після перенесеного ГКС докази, щодо впливу розувастатину та аторвастатину на антиагрегаційні ефекти клопідогрелю при довготривалому прийомі ПАТТ поки що відсутні.

Для стратифікації ризику хворих на ГКС використовуються різні біомаркери, у тому числі показники функції нирок (S. Palmer et al., 2012; S. De Servi et al., 2014). Одним з таких біомаркерів є цистатин С, який є не тільки маркером ранньої дисфункції нирок, але і незалежним предиктором виникнення атеротромботичних подій у пацієнтів, які перенесли ГКС та ЧКВ (M. Mariani et al., 2014). Окрім цього, доведена роль цистатину С і у розвитку кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу без ССЗ (S. Triki et al., 2013; T. Fiseha et al., 2015). Проте, дані, щодо предикторних властивостей цистатину С стосовно перебігу ГКС у хворих на ЦД 2 типу поки що відсутні.

Таким чином, фактори, що сприяють гіперреактивності тромбоцитів, зменшують антиагрегаційну ефективність антитромбоцитарних препаратів і за рахунок цього можуть впливати на прогноз хворих на ІХС з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС, залишаються остаточно невизначеними. На сьогоднішній день, дані, щодо прогностичного значення ЗРТ при ГКС неоднозначні, а у хворих з ЦД 2 типу взагалі відсутні. Це диктує необхідність подальших досліджень з вивчення механізмів підвищення реактивності тромбоцитів при прийомі АСК та клопідогрелю у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС, визначення порогових значень ЗРТ для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком виникнення повторних серцево‑судинних подій та розробки нових обґрунтованих методів їх прогнозування і попередження підвищення ЗРТ у цієї групи хворих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано у межах науково-дослідної роботи відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Вивчити метаболічні та генетичні механізми формування тромботичних порушень при ішемічній хворобі серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу» (номер державної реєстрації 0114U001166, термін виконання 2014‑2016 рр.). Здобувач є співвиконавцем теми. Здобувач проводила відбір хворих, які відповідали критеріям включення в дослідження, виконувала інформаційно‑патентний пошук, інтерпретувала результати проведених досліджень (лабораторних, електрокардіографії, ехокардіоскопії), проводила динамічне спостереження за хворими з оцінкою кінцевих точок, статистичну обробку результатів дослідження, здійснювала написання наукових праць.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікування та прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому на підставі вивчення морфофункціональних властивостей тромбоцитів у динаміці подвійної антитромбоцитарної терапії.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні **завдання дослідження**:

1. Визначити особливості морфофункціональних властивостей тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного гострого коронарного синдрому.
2. Дослідити вплив метаболічних чинників (гіперглікемії, інсулінорезистентності, дисліпідемії) на активність тромбоцитарного гемостазу у хворих з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому.
3. Оцінити залишкову реактивність тромбоцитів у відповідь на прийом ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю у складі подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу в динаміці 12 місяців спостереження.
4. Порівняти вплив розувастатину та аторвастатину на залишкову реактивність тромбоцитів при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії впродовж 12 місяців у хворих з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому.
5. Визначити взаємозв’язки показників тромбоцитарного гемостазу та функціонального стану нирок (креатиніну, швидкості клубкової фільтрації та цистатину С) і встановити їх значимість для прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з цукровим діабетом 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного гострого коронарного синдрому.

*Об’єкт дослідження:* ішемічна хвороба серця з цукровим діабетом 2 типу.

*Предмет дослідження:* показникитромбоцитограми (кількість тромбоцитів, середній об’єм тромбоцитів (СОТ), відносна ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (ВШРТО)), агрегації тромбоцитів, 11-дегідро-тромбоксан В2 (11-дТхВ2) у сечі, ліпідного і вуглеводного спектру крові, цистатин С у сироватці крові, швидкість клубкової фільтрації (ШКФ), кардіоваскулярний ризик у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні, антропометричні, лабораторні, інструментальні, аналітико‑статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Визначено, що особливістю морфофункціональних властивостей тромбоцитів у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС є підвищена кількість тромбоцитів (243,11±6,65)×109 / л, середній об’єм тромбоцитів (СОТ) (8,22±0,06) fL, відносна ширина розподілення тромбоцитів за об’ємом (ВШРТО) (13,66±0,36) %, показники агрегації тромбоцитів індукованої аденозиндифосфатом (АДФ) (сумарний індекс агрегації тромбоцитів ((СІАТ)-АДФ (61,05±1,52) %) і арахідоновою кислотою (АК) (СІАТ-АК (10,09±0,92) %) та синтез тромбоксану (11-дТхВ2 у сечі (73,01±5,08) нг/ммоль креатиніну).

Встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС гіперглікемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія мають більш помітний вплив на тромбоцитарний гемостаз, ніж при стабільних формах ІХС. Гіперхолестеринемія, гіперглікемія, а за умови контрольованої глікемії і інсулінорезистентність призводять до прискореного обігу тромбоцитів. Гіперглікемія, наростання інсулінорезистентності сприяють підвищенню АК‑індукованої агрегації тромбоцитів і синтезу тромбоксану. Зростання ХС ЛПНЩ асоціюється лише з підвищенням АК-індукованої агрегації тромбоцитів, а зниження ХС ЛПВЩ супроводжується підвищенням лише синтезу тромбоксану. Доведено, що у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС метаболічні чинники (гіперглікемія, інсулінорезистентність та гіперхолестеринемія) не впливають на АДФ‑індуковану агрегацію тромбоцитів.

У хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС встановлені відрізні значення сумарного індексу агрегації тромбоцитів (СІАТ) за даними світлової агрегатометрії (СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %) та рівню 11‑дТхВ2  ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну у сечі для визначення високої ЗРТ при прийомі АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ. Поширеність високої ЗРТ, як за СІАТ-АДФ, за СІАТ‑АК та за 11‑дТхВ2 окремо, так і за комбінацією СІАТ‑АДФ та СІАТ‑АК, СІАТ‑АДФ та 11‑дТхВ2 серед хворих з ЦД 2 типу вища, ніж без ЦД (p<0,05).

Визначено, що у перші 4-6 тижнів після перенесеного ГКС прийом розувастатину асоціюється з більш високою ЗРТ-АДФ та поширеністю високої ЗРТ‑АДФ на відміну від прийому аторвастатину ((64,13±2,14) % проти (57,86±2,03) % (p<0,05) та 60,00 % проти 31,03 % (p<0,05), відповідно). Протягом 12 місяців застосування, як аторвастатину, так і розувастатину, ЗРТ‑АДФ та поширеність високої ЗРТ-АДФ поступово зростають (p<0,05). Доведено, що у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС заміна одного статину на інший через 6 місяців після ГКС попереджає підвищення ЗРТ-АДФ та поширеності високої ЗРТ при прийомі клопідогрелю впродовж 12 місяців (p<0,05).

Встановлено, що у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС рівень цистатину С підвищений ((2057,69±107,56) нг/мл) і пов’язаний з СОТ (r=0,38, р=0,004), СІАТ-АДФ (r=0,29, р=0,028), СІАТ-АК (r=0,27, р=0,046), рівнем 11‑ТхВ2 у сечі (r=0,29, р=0,027), на відміну від хворих без ЦД.

