

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА
М. Д. СТРАЖЕСКА»**

НЕТЯЖЕНКО НОННА ВАСИЛІВНА

УДК 616.127-005.8-031.84:612.111.7:615.273

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ
ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК ІЗ
РІЗНИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2016

Дисертація на правах рукопису.

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

Науковий консультант

доктор медичних наук **Мальчевська Тетяна Йосипівна**, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, академік НАМН України **Дзяк Георгій Вікторович**, ректор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ;

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Пархоменко Олександр Миколайович**, завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ;

доктор медичних наук, професор **Приходько Вікторія Юрївна**, професор кафедри терапії та геріатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ.

Захист відбудеться « 29 » червня 2016 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий « 26 » травня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01

Деяк С. І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною смертності і тимчасової втрати працездатності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед дорослого населення країн Європи, в тому числі України (Луцай М. І., 2015; Дзяк Г. В., 2011).

Тривалий час панувала думка, що висока летальність внаслідок уражень серцево-судинної системи зустрічається здебільшого серед чоловічої статі, яка традиційно вважається немодифікованим чинником кардіоваскулярного ризику (Melloni С., 2010). Настанови по лікуванню хворих на ІХС донедавна базувались на результатах досліджень, в яких переважно залучались чоловіки (Trisvetova E., 2014), зневажаючи даними щодо гендерних відмінностей ефективності лікувальних заходів, зокрема антитромбоцитарної та реперфузійної терапії. Жінки ж в свою чергу помилково визнавалися захищеними природними статевими гормонами, яким притаманний кардіопротективний ефект, і не схильними до розвитку серцево-судинних подій. Проте, встановлене виняткове зниження летальності від ІХС лише у чоловіків (Vaccarino V., 2011), привернуло увагу медичної громадськості до серцево-судинного «здоров'я» жінок та зумовило пошук причин останнього. В ході тривалих спостережень було доведено, що прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) з метою первинної профілактики ССЗ серед жіночої статі значно знижує ризик розвитку ішемічного інсульту і не впливає на ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ), натомість серед чоловіків – сприяє зменшенню частоти саме ІМ і асоціюється із значним збільшенням ризику геморагічного інсульту (Mosca L., 2011; Perk J., 2012; Ridker P., 2005). В свою чергу жінки в більшій мірі, ніж чоловіки мають знижену антитромбоцитарну відповідь, як окремо на АСК і клопідогрель, так і на їх комбінацію. Крім того, встановлено, що рання інвазивна стратегія тропонін-негативним пацієнтам жіночої статі на ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбST) може завдати більшої шкоди, ніж користі у порівнянні із чоловіками (Amsterdam E., 2014).

Зміни тромбоцитарно-плазмовео гемостазу, які є відображенням багатогранних процесів атеротромбозу, вивчались серед загальної популяції хворих, без зосередження на жінках, яких можна розглядати додатковим чинником ризику серцево-судинних подій (Kavita Sh., 2013; Mosca L., 2011). Порівняльна оцінка параметрів гемокоагуляційної системи у пацієнтів обох статей із ІХС, зокрема гострих її форм, сприяла б зваженому вибору антитромботичного лікування та контролю за її ефективністю, а визначення функціональної активності тромбоцитів дозволило б виявити пацієнтів високого ризику. Так, з цією метою у 2013 році міжнародна Робоча група із високої реактивності тромбоцитів для оптимізації антитромбоцитарного лікування запропонувала критерії для виявлення високих чи низьких значень тестів VerifyNow для P2Y₁₂, Multiplate із аденозиндифосфатом (АДФ), VASP і тромбоеластографії із АДФ на тлі прийому блокаторів P2Y₁₂ рецептора тромбоцитів. Підвищена зацікавленість щодо вивчення функціональної активності тромбоцитів підтверджується низкою проведених досліджень (ANTARCTIC; ADAPT-DES; TRILOGY ACS та GRAVITAS) (Явелов І. С., 2014).