Доведено, що кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11‑дТхВ2 у сечі та цистатин С є незалежними предикторами високого ризику виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, а зростання через 4-6 тижнів після ГКС кількості тромбоцитів ≥ 274 \* 10 9/ л, СОТ ≥ 8,1 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71%, СІАТ-АК ≥ 15,13%, рівнів 11‑дТхВ 2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну та цистатину С більше ніж 1942,62 нг/мл асоціювалися з підвищенням розвитку повторних серцево‑судинних подій протягом 12 місяців у 7,09 раз, 9,26 раз, 3,10 раз, 6,43 раз, 3,44 раз, 3,78 раз, відповідно.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним державним патентом України на корисну модель №115077 «Спосіб прогнозування ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому».

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтована необхідність визначення ЗРТ за допомогою АДФ- та АК- індукованої агрегації тромбоцитів та додатковим визначенням 11-дТхВ2 у сечі у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС, яка дає змогу сімейному лікарю, терапевту, кардіологу оцінити антиагрегаційні властивості тромбоцитів у відповідь на прийом АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ.

Визначені відрізні значення показників світлової агрегатометрії для високої ЗРТ за СІАТ-АДФ, СІАТ-АК та рівнем 11-дТхВ2 у сечі при прийомі ПАТТ у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС, які дозволяють сімейному лікарю, терапевту, кардіологу виділити пацієнтів з недостатньою антиагрегаційною дією антитромбоцитарних препаратів і високим ризиком повторних кардіоваскулярних подій, своєчасно скорегувати їх терапію та підвищити ефективність ПАТТ.

Запропонований алгоритм призначення аторвастатину та розувастатину у комбінації з ПАТТ (АСК та клопідогрель) хворим на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС дозволяє лікарям закладів практичної охорони здоров’я попередити підвищення ЗРТ на прийом клопідогрелю і тим самим поліпшити ефективність довготривалого прийому ПАТТ у цієї групи хворих.

Визначення рівня цистатину С, кількості тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК та рівня 11-дТхВ2 у сечі у хворих на ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС, як додаткових предикторів розвитку кардіоваскулярних ускладнень, підвищує ефективність прогнозування перебігу ІХС впродовж 12 місяців після ГКС.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені в практичну роботу відділення ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), Красноградської центральної районної лікарні, Богодухівської центральної районної лікарні, Черкаської обласної клінічної лікарні, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету, № 1 та № 2 терапевтичного відділення 4 міської клінічної лікарні м. Полтави, Полтавської обласної лікарні, поліклініки Лозівської міської лікарні, Кіровоградської обласної лікарні, Івано‑Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, Одеської обласної клінічної лікарні.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто визначено актуальність та напрямок дослідження, розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання роботи. Здобувач особисто проводила обстеження тематичних хворих, формувала групи пацієнтів. Самостійно проведено статистичний аналіз та обробку даних, проаналізовано та узагальнено отримані результати, сформульовано основні положення та висновки, підготовлено до друку результати дослідження. Здобувач забезпечила впровадження в клінічну практику результатів проведених досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи оприлюднені в матеріалах наступних конференцій: на  науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Проблеми атеросклерозу як системної патології» (м. Харків, 20 березня 2014 р.); «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики» (м. Харків, 15 травня 2014 р.); на V міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (м. Вінниця. 15‑16 травня 2014 р.); XV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23‑25 вересня 2014 р.); «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (м. Харків, 6 листопада 2014 р.); «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (м. Харків, 23-24 квітня 2015 р.); «Метаболический синдром: инсулинорезистентность и другие категории дисметаболизма» (м. Ташкент, 10 квітня 2015 р.); «Внесок молодих вчених у розвиток медичної науки та практики: Нові перспективи» (Харків, 15 травня 2015 р.); ХVІ Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23‑25 вересня 2015 р.); VІІI науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 9‑10 листопада 2015 р.); «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології - діагностика, профілактика, лікування» (м. Київ, 2015 р.); «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (м. Харків, 5 листопада 2015 р.); «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (м. Харків, 21 квітня 2016 р.); «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма» (м. Ташкент, 15 квітня 2016 р.); ХVІІ Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 21‑23 вересня 2016 р.); «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє» (м. Харків, 19 травня 2017 р.); «European Lipoprotein Club, 40th annual Scientific Metting» (Germany, Тutzing, 4-7 September 2017).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 2 статті у фахових наукових виданнях України (1 стаття одноосібно), 3 статті у фахових іноземних наукових виданнях, 1 деклараційний патент України на корисну модель, 15 тез доповідей у матеріалах та збірках вітчизняних та зарубіжних науково‑практичних конференцій, з’їздів, конгресів та форумів.

**Структура і обсяг дисертації**. Дисертаційна робота викладена на 211 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 213 джерел, з яких 210 - латиницею, 3 - кирилицею. Робота проілюстрована 39 рисунками та містить 34 таблиці.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 128 хворих на ІХС, яких було розподілено на чотири групи в залежності від наявності у них ЦД 2 типу: в 1 групу увійшло 59 хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС, в 2 групу – 29 хворих на ІХС без ЦД через 4-6 тижнів після ГКС, в 3 групу – 20 хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу, в 4 групу – 20 хворих на стабільну ІХС без ЦД. До групи контролю увійшло 15 практично здорових осіб.

*Критерії виключення:* вік менше 18 років та більше 80 років; перенесений ГКС (ІМ або нестабільна стенокардія) менше ніж за 4 тижні або більше ніж 6 тижнів до 12 місяців до включення в дослідження; аорто-коронарне шунтування або ЧКВ менше ніж за 4 тижні або більше ніж 6 тижнів до 12 місяців до включення в дослідження; серцева недостатність (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ менше 40 %) або IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, кардіоміопатії; розшаровуюча аневризма аорти; важкі порушення ритму та провідності (фібриляція-тріпотіння передсердь, екстрасистолічна аритмія високих градацій по Лауну, АВ- блокада, СА‑блокада, слабкість синусового вузла); вроджені та набуті гемодинамічно значущі вади серця; резистентна артеріальна гіпертензія; гострий ішемічний та / або геморагічний інсульт; ревматизм та інші системні захворювання; тяжкі хронічні захворювання нирок (креатинін понад 300 мкмоль/л, з розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD-EPI меншу ніж 30 мл/хв./1,73м2); тяжкі хронічні захворювання печінки; хронічні обструктивні захворювання легень; первинна ідіопатична легенева гіпертензія; онкологічні захворювання та інші захворювання з поганим прогнозом, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців; захворювання крові; пацієнти, що отримують або яким показаний прийом антикоагулянтів, тікагрелору або прасугрелю.

Діагноз ІХС було встановлено згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів 2013 року та критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів і комітетом експертів ВОЗ у 2013 році. Діагноз ЦД 2 типу було встановлено згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затвердженого наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року.

Серед обстежених 1-ї групи було 40 чоловіків (67,80 %) та 19 жінок (32,20 %). Середній вік становив (58,37±1,16) років. У 2-у групу увійшли 22 чоловіки (75,86 %) та 7 жінок (24,14 %), середній вік склав (53,24±1,87) років. У 3-й групі було 12 чоловіків (60,00 %) та 8 жінок (40,00 %), середній вік склав (61,19±1,87) років. 4-у групу склали 15 чоловіків (75,00 %) та 5 жінок (25,00 %), середній вік склав (58,83±1,65) років. До групи контролю увійшло 8 чоловіків (53,33 %) та 7 жінок (47,66 %), середній вік склав (53,00±2,96) років. Індекс маси тіла (ІМТ) 1-ї групи склав (32,42±0,77) кг/м2, 2-ї групи – (30,36±1,24) кг/м2, 3-ї групи – (32,85±1,13) кг/м2, 4-ї групи – (30,05±0,92) кг/м2, групи контролю – (28,64±1,81) кг/м2.

Комплексне клінічне обстеження хворих включало: аналіз скарг, збір анамнезу, антропометричне дослідження (визначення росту, маси тіла та розрахунок ІМТ), електрокардіографію, ехокардіоскопію, відбір крові для визначення загального холестерину і фракцій, глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну, з розрахунком індексу НОМА-IR, клінічного аналізу крові з оцінкою тромбоцитограми, креатиніну сироватки крові з розрахунком ШКФ за формулою CKD-EPI, мікроальбумінурії, цистатину С, АДФ‑індукованої та АК‑індукованої агрегації тромбоцитів, 11-дТхВ2 у сечі. Обстеження хворих 1-ї групи проводили при включенні в дослідження, через 5 та 11 місяців спостереження у динаміці лікування. Комбінована кінцева точка була визначена як серцево‑судинна смерть, розвиток ІМ, нестабільної стенокардії, інсульту, реваскуляризація міокарда.

Терапія, що проводилась, включала: статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністи рецепторів до ангіотензину II, блокатори бета‑адренорецепторів, антагоністи кальцію, діуретики, інгібітори протонової помпи, за необхідністю нітрати. Усі хворі з ЦД 2 типу отримували метформін або комбінацію препаратів сульфанілсечовини з метформіном.

Пацієнти 1-ї групи були розділені на підгрупи, в залежності від типу статина, який вони приймали (аторвастатин або розувастатин). До 1-ї підгрупи увійшло 30 хворих, які приймали розувастатин у дозі 20‑40 мг/добу, до 2-ї підгрупи – 29 хворих, які приймали аторвастатин у дозі 40-80 мг/добу. Через 6 місяців після ГКС 13 пацієнтів 1-ї підгрупи продовжили приймати розувастатин (1а група), а 17 хворих перейшли на прийом аторвастатину у дозі 40-80 мг/добу (1б група). 12 пацієнтів із 2-ї підгрупи продовжили прийом аторвастатину (2а група), а 17 хворих перейшли на прийом розувастатину у дозі 20-40 мг/добу (2б група).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакетів статистичних програми «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc, США), Medcalc 15.8 з обрахуванням середньої величини М, стандартної похибки середнього m, критерію достовірності t, значення достовірності р, критерію χ2, при аналізі динаміки досліджених показників у процесі лікування використовували t-критерій для зв’язаних вибірок. Розходження між порівнюваними показниками визнавались достовірними, якщо значення достовірності було більше або дорівнювало 95 % (р<0,05). Взаємозв’язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона. Для виявлення зв’язку між показниками, що вивчались, проводили багатофакторний регресійний аналіз. Для реалізації математичної моделі прогнозування використовували метод логістичної регресії та ROC (Receiver Operating Characteristic) аналіз. Для аналізу розвитку серцево-судинних ускладнень було використано процедуру Каплана‑Мейера. Для розрахунку кривих Каплана-Мейера використовували комбіновану кінцеву точку, що включала серцево-судинну смерть, ІМ, нестабільну стенокардію, інсульт, реваскуляризацію міокарда.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При порівнянні показників тромбоцитограми у хворих через 4-6 тижнів після ГКС виявлено, що хворі з ЦД 2 типу мають достовірно більшу кількість тромбоцитів ((243,11±6,65)×109/ л), підвищений СОТ ((8,22±0,06) fL) та ВРШТО ((13,66±0,36) %), ніж хворі без ЦД (p<0,05), що вказує на прискорений обіг тромбоцитів та підвищений рівень циркулюючих незрілих тромбоцитів. У групах хворих зі стабільною ІХС кількість тромбоцитів та СОТ у пацієнтів з ЦД 2 типу були достовірно вищі, ніж у хворих без ЦД ((227,75±7,08)×109/ л) та ((8,27±0,07) fL) проти ((191,27±8,10)×109/ л) та ((7,74±0,11), p<0,01 та p<0,001, відповідно), а за ВШРТО достовірних відмінностей не встановлено (р>0,05). Кількість тромбоцитів та СОТ у хворих з ЦД 2 типу, як після ГКС, так і зі стабільною ІХС були значно більші, ніж в контрольній групі (p<0,05), а ВШРТО не відрізнявся (р>0,05).

Встановлено, що у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС показники агрегаційної активності тромбоцитів індукованої АДФ і АК та синтез тромбоксану (СІАТ-АДФ (61,05±1,52) %, СІАТ‑АК (10,09±0,92) %, 11‑дТхВ2 у сечі (73,01±5,08) нг/ммоль креатиніну) були достовірно вищі, ніж у хворих без ЦД (СІАТ‑АДФ (54,20±1,65) %, СІАТ‑АК (5,67±0,69) %, 11-дТхВ2 у сечі (53,08±3,48) нг/ммоль креатиніну) (p<0,05), що свідчить про більшу реактивність тромбоцитів. Проте, у хворих через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС показники АДФ‑індукованої агрегації тромбоцитів були значно нижчі, порівняно з групою пацієнтів на стабільну ІХС, як з ЦД 2 типу (СІАТ-АДФ (61,05±1,52) % проти (72,75±1,60) %, p<0,05), так і без нього (СІАТ‑АДФ (54,20±1,65) % проти (74,13±1,76) %, p<0,05), а розбіжностей у показниках АК‑індукованої агрегації тромбоцитів та рівнях 11‑дТхВ2 у сечі між цими групами хворих не встановлено (СІАТ‑АК (10,09±0,92) % проти (13,51±3,02) % (p>0,05), 11-дТхВ2 у сечі (73,01±5,08) проти (82,73±12,34) нг/ммоль креатиніну (p>0,05) та СІАТ‑АК (5,67±0,69) % проти (5,98±1,58) % (p>0,05), 11-дТхВ2 у сечі (53,08±3,48) проти (50,49±3,71) нг/ммоль креатиніну (p>0,05), відповідно).