Слід також зазначити, що кардинально змінились погляди і щодо особливостей постменопаузального періоду та його різко негативного впливу на

розвиток, прогресування та виникнення ймовірних ускладнень ССЗ. Дефіцит статевих гормонів в результаті менопаузи зумовлює та прискорює порушення структури і функції ендотелію, розвиток інсулінорезистентності, дисліпідемії та ожиріння, а ймовірність розвитку ССЗ, у тому числі ІХС, значно підвищується, порівнюючись, а іноді й перевищуючи в подальшому таку у чоловіків (Дворецкий Л. И., 2011; Митченко Е. И., 2013; Cagnacci A., 2015; Aruna S., 2015). У жінок у постменопаузі (ПМ) із ІХС задля профілактики її тромботичних ускладнень визначення та врахування вікових змін гемостазу, що характеризуються підвищенням загальної згортуючої здатності крові, змінами функціональної активності тромбоцитів, помірним зниженням антикоагуляційного потенціалу крові і значно вираженим внутрішньосудинним фібриноутворенням (Берковская М. А., 2010; Галяутдинов Г. С., 2012), має велике практичне значення при обранні антиагрегантної та антикоагулянтної терапії. Виникає необхідність ретельного вивчення сироваткових рівнів естрадіолу і прогестерону та їх взаємозв'язку із гемостазіологічними показниками, яке до теперішнього часу виконано не було.

Найважливішою ранньою доклінічною ознакою ураження нирок і маркером розвитку системної ендотеліальної дисфункції є мікроальбумінурія (МАУ), яка незмінно корелює зі збільшенням захворюваності серцево-судинної системи та смертності (Дзяк Г. В., 2012; Пархоменко О. М., 2013). Вивчення змін параметрів складових ланок гемостазу і активності тромбоцитів у жінок із МАУ та збереженою ШКФ, дозволило б вирішити нагальну проблему ефективності лікувальних заходів, зокрема антитромботичної терапії.

Таким чином, на теперішній час складна та багатопланова роль тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у появі кардіоваскулярного ризику, а в подальшому ініціації, розвитку та перебігу різних форм ІХС, зокрема ГКС, серед пацієнтів жіночої статі із урахуванням фізіологічних змін рівнів статевих гормонів, маркерів ендотеліальної дисфункції залишається невирішеною і зумовлює необхідність її подальшого вивчення та розробки на підставі отриманих даних комплексу заходів по корекції порушень гемостазу, спрямованих на зниження рівня ускладнень перебігу ІХС серед пацієнтів жіночої статі, що і зумовило актуальність проведеного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в рамках комплексної науково-дослідної теми кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Особливості системи гемостазу та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця» (№ державної реєстрації 0114U001827, термін виконання 2014–2016 рр.) та «Функціональний стан міокарда лівого шлуночка, особливості когнітивної функції та гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом типу 2, (№ державної реєстрації 0111U005410, термін виконання 2011–2013). Здобувач є співвиконавцем теми.

Мета і задачі дослідження. Метою дослідження було встановити гендерні особливості перебігу ішемічної хвороби серця і механізми її дестабілізації у жінок з оцінкою плазматично-тромбоцитарного гемостазу, ретроспективним і проспективним

аналізом клініко-інструментальних даних, створенням прогностичних моделей імовірних ускладнень в постменопаузальний період та оптимізацією на їх основі антитромботичної терапії

Для досягнення поставленої мети були поставлені задачі:

1. Провести ретроспективний аналіз клініко-інструментальних даних пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST для оцінки гендерної ефективності реперфузійного лікування та прогнозу розвитку ускладнень.

2. Оцінити вплив знижених рівнів естрадіолу та прогестерону на основні параметри тромбоцитарної, антикоагулянтної, прокоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у жінок із стабільною ІХС та ГКС в постменопаузальному періоді.

3. Вивчити активність тромбоцитарного гемостазу у жінок із ризиками розвитку ІХС, гострими і хронічними її формами за даними стандартизованого методу (спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із різними агоністами).

4. Дослідити плазмовий гемостаз у жінок із ризиками розвитку ІХС, гострими і хронічними її формами за даними проведених коагулологічних досліджень.