При аналізі взаємозв’язків між показниками тромбоцитарного гемостазу та показниками вуглеводного та ліпідного обміну, у групі хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу були встановлені кореляційні зв’язки між рівнем глюкози крові натще та СОТ (r=0,33, р=0,043), HbA1с та СОТ (r=0,35, р=0,045), ХС ЛПНЩ та СОТ (r=0,61, р=0,03), HbA1ста 11‑дТхВ2 (r=0,39, р=0,042), індексом НОМА‑IR і рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,31, р<0,0001), інсуліном і рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,22, р=0,005), ХС ЛПВЩ та рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=-0,30, р<0,0001). При проведенні оцінки показників тромбоцитарного гемостазу в залежності від медіани (Ме) HbA1c, яка становила 7,07 %, було встановлено, що СОТ, СІАТ‑АК та рівень 11‑дТхВ2 у сечі в групі хворих з HbA1c ≥ Ме ((8,34±0,07) fL, (13,07±1,42) %, (83,34±7,37) нг/ммоль креатиніну, відповідно) були значно вищими, ніж у пацієнтів з HbA1c < Ме ((8,10±0,05) fL, (7,01±1,01) %, (62,32±6,30) нг/ммоль креатиніну, відповідно) (p<0,05). При кореляційному аналізі у групі хворих після ГКС з ЦД 2 типу та HbA1c < Ме встановлені позитивні взаємозв'язки НОМА‑IR з СОТ (r=0,23, р=0,039), 11-дТхВ2 (r=0,49, р<0,0001), а у пацієнтів з HbA1c ≥ Ме – між глюкозою крові натще та СОТ (r=0,48, р=0,028). Аналіз морфофункціональних властивостей тромбоцитів у пацієнтів після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме НОМА-IR, яка склала 7,86, продемонстрував, що кількість тромбоцитів у пацієнтів з НОМА‑IR ≥ Ме ((258,44±7,74)×109/ л) була значно вища, ніж у підгрупі хворих з НОМА-IR < Ме ((227,25±10,13)×109/ л) (р<0,05). СІАТ‑АК, рівні 11-дТхВ2 у сечі були достовірно вищими у хворих з НОМА‑IR ≥ Ме ((14,02±1,56) % та (86,32±7,78) нг/ммоль креатиніну, відповідно), ніж у групі пацієнтів з НОМА-IR < Ме ((6,02±0,93) % та (59,24±6,59) нг/ммоль креатиніну, відповідно) (р<0,05). У хворих після ГКС з ЦД 2 типу та НОМА‑IR < Ме встановлені позитивні взаємозв'язки НОМА-IR з СОТ (r=0,52, р=0,029), а у пацієнтів з НОМА-IR ≥ Ме ‑ глюкози крові натще з СОТ (r=0,43, р=0,031). При порівнянні морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу і рівнем ХС ЛПНЩ ≥ Ме СОТ і СІАТ-АК ((8,37±0,07) fL і (11,92±1,57) %, відповідно) були достовірно вищими, ніж у групі пацієнтів з ХС ЛПНЩ < Ме ((8,05±0,09) fL і (8,06±0,83) %, відповідно) (р<0,05). У хворих з ЦД 2 типу і ХС ЛПВЩ < Ме 11-дТхВ2 у сечі ((83,41±7,42) нг/ммоль креатиніну) був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ХС ЛПВЩ ≥ Ме ((62,61±6,49) нг/ммоль креатиніну) (р<0,05).

При аналізі змін агрегаційної активності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу після ГКС в динаміці 12 місяців прийому ПАТТ нами встановлено, що достовірної різниці між показниками СОТ, ВШРТО, кількістю тромбоцитів через 4-6 тижнів, 6 місяців та 12 місяців після ГКС не було (p>0,05). Розбіжності між вихідними показниками ЗРТ на прийом клопідогрелю і ЗРТ на прийом АСК та через 6 місяців були недостовірними (p>0,05). Через 12 місяців відзначено зростання ЗРТ на прийом клопідогрелю, порівняно з початковим ((67,69±1,94) % і (61,05±1,52) %, відповідно) (p<0,01), у той же час ЗРТ на прийом АСК залишалась незмінною (p>0,05).

Для встановлення відрізних значень СІАТ-АДФ, СІАТ‑АК та рівню 11‑дТхВ2 у сечі нами був проведений ROC‑аналіз, який дозволив визначити критерії високої ЗРТ у хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС при прийомі АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ (високою ЗРТ при прийомі АСК (ЗРТ-АСК) вважали при СІАТ‑АК ≥ 15,13 % або при рівні 11‑дТхВ2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну, висока ЗРТ у відповідь на клопідогрель (ЗРТ‑К) визначалась, якщо показник СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 %). Встановлено, що висока ЗРТ‑АСК та ЗРТ‑К серед цієї групи хворих виявлена у більшої частки пацієнтів, ніж в групі хворих без ЦД 2 типу, як за кожним критерієм окремо (за СІАТ-АК (38,98 % проти 13,79 %), за 11‑дТхВ2 (33,89 % проти 10,34 %) та за СІАТ-АДФ (45,76 % проти 10,34 %), відповідно), так і за їх комбінацією (за СІАТ-АДФ і СІАТ-АК (23,73 % проти 6,90 %), за СІАТ-АДФ і 11‑дТхВ2 (18,64 % проти 3,45 %), відповідно) (р<0,05). Через 12 місяців після ГКС кількість хворих з високою ЗРТ-К при прийомі ПАТТ була значно вищою, ніж при включенні в дослідження (45,76 % проти 66,10 %), p<0,05. Достовірних відмінностей щодо кількості хворих з високою ЗРТ на прийом АСК та ЗРТ на прийом обох антиагрегантів (АСК та клопідогрелю) за всіма критеріями через 12 місяців не виявлено (p>0,05).

При порівняні ЗРТ у відповідь на клопідогрель, АСК у складі ПАТТ у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу після ГКС при прийомі аторвастатину та розувастатину було встановлено, що СІАТ-АДФ у хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу на розувастатині (1 група) ((64,13±2,14) %), був достовірно вищим, ніж у пацієнтів, що приймали аторвастатин (2 група) ((57,86±2,03) %) (р<0,05). Достовірних розбіжностей СІАТ-АК та рівнем 11‑дТхВ2 у сечі між цими групами не спостерігали (р>0,05). У динаміці терапії у хворих, які весь період спостереження приймали один статин (1а і 2а групи), через 12 місяців після ГКС СІАТ-АДФ був значно вищим, в порівнянні з вихідним, як у хворих на аторвастатині (2а група) (р<0,01), так і у хворих на розувастатині (1а група) ((76,41±3,75) % проти (57,86±2,03) % і (74,80±2,53) % проти (64,13±2,14) %, відповідно) (р<0,05). В обох групах пацієнтів, у яких через 6 місяців терапії була зроблена заміна статинів (1б і 2б групи), СІАТ-АДФ у порівнянні з вихідним практично не змінився ((65,89 ± 3,55) % проти (57,86±2,03) % і (58,40 ± 3,57) % проти (64,13±2,14) %, відповідно) (р>0,05). Достовірних відмінностей СІАТ-АК та рівнів 11-дТхВ2 у сечі впродовж 12 місяців спостереження, як у хворих на постійному прийомі одного статину, так і при заміні одного статину на інший, не було (р>0,05). При аналізі поширеності високої ЗРТ у відповідь на клопідогрель у хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу, у залежності від приймаємого статину, було виявлено, що частка пацієнтів з високою ЗРТ за СІАТ-АДФ була значно вищою при прийомі розувастатину (1 група) (60,00 %), ніж при прийомі аторвастатину (2 група) (31,03 %) (р<0,05). Протягом 12 місяців прийому ПАТТ відзначалось зростання поширеності високої ЗРТ-К у всіх групах, незалежно від приймаємого статину (аторвстатину або розувастатину), у порівнянні з вихідною, проте тільки у пацієнтів, які весь період спостереження приймали один статин, як аторвастатин (2а група), так і розувастатин (1а група), підвищення виявилося статистично значущим (83,33 % проти 31,03 % і 92,31 % проти 60,00 %, відповідно) (р<0,05). Розбіжностей в показниках глюкометаболічного та ліпідного обмінів впродовж 12 місяців ПАТТ, як при постійному прийомі розувастатину чи аторвастатину, так і при заміні одного статину на інший, не виявлено (р>0,05).

Результати оцінки особливостей перебігу ІХС впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС засвідчили, що частота виникнення повторних серцево‑судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу була достовірно вищою, ніж у хворих без ЦД 2 типу (40,68 % (n=24) та 10,34 % (n=3), відповідно, р<0,05). За результатами ROC‑аналізу встановлено, що кількість тромбоцитів ≥ 274,00×109/л, СОТ ≥ 8,10 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %, рівень 11‑дТхВ2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну є предикторами розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС. Аналіз кривих виживання Каплана‑Мейера, продемонстрував, що виживання пацієнтів з кількістю тромбоцитів ≥ 274,00×109 / л, СОТ ≥ 8,10 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %, 11-дТхВ2 ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну було достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з кількістю тромбоцитів < 274,00×109/л, СОТ < 8,10 fL, СІАТ‑АДФ < 60,71 %, СІАТ‑АК < 15,13 %, 11-дТхВ2 < 79,70 нг/ммоль креатиніну, відповідно (p<0,0001).

При вивченні взаємозв’язків показників тромбоцитарного гемостазу та функціонального стану нирок (креатиніну, ШКФ та цистатину С) у пацієнтів після ГКС з ЦД 2 типу були виявлені позитивні кореляції цистатину С з СОТ (r=0,38, р=0,004), СІАТ-АДФ (r=0,29, р=0,028), СІАТ-АК (r=0,27, р=0,046), 11-дТхВ2 у сечі (r=0,29, р=0,027). Встановлено, що рівні цистатину С ≥ 1942,62 нг/мл асоціювалися з виникненням повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після ГКС (р<0,0001).

При аналізі сукупності впливу досліджувальних факторів (клініко‑анамнестичних показників, глюкози крові натще, HbA1c, HOMA-IR, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ІМТ, кількості тромбоцитів, СОТ, ВШРТО, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11-дТхВ2, цистатину С, ШКФ, креатиніну, ФВ ЛШ, САТ, ДАТ) на розвиток серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу після ГКС був проведений покроковий багатофакторний регресійний аналіз, у результаті якого встановлено, що на розвиток повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС впливають наступні фактори: вік, ІМТ, кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, рівень 11-дТхВ2 у сечі, цистатину С (R2=0,697162, p<0,0001). Найбільш значимими прогностичними факторами ризику розвитку повторних серцево‑судинних подій у хворих з ЦД 2 типу після ГКС виявились: визначені на 4-6 тижні після ГКС кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ‑АДФ, СІАТ‑АК, 11‑дТхВ2, цистатин С (р<0,05). Встановлено, що кількість тромбоцитів у 7,09 раз (ВШ 7,09; ДІ [2,05; 24,54]), СОТ у 9,26 раз (ВШ 9,26; ДІ [1,34; 64,07]), СІАТ‑АДФ у 3,10 раз (ВШ 3,10; ДІ [1,47; 6,05]), СІАТ‑АК у 6,43 раз (ВШ 6,43; ДІ [3,25; 12,70]), 11-дТхВ2 у 3,44 раз (ВШ 3,44; ДІ [1,37; 8,64]), цистатин С у 3,78 раз (ВШ 3,78; ДІ [1,51; 7,41]) підвищували ризик розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі вирішено актуальне питання внутрішньої медицини, а саме – на підставі встановлених змін морфофункціональних властивостей тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому визначені високоінформативні предиктори розвитку повторних серцево‑судинних подій та обґрунтовані нові терапевтичні підходи, які попереджують зростання агрегаційної активності тромбоцитів, що дозволяє покращити прогнозування несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця та підвищити ефективність подвійної антитромбоцитарної терапії.
2. У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС відмічається достовірно більша кількість тромбоцитів, підвищений середній об’єм тромбоцитів та відносна ширина розподілення тромбоцитів за об’ємом, ніж у хворих без ЦД  (p<0,05), що вказує на прискорений обіг тромбоцитів та підвищений рівень циркулюючих незрілих тромбоцитів. Агрегаційна активність тромбоцитів індукована АДФ і АК та синтез тромбоксану у хворих з ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС значно вищі, ніж у хворих без ЦД (p<0,05).
3. У хворих на ЦД 2 типу після перенесеного ГКС гіперглікемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія мають більш помітний вплив на тромбоцитарний гемостаз, ніж при стабільній ІХС. Гіперхолестеринемія, гіперглікемія, а за умови контрольованої глікемії і інсулінорезистентність призводять до прискореного обігу тромбоцитів. Гіперглікемія, наростання інсулінорезистентності сприяють підвищенню АК-індукованої агрегації тромбоцитів та синтезу тромбоксану, тоді як зростання ХС ЛПНЩ асоціюється із підвищенням АК-індукованої агрегації тромбоцитів, а зниження ХС ЛПВЩ супроводжується підвищеним синтезом тромбоксану. Гіперглікемія, інсулінорезистентність та гіперхолестеринемія не справляють значущого впливу на АДФ‑індуковану агрегацію тромбоцитів.
4. При прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих на ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС поширеність високої ЗРТ, як на прийом АСК, так і на прийом клопідогрелю та на комбінацію цих препаратів, значно вищі, ніж у хворих без ЦД (p<0,05). Протягом 12 місяців прийому подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих з ЦД 2 типу відзначається зростання ЗРТ на клопідогрель та поширеності високої ЗРТ на клопідогрель (p<0,05), а ЗРТ на АСК та поширеність високої ЗРТ на АСК не змінюється (p>0,05).
5. У хворих на ІХС з ЦД 2 типу на подвійній антитромбоцитарній терапії ЗРТ-АДФ та поширеність високої ЗРТ-АДФ через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС при прийомі розувастатину значно вищі, ніж при прийомі аторвастатину (p<0,05), за відсутності розбіжностей у рівнях ліпідів крові (р>0,05). На протязі 12 місяців спостереження відмічається поступове зростання ЗРТ-АДФ, як при прийомі аторвастатину (p<0,01), так і розувастатину (p<0,05). У пацієнтів, яким через 6 місяців після ГКС була здійснена заміна одного статину на інший, ЗРТ‑АДФ у порівнянні з вихідними значеннями суттєво не змінюється (р>0,05), але поширеність високої ЗРТ‑АДФ зменшується, на відміну від хворих, у яких терапія статинами не змінювалась (p<0,05).
6. У хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС рівні цистатину С підвищені і взаємопов’язані з гіперреактивністю тромбоцитів. Кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11‑дТхВ2 у сечі та цистатин С, визначені на 4-6 тижнях після ГКС, є незалежними предикторами високого ризику виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після ГКС (R2=0,70, p<0,0001). Зростання кількості тромбоцитів ≥ 274×10 9/ л, СОТ ≥ 8,1 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ-АК ≥ 15,13 %, рівнів 11‑дТхВ 2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну та цистатину С ≥ 1942,62 нг/мл асоціюється з підвищенням ризику розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців у 7,09 раз, 9,26 раз, 3,10 раз, 6,43 раз, 3,44 раз, 3,78 раз, відповідно.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС рекомендується проводити оцінку залишкової реактивності тромбоцитів з використанням комплексного підходу, який включає вимірювання АДФ-, АК- індукованої агрегації тромбоцитів та додаткове визначення рівня 11‑дТхВ2 у сечі для оцінки антиагрегаційної ефективності подвійної антитромбоцитарної терапії.
2. Для попередження підвищення залишкової реактивності тромбоцитів при прийомі клопідогрелю хворим на ГКС з ЦД 2 типу терапію статинами рекомендується починати з аторвастатину в дозі 40-80 мг/добу, а через 6 місяців після ГКС проводити його заміну на розувастатин в дозі 20-40 мг/добу, що сприяє підвищенню антиагрегаційної ефективності подвійної антитромбоцитарної терапії впродовж 12 місяців.
3. Хворим на ІХС з ЦД 2 типу при початковому лікуванні ГКС розувастатином в дозі 20-40 мг/добу та виявленні на 4-6 тижні лікування високої залишкової реактивності тромбоцитів у відповідь на прийом клопідогрелю рекомендовано зробити заміну його на аторвастатин в дозі 40-80 мг/добу, в іншому випадку продовжити прийом розувастатину в дозі 20-40 мг/добу, а через 6 місяців після ГКС провести його заміну на аторвастатин в дозі 40-80 мг/добу, що сприятиме зниженню залишкової реактивності тромбоцитів на прийом клопідогрелю.
4. У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії з метою прогнозування ризику виникнення повторних серцево-судинних подій через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС рекомендується визначати залишкову реактивність тромбоцитів, кількість тромбоцитів, середній об’єм тромбоцитів та рівень цистатину С в сироватці крові.
5. Хворих на ІХС з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС при наявності у них хоча б одного з наступних чинників: СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ-АК ≥ 15,13 %, рівень 11‑дТхВ2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну у сечі, кількість тромбоцитів ≥ 274,00\*109/л, середній об’єм тромбоцитів ≥ 8,10 fL, рівень цистатину С ≥ 1942,62 нг/мл рекомендується вважати групою високого ризику, щодо виникнення повторних кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців після ГКС.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ОВРАХ Т.Г.,**

**ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

1. Оврах, Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та подвійна антитромбоцитарна терапія у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу [Текст] / С. А. Серик, Т. Г. Оврах // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 2. – С. 22‑31. *(Здобувач сформувала групи, здійснила аналіз та узагальнення отриманих даних, підготувала статтю до друку).*
2. Оврах, Т. Г. Залишкова реактивність тромбоцитів та повторні серцево-судинні події у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу при подвійній антитромбоцитарній терапії після перенесеного гострого коронарного синдрому [Текст] / С. А. Серік, Т. Г. Оврах, Т. О. Ченчик // East European Scientific Journal. – 2016. – Vol. 13, № 9. – Р. 37-43. (*Здобувачу належить клінічне спостереження за хворими, підбір літератури, написання статті та підготовка її до друку*).
3. Оврах, Т. Г. Влияние инсулинорезистентности на активность тромбоцитарного гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома при приеме двойной антитромбоцитарной терапии [Текст] / Т. Г. Оврах // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, № 3 (55). – С. 89‑95. (*Здобувачем сформовані групи, проведено аналіз отриманих даних, написання статті та підготовка її до друку*).
4. Ovrakh, T. G. Cistatina C e piastrine emostasi nei pazienti con malattia coronarica e diabete di tipo 2 doppia terapia antiaggregante dopo sindrome coronarica acuta [Text] / S. A. Serik, T. G. Ovrakh // Italian Science Review. – 2016. – Vol. 34, № 1. ‑ P. 117-122. (*Здобувачу належить виконання інформаційного пошуку, участь у написанні статті та підготовка її до друку).*
5. Оврах, Т. Г. Влияние аторвастатина и розувастатина на остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогреля у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома [Текст] / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, О. А. Кочубей // Georgian medical news. – 2017. – № 4 (265). – С. 7-14. *(Здобувачем сформовані групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*
6. Спосіб прогнозування ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому: патент України № 115077u**:** МПК G01N 33/50 / Т. Г. Оврах, С. А. Серік**;** заявник Державна Установа «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України». – заявка №u2017 00585;заявлено 23.01.2017; опубл. 27.03.2017, Бюл. № 6. *(Здобувачем запропоновано ідею, проведено клінічне* *обстеження пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів, розроблено та оформлено заявку до розгляду БРіВ).*
7. Оврах, Т. Г. Влияние розувастатина и аторвастатина на тромбоцитарный гемостаз у пациентов с ИБС при длительной двойной антитромбоцитарной терапии [Текст] / Т. Г. Оврах // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. ‑ Вінниця, 15-16 травня 2014 р. – С. 54-55. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
8. Оврах, Т. Г. Тромбоцитарный гемостаз и скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа при двойной антитромбоцитарной терапии [Текст] **/** Т. Г.Оврах, С. А.Серик, Т. Н. Бондарь, Т. А. Ченчик, Т. И. Клименко // Український кардіологічний журнал. – 2014. – Додаток 4, Матеріали XV Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2014 р. – С. 60-61. *(Здобувач здійснила набір хворих та спостереження за ними, узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
9. Оврах, Т. Г. Влияние розувастатина и аторвастатина на тромбоцитарный гемостаз у больных ИБС и СД 2 типа при двойной антитромбоцитарной терапии [Текст] / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, Т. Н.Ченчик // Матеріали республіканської научно-практичної конференції «Метаболический синдром: инсулинорезистентность и другие категории дисметаболизма». – Ташкент, 10 апреля 2015 г. – С. 103. *(Здобувач здійснила спостереження хворих, статистичну обробку даних, підготувала матеріали до друку).*
10. Оврах, Т.Г. Взаимосвязь цистатина С и показателей тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа при двойной антитромбоцитарной терапии [Текст] **/** С. А. Серик, Т. Г. Оврах // Матеріали VІІI науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини». – Вінниця, 09-10 листопада 2015 р. – С. 229‑231. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
11. Оврах, Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та подвійна антитромбоцитарна терапія у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2-го типу [Текст] /С. А. Серік, Т. Г.Оврах, Т. М. Бондар, Т. О. Ченчик // Український кардіологічний журнал. – 2015. – Додаток 1, Матеріали ХVІ Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23‑25 вересня 2015 р. – С. 78. *(Здобувач здійснила набір хворих та спостереження за ними, узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
12. Оврах, Т. Г. Тромбоцитарный гемостаз и уровень цистатина С у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа после острого коронарного синдрома [Текст] / С. А. Серик, Т. Г. Оврах, Т. Н. Бондарь, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями». – Харків, 5 листопада 2015 р. – С. 254. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
13. Оврах, Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та порушення вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу при подвійній антитромбоцитарній терапії [Текст] / Т. Г. Оврах // Матеріали конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології - діагностика, профілактика, лікування». ‑ Кровообіг та гемостаз. – Київ, 2015. – № 1-2 (47-48). – С. 133. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
14. Оврах, Т. Г. Взаимосвязь инсулинорезистентности и показателей тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС и СД 2 типа после острого коронарного синдрома при двойной антитромбоцитарной терапии [Текст] / Т. Г. Оврах, С. А. Серик // Материалы республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма». – Ташкент, 15 апреля 2016 г. – С. 132. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
15. Оврах, Т. Г. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома в динамике лечения антитромбоцитарными препаратами [Текст] / С. А. Серик, Т. Г. Оврах, Т. Н. Ченчик, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференцію за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук». – Харків, 21 квітня 2016 р. – С. 295. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
16. Оврах, Т. Г. Чувствительность к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома при длительной двойной антитромбоцитарной терапии [Текст] / Т. Г. Оврах // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої дню науки «Медична наука та клінічна практика-2016». – Харків, 20 травня 2016 р. – С. 72-73. *(Здобувачем сформовані групи, здійснено аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготовлено матеріали до друку).*
17. Оврах, Т. Г. Залишкова реактивність тромбоцитів у відповідь на клопідогрель та повторні серцево-судинні події у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу після гострого коронарного синдрому при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії типу [Текст] / С. А. Серік, Т. Г Оврах., Т. О. Ченчик, Т. М. Бондар, Т. І. Кліменко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стратегія профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє». – Харків, 4 листопада 2016 р. – С. 197. *(Здобувач здійснила спостереження хворих, статистичну обробку даних, підготувала матеріали до друку).*
18. Оврах, Т. Г. Роль цистатина С в развитие кардиоваскулярных событий у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа после перенесенного ОКС при длительной двойной антитромбоцитарной терапии [Текст] // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 3, Матеріали ХVІІ Національного конгресу України, Київ, 21‑23 вересня 2016 р. – С. 142-143. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
19. Оврах, Т. Г. Прогностическое значение цистатина С и скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома [Текст] / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, Т. Н. Бондарь, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє». – Харків, 20 квітня 2017 р. – С. 209. *(Здобувач здійснила спостереження хворих, статистичну обробку даних, підготувала матеріали до друку).*
20. Оврах, Т. Г. Влияние аторвастатина и розувастатина на остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогреля у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома [Текст] // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє». – Харків, 19 травня 2017 р. – С. 79. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
21. Ovrakh, T. Impact of statin switching on residual on-clopidogrel treatment platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome [Теxt] / T. Ovrakh, S. Serik // European Lipoprotein Club, 40th annual Scientific Metting. – Tutzing, 4-7 September 2017. – Р. 89. *(Здобувач здійснила набір хворих та спостереження за ними, узагальнила отримані матеріали, підготувала матеріали до друку).*