5. Виділити гендерні відмінності параметрів судинно-тромбоцитарного та плазмового гемостазу у пацієнтів із ризиком розвитку та наявною ІХС.

6. Встановити особливості впливу мікроальбумінурії та зниженої швидкості клубочкової фільтрації як визнаних маркерів кардіоваскулярного ризику на функціональну активність тромбоцитів та різні ланки системи гемостазу у жінок із ГКС із елевацією сегмента ST.

7. Встановити клініко-інструментальні та гемокоагуляційні чинники ризику несприятливого перебігу ГКС серед жінок постменопаузального періоду.

8. На основі проспективної оцінки стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих з різними формами ІХС та ефективності антитромботичної терапії удосконалити рекомендації по веденню та лікуванню хворих жіночої статі на стабільні та гострі форми ІХС у періоді постменопаузи.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця.

Предмет дослідження: показники клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у жінок, показники агрегації тромбоцитів, гемокоагуляційні показники, стратифікація чинників ризику за шкалами SCORE, TIMI для IMзST, TIMI для IMбST, GRACE, результати тесту з дозованим фізичним навантаженням, стан коронарних артерій за даними коронароангіографії, рівні статевих гормонів та їх співвідношення в сироватці крові, мікроальбумінурія.

Методи дослідження. У роботі використані такі методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні – біохімічні, коагулологічні – тромбіновий час (ТЧ), активований частково тромбопластиновий час (АЧТЧ), визначення вмісту фібриногену (ФГ), розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК), визначення часу XIIa-залежного фібринолізу (ЗФ), концентрації антитромбіну III (АТ III) та нормалізаційного співвідношення (НС), протеїну С, агрегометрія з оцінкою ступеня та швидкості спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із додаванням арахідонової кислоти (АК), АДФ, адреналіну та колагену, ферментативний для визначення ліпідного спектра крові, імуноферментний – для визначення рівня

гормонів в сироватці; інструментальні – електрокардіографія, ехокардіографія, комп'ютерна ангіографія коронарних артерій; статистичний та математичний аналіз отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, базуючись на результатах клінічного спостереження хворих обох статей на ГКСізST, співставних за основними параметрами, часом та видом наданої реперфузійної терапії, встановлений більш несприятливий перебіг основного захворювання у жінок в порівнянні із чоловіками, що проявлялось зростанням частоти пароксизмів фібриляції передсердь на 11,4 %, екстрасистолічної аритмії Lown III–IV на 10,0 %, ранньої постінфарктної стенокардії на 5,0 %, набряку легень на 4,9 % і кардіогенного шоку на 6,8 %.

Доповнені наукові дані про те, що затримка у виконанні ПКВ із стентуванням інфаркт-залежної артерії більше 6 годин від початку основних симптомів захворювання асоціюється із розвитком ускладнень ГКСізST серед жінок порівняно із тими, яким виконувалось ПКВ від 2 до 6 годин від початку основних симптомів, що підтверджується зростанням частоти гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) у 2,3 рази, порушенням ритму та провідності у 1,6 рази, рецидивів ІМ у 3,9 рази. Відтермінування у виконанні інтервенційного втручання зумовлювало зростання летальності у жінок порівняно із чоловіками в 2,7 рази.

Уточнено наукові дані «часового вікна» виконання тромболітичної терапії (ТЛТ) у хворих на ГКСізST, які підтверджують збільшення частоти рецидиву ІМ із часом від появи перших симптомів до початку виконання тромболізу виключно серед жіночої статі в 5,6 рази.

У роботі дістало подальшого розвитку встановлення патогенетичних механізмів формування і дестабілізації ІХС у жінок на підставі поглибленого вивчення процесів тромбоутворення із оцінкою плазмово-тромбоцитарного гемостазу.

Вперше серед осіб обох статей, із різними кардіоваскулярними ризиками за прогностичною шкалою SCORE, встановлені гендерні відмінності порушення агрегаційної активності тромбоцитів в групах високого та дуже високого ризику із зростанням ступеню спонтанної агрегації на 13,7 % і 12,5 %, індукованої АК на 31,2 % і 24,55 %, колагеном на 14,3 % і 18,7 %, та в однаковій мірі адреналіном більше 18,0 % та АДФ більше 35,0 % у порівнянні із чоловіками.

Доповнено наукові дані про поглиблення гендерних відмінностей тромбофілічного стану плазмового гемостазу із зростанням ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій за шкалою SCORE. Зокрема, виявлено порушення в прокоагулянтній, протизгортуючій та фібринолітичній ланках серед осіб груп високого та дуже високого ризику, що проявлялось односпрямованістю змін із вкороченням АЧТЧ та ТЧ на 9,6 % та 9,0 % і 12,8 % і 12,6 %, відповідно, зростанням рівня фібриногену на 9,1 % та 10,8 %, зменшенням концентрації АТ III та протеїну С на 9,8 % та 10,6 % і 10,0 %, відповідно, та зростанням тривалості XIIa ЗФ на 22,0 % та 23,2 % в порівнянні із чоловіками зазначених груп, що вказує на високу тромбогенність потенціалу крові серед жінок.

Уточнено наукові дані про вплив постменопаузального періоду на стан тромбоцитарно-плазматичного гемостазу серед жінок хворих на ІХС та перебіг гострих її форм. Зокрема, з'ясовано, що агрегаційна активність тромбоцитів в період ранньої (до 5 років) ПМ зростає у порівнянні із її віддаленим періодом (пізня ПМ тривалістю більше 5 років) серед жінок із хронічними та гострими формами ІХС. Свідченням цього є зростання ступеню агрегації тромбоцитів на тлі терапії АСК при застосуванні трьох (АК, АДФ та адреналіну) із чотирьох індукторів більше, ніж втричі серед жінок із стабільними формами ІХС. Прокоагуляційні порушення серед жінок в періоді ранньої ПМ підтверджені вкороченням медіани тривалості АЧТЧ (на 39,2 %) та ТЧ (на 46,2 %), як етапів внутрішнього шляху згортання крові. Серед природних антикоагулянтів зазнавала виснаження система протеїну С на 73,1 %, в той час як активність АТ III зменшувалась лише на 15,8 %. Подовження часу XIIa ЗФ на 13,3 % засвідчувало пригнічення контактного фібринолізу порівняно із жінками в ПМ тривалістю більше 5 років.

Завдяки багатофакторному аналізу системи плазматичного та тромбоцитарного гемостазу вперше встановлені гемокоагуляційні чинники ризику тромботичних подій у жінок із ГКС. Оцінка гемостазіологічного ризику дестабілізації в залежності від рівнів природних статевих гормонів виділила найбільш інформативні показники і вразливі ланки системи гемостазу у жінок із стабільною ІХС. Створена математична модель впливу природного дефіциту рівня статевих гормонів на процеси тромбоутворення при різних формах ІХС спрогнозувала відношення шансів подій.

Вперше виявлені критичні порогові значення рівнів сироваткового вмісту естрадіолу та визначений показник співвідношення статевих гормонів (естрадіол-прогестеронове співвідношення (ЕПС)), які мали негативне прогностичне значення щодо розвитку несприятливих серцево-судинних подій та впливу на функціональну активність тромбоцитів впродовж госпітального періоду ІМзST серед пацієнок постменопаузального періоду. Зокрема, виживання пацієнок знижувалось при зменшенні рівня естрадіолу $< 45,14$ пг/мл та ЕПС $< 12,117$ пг/нг, а зростання прогестерону > 5 нг/мл асоціювалось із збільшенням залишкової реактивності тромбоцитів до АДФ – додаткового чиннику ризику несприятливого прогнозу ІМ. Виявлено, що жіноча стать може бути визнана немодифікованим чинником розвитку ускладнень ГКС.

Дістало подальшого розвитку діагностика змін тромбоцитарної активності та коагуляційної, антикоагуляційної та фібринолітичної систем гемостазу у хворих із ГКС, в результаті чого вперше для виявлення пацієнок високого ризику атеротромботичних ускладнень запропоновано додаткове визначення сироваткових рівнів естрадіолу та прогестерону та їх співвідношення, які впливають на вираженість гіперкоагуляційного стану крові та реактивність тромбоцитів.