**АНОТАЦІЯ**

**Оврах Т.Г. Прогностичне значення реактивності тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу в динаміці лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування та прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і цукровий діабет (ЦД) 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) на підставі вивчення морфофункціональних властивостей тромбоцитів у динаміці подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ). Проведене дослідження демонструє, що у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС виявлені ознаки більшого, ніж у хворих без ЦД, прискореного обігу тромбоцитів, підвищення рівню циркулюючих незрілих тромбоцитів, висока агрегаційна активність тромбоцитів, індукована аденозиндифосфатом (АДФ) і арахідоновою кислотою (АК) та синтез тромбоксану. У роботі продемонстрована значущість метаболічних чинників у активації тромбоцитарного гемостазу у хворих на ЦД 2 типу після перенесеного ГКС та встановлено, що гіперглікемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія мають більш помітний вплив на тромбоцитарний гемостаз, ніж при стабільних формах ІХС. Гіперхолестеринемія, гіперглікемія, а за умови контрольованої глікемії і інсулінорезистентність призводять до прискореного обігу тромбоцитів. Порушення вуглеводного та ліпідного обміну також впливають і на агрегаційні властивості тромбоцитів: гіперглікемія, наростання інсулінорезистентності сприяють підвищенню АК‑індукованої агрегації тромбоцитів і синтезу тромбоксану. Зростання ХС ЛПНЩ асоціюється лише з підвищенням АК-індукованої агрегації тромбоцитів, а зниження ХС ЛПВЩ супроводжується підвищенням лише синтезу тромбоксану. Доведено, що у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС метаболічні чинники не впливають на АДФ‑індуковану агрегацію тромбоцитів. Отримані результати оцінки залишкової реактивності тромбоцитів (ЗРТ) у хворих після ГКС з ЦД 2 типу у динаміці ПАТТ свідчать про високу ЗРТ, як на прийом АСК, так і на прийом клопідогрелю окремо, так і на обидва препарати. У роботі доведені переваги аторвастатину над розувастатином у перші 4-6 тижнів після перенесеного ГКС при прийомі ПАТТ щодо впливу на ЗРТ‑АДФ та поширеності високої ЗРТ-АДФ. Показано, що у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС заміна одного статину на інший через 6 місяців після ГКС попереджає підвищення ЗРТ при прийомі клопідогрелю впродовж 12 місяців. У роботі продемонстровано, що у пацієнтів через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу рівень цистатину С підвищений та взаємопов’язаний з морфофункціональними властивостями тромбоцитів. Доведено, що кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ‑АК, 11‑дТхВ2 у сечі та цистатин С є незалежними предикторами високого ризику виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, а зростання через 4-6 тижнів після ГКС кількості тромбоцитів ≥ 274×10 9/ л, СОТ ≥ 8,1 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %, рівнів 11‑дТхВ2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну та цистатину С ≥ 1942,62 нг/мл асоціювалися з підвищенням розвитку повторних серцево‑судинних подій протягом 12 місяців у 7,09 раз, 9,26 раз, 3,10 раз, 6,43 раз, 3,44 раз, 3,78 раз, відповідно.

***Ключові слова:*** гострий коронарний синдром, залишкова реактивність тромбоцитів, ішемічна хвороба серця, тромбоцити, цукровий діабет 2 типу.

**АННОТАЦИЯ**

**Оврах Т.Г. Прогностическое значение реактивности тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в динамике лечения. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2018.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения и прогнозирования повторных кардиоваскулярных событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) на основании изучения морфофункциональных свойств тромбоцитов в динамике двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ).

Полученные результаты диссертационной работы свидетельствуют о том, что у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа через 4‑6 недель после перенесенного ОКС отмечается высокое количество тромбоцитов, повышенный средний объем тромбоцитов (СОТ) и относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (ОШРТО), в отличие от больных без СД (p<0,05), что указывает на ускоренный оборот тромбоцитов и повышенный уровень циркулирующих незрелых тромбоцитов у этой группы пациентов. Агрегационная активность тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ) и арахидоновой кислотой (АК) и синтез тромбоксана у больных через 4-6 недель после ОКС в сочетании с СД 2 типа были выше, чем у больных без СД (p<0,05).