У роботі дістало подальшого розвитку вивчення впливу на перебіг ІМ серед жінок ШКФ та МАУ. Встановлені їх критичні порогові значення, за яких зростає функціональна активність тромбоцитів та ризик тромботичних подій. Виявлені гемостазіологічні зрушення потенційно підвищують кардіоваскулярний ризик у цієї категорії хворих.

Розширені наукові дані щодо протромбогенних змін коагуляційного гемостазу на тлі повноцінної терапії антикоагулянтами та антитромбоцитарними препаратами, а саме вкорочення тривалості АЧТЧ (<50 с) та ТЧ (<45с), зменшення концентрації природних антикоагулянтів – АТ III (<80,0 %) та протеїну С (<0,7 нормалізаційне співвідношення) і збільшення вмісту фібриногену (> 4г/л, які супроводжуються розвитком фатальних та нефатальних серцево-судинних ускладнень ГКС у жіночої статі в порівнянні із чоловічою.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих даних розроблені рекомендації щодо діагностики та лікування пацієнтів жіночої статі із різними формами ІХС на тлі антитромботичного лікування з метою попередження розвитку важких ускладнень ГКС та їх корекції.

Обґрунтовано доцільність діагностичного вивчення у пацієнтів групи високого ризику, стратифікованими за шкалами ризику SCORE, TIMI, GRACE, стану плазмового та тромбоцитарного гемостазу із додаванням агоністів АК та АДФ. Доцільною є оцінка стану коагуляційного гемостазу на тлі лікування фондапаринуксом серед пацієток високого ризику несприятливого перебігу ГКС.

Запропоновано спосіб передбачення несприятливого прогнозу у хворих на ГКС серед жіночої статі, який дозволяє визначити найближчий прогноз захворювання при наявності таких чинників ризику, як рівень ЕПС, вік старше 50 років, жіноча стать, паління, концентрація РФМК більше 4×10 г/л, фібриногену >5 г/л, тривалості XIIa 3Ф >35 хв, нормалізаційне співвідношення протеїну С <0,72 та тривалість АЧТЧ <50 с і ТЧ <22с. Для стратифікації ризику у жінок на ІМ слід визначати стан функціональної активності тромбоцитів. Предикторами несприятливого перебігу ІМ у жінок слід вважати ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АК > 3,3 % на тлі антитромбоцитарного лікування.

Запропонований новий спосіб прогнозування розвитку ускладнень у жінок при гострих формах ішемічної хвороби серця, що включає проведення досліджень агрегаційної активності тромбоцитів, який відрізняється тим, що визначають спонтанну та індуковану АК і АДФ агрегації тромбоцитів і, при пригніченні <10 % від вихідного рівня при використанні АДФ на тлі прийому клопідогрелю (навантажувальна доза 300 мг, в подальшому 75 мг) і залишкової АК-індукованої агрегації ≥ 20 % на тлі прийому АСК (навантажувальна доза 325 мг, в подальшому 100 мг) прогнозують розвиток ускладнень при гострих формах ІХС у жінок (Патент України № UA 98432 від 27.04.2015. – Бюл. № 8).

Впровадження результатів дослідження в практику. Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи відділення кардіології Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня № 2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»» м. Києва, відділення кардіологічної реанімації та інфарктних відділень Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, терапевтичного та кардіологічного відділень Центрального клінічного госпіталю Державної прикордонної служби України, терапевтичного відділення Державного закладу «Вузлова лікарня № 1 станції Дарниця ДТГО «Південно-Західна залізниця», кардіологічного відділення Київського міського центру радіаційного захисту населення м. Києва від наслідків Чорнобильської катастрофи.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О. О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Особистий внесок дисертанта в наукову роботу полягає в обґрунтуванні актуальності роботи, виборі та формулюванні мети і завдань дослідження. Дисертантом особисто було виконано патентно-інформаційний пошук, проаналізовано літературні джерела, розроблено план та методологію дослідження, результати якого представлено в розділі «Огляд літератури». Дисертант брав безпосередню участь в проведенні комплексного клінічного, інструментального та біохімічного досліджень. Автором самостійно проведено статистичний аналіз та обробку даних, проаналізовано та узагальнено отримані результати, сформульовано основні положення та висновки; підготовлено та опубліковано результати дослідження; написані всі розділи дисертації. Пошукачем не використовувались ідеї або розробки співавторів публікацій.