Установлено, что у больных с СД 2 типа после перенесенного ОКС гипергликемия, инсулинорезистентность и дислипидемия имеют более значимое влияние на тромбоцитарный гемостаз, чем при стабильной ИБС. Гиперхолестеринемия, гипергликемия, а при контролируемой гликемии и инсулинорезистентность приводят к ускоренному обороту тромбоцитов. Гипергликемия, нарастание инсулинорезистентности способствуют повышению АК-индуцированной агрегации тромбоцитов и синтеза тромбоксана, тогда как повышение уровня ХС ЛПНП ассоциируется с ростом АК-индуцированной агрегации тромбоцитов, а снижение уровня ХС ЛПВП сопровождается повышенным синтезом тромбоксана. Метаболические факторы не оказывают значимого влияния на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

У больных ИБС с СД 2 типа через 4-6 недель после перенесенного ОКС и приеме ДАТТ (АСК та клопидогрель) обоснована необходимость оценки ОРТ при помощи измерения АДФ-, АК-индуцированной агрегации тромбоцитов и уровня 11‑дТхВ2 в моче. Установлены отрезные значения суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ) по данным световой агрегатометрии (СИАТ АДФ ≥ 60,71 %, СИАТ АК ≥ 15,13 %) и уровня 11‑дТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатинина в моче, которые позволяют выявить больных с высокой ОРТ в ответ на прием АСК и клопидогреля в составе ДАТТ. У больных через 4‑6 недель после перенесенного ОКС было установлено, что у большей доли пациентов с СД 2 типа выявлена высокая ОРТ, как по СИАТ‑АДФ, по СИАТ‑АК и по уровню 11-дТхВ2 отдельно, так и совместно по СИАТ-АДФ и СИАТ-АК, СИАТ-АДФ и 11-дТхВ2 (p<0,05).

Полученные результаты оценки остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) у больных после ОКС с СД 2 типа при приеме ДАТТ свидетельствуют о том, что частота встречаемости высокой ОРТ, как на прием АСК, на прием клопидогреля, так и на прием АСК и клопидогреля совместно, была больше, чем у больных без СД (p<0,05). В течение 12 месяцев приема ДАТТ отмечалось повышение ОРТ на прием клопидогреля и доли больных с высокой ОРТ на прием клопидогреля (p<0,05), а ОРТ на АСК и распространенность высокой ОРТ на АСК не изменялись (p>0,05).

Установлено, что через 4-6 недель после ОКС прием розувастатина ассоциируется с более высокой ОРТ-АДФ и распространенностью высокой ОРТ‑АДФ по сравнению с приемом аторвастатина (p<0,05). Через 12 месяцев после ОКС у больных, как при приеме аторвастатина, так и розувастатина, ОРТ-АДФ постепенно возрастает (p<0,05). Обоснована эффективность комбинированного применения ДАТТ (ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля) с аторвастатином в первые 4-6 недель после перенесенного ОКС и замена одного статина на другой через 6 месяцев после ОКС с целью снижения ОРТ-АДФ при приеме ДАТТ в течение 12 месяцев.

У больных с СД 2 типа после ОКС выявлены повышенные уровни цистатина С, которые были взаимосвязаны с гиперреактивностью тромбоцитов. Получены приоритетные данные относительно прогноза течения ИБС у больных с СД 2 типа после ГКС в течение 12 месяцев приема ДАТТ с учетом показателей тромбоцитарного гемостаза и уровня цистатина С в сыворотке крови.

***Ключевые слова*:** острый коронарный синдром, остаточная реактивность тромбоцитов, ишемическая болезнь сердца, тромбоциты, сахарный диабет 2 типа.

**SUMMARY**

**Ovrakh T.G. Prognostic significance of the platelets reactivity in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus in the dynamics of therapy. - The manuscript.**

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Ph. D) on spatiality 14.01.02 – internal diseases. – Kharkov National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, 2018.

The Dissertation is dedicated to improving the effectiveness of treatment and prediction of secondary cardiovascular events in patients with coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (DM) after acute coronary syndrome (ACS) on the basis of morph functional properties of platelets study in the dynamics of dual antiplatelet therapy (DAT).

The conducted research shows more intensive accelerated circulation of platelets, high activity of adenosine diphosphate (ADP) - and arachidonic acid (AA) - induced platelet aggregation, increased levels of circulating immature platelets and thromboxane synthesis in diabetic patients with CAD 4-6 weeks after ACS.

In the study the importance of metabolic factors in the activation of platelet hemostasis in patients with type 2 DM after ACS was demonstrated and the more intensive influence of hyperglycemia, insulin resistance and dyslipidemia on platelet hemostasis comparing with the stable types of CAD was found. Hypercholesterolemia, hyperglycemia and insulin resistance in the case of controlled glycaemia lead to increased circulation of platelets. Disorders of carbohydrate and lipid metabolism also impact on platelet aggregation properties: hyperglycemia and increased insulin resistance contribute to increased AA - induced platelet aggregation and thromboxane synthesis. The increase of LDL cholesterol level is associated only with the growth of AA-induced platelet aggregation and the HDL cholesterol reduction is accompanied by an increase of thromboxane synthesis alone. It has been proved that metabolic factors don’t influence on ADP- induced platelet aggregation in patients with type 2 DM after ACS.

The obtained results of the residual platelet reactivity (RPR) assessment in patients with type 2 DM after ACS in the dynamics of DAT demonstrate a high RPR on acetylsalicylic acid and clopidogrel use as monotherapy or in combination. The advantages of atorvastatin over rosuvastatin in the first 4-6 weeks after ACS using DAT on the basis of RTR ADP and the prevalence of high RTR-ADP have been demonstrated in this paper. It was shown that the replacement of one statin to another six months after ACS in diabetic patients with CAD taking clopidogrel within 12 months prevents RTR increase.

It was shown that 4-6 weeks after ACS the level of cystatin C is elevated and interrelated with the morphofunctional properties of platelets in patients with type 2 DM. It has been proven that the platelet count, the MPV, maximum platelet aggregation (MPA)-ADP, MPA-AA, 11‑dТхВ2 in urine and cystatin C are independent high risk predictors of secondary cardiovascular events in patients with type 2 diabetes after ACS, and the increase throughout the first 6 to 8 weeks after ACS platelet count ≥ 274×109 / l, MPV ≥ 8.1 fL, MPA-ADP ≥ 60.71 %, MPA-AA ≥ 15.13 %, levels 11‑dTxB2 in urine ≥ 79.70 ng/mmol creatinine and cystatin С more than 1942.62 ng/ml was associated with an increase in the development of cardiovascular events reoccurrence within 12 months in 7.09 times, 9.26 times, 3.10 times, 6.43 times, 3.44 times and 3, 78 times, respectively.

**Keywords:** acute coronary syndrome, ischemic heart disease, platelet, type 2 diabetes mellitus, residual platelet reactivity.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АДФ – аденозиндифосфат

АК – арахідонова кислота

АСК – ацетилсаліцилова кислота

ВШРТО – відносна ширина розподілення тромбоцитів за об’ємом

ГКС – гострий коронарний синдром

ЗРТ – залишкова реактивність тромбоцитів

ІМ – інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія

СІАТ – сумарний індекс агрегації тромбоцитів

СОТ – середній об’єм тромбоцитів

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ЦД – цукровий діабет

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

11-дТхВ2 – 11-дегідро-тромбоксан В2

HbA1c – глікований гемоглобін

HOMA-IR – індекс інсулінорезистентності

Підписано до друку 16.02.2018. Формат 60х84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.

Ум. друк. арк. 1,8. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.

Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311