Матеріали кандидатської дисертації здобувача не були використані при написанні докторської дисертації.

Ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів на ІМ та проспективне дослідження пацієнтів із ГКС, а також визначення сироваткового вмісту статевих гормонів проведені згідно договору про співпрацю на базі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи представлені: на 62 щорічній науковій конференції Американського коледжу кардіологів (ACC) (9–11 березня 2013 р., м. Сан-Франциско, США), міжнародних освітніх курсах «XII Зимова школа лікаря-інтерніста» (21–26 лютого 2012 р., м. Попрад, Словаччина), «XIII Зимова школа лікаря-інтерніста. Шляхи впровадження нових методів діагностики та лікування в клінічну практику лікаря внутрішньої медицини», (28 лютого – 5 березня 2013 р., м. Закопане, Польща), «XIV Зимова школа лікаря-інтерніста» (28 лютого – 7 березня 2014 р., м. Земмерінг, Австрія), IV З'їзді лікарів-інтерністів «Нові підходи до діагностики та лікування внутрішніх хвороб» (16–17 жовтня 2014 року, м. Київ), міжнародному конгресі студентів медиків та молодих вчених (IMSCNS) (28 липня 2013р., м. Нові-Сад, Сербія), конгресі Європейського товариства кардіологів (ЄТК) (30 серпня – 3 вересня 2014 р., м. Барселона, Іспанія), конгресі ЄТК (29 серпня – 2 вересня 2015 р., м. Лондон, Велика Британія), Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я (7–8 квітня 2015 р., м. Київ), XII Міжнародній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (16–17 квітня 2015 р., м. Харків), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Діагностика та лікування тромбоембологічних ускладнень в клініці внутрішніх хвороб, хірургічній, акушерсько-гінекологічній практиці» (12–13 жовтня 2015 р., м. Київ). Основні положення дисертаційної роботи доповідались на міжкафедральному засіданні співробітників кафедр пропедевтики внутрішньої медицини № 1, пропедевтики внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 10/15 від 24 листопада 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових праць. 22 статті у фахових наукових виданнях України, з яких 11 статей внесені до наукометричних баз; 6 (4 англомовні) тез доповідей у матеріалах та збірниках тез наукових форумів; отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 389 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу про матеріали та методи дослідження, 8 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 65 таблицями, 45 рисунками. Бібліографічний список включає 321 джерело, серед яких – 63 кирилицею та – 258 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження.

Клінічна характеристика обстежених хворих. Робота базується на результатах вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу різних форм ІХС серед 866 хворих. Ретроспективна частина роботи включає 520 пацієнтів на інфаркт міокарда (ІМ) із елевацією сегмента ST (ІМзST) (211 (40,6 %) жінок і 309 (59,4 %) чоловіків, середній вік $61,4 \pm 5,7$ роки), які знаходились на лікуванні у відділенні кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва у 2010–2011 рр. із діагнозом ГКСізST. Середня тривалість перебування пацієнтів у клініці складала $19,4 \pm 4,2$ діб.

Критеріями виключення були вік менше 18 та старше 75 років, неконтрольована артеріальна гіпертензія, ознаки тяжкої серцевої недостатності III–IV функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, фракція викиду лівого шлуночка менше 45 %, гострий ішемічний та/або геморагічний інсульт, цукровий діабет (ЦД) типу 1 та типу 2 зі вторинною потребою в інсуліні, тяжкі хронічні захворювання нирок та печінки, інші тяжкі супутні захворювання, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців.

Залежно від статі хворі були розподілені на групу жінок (група I) та чоловіків (група II), співставних за віком ($68,3 \pm 2,1$ проти $62,7 \pm 3,2$ років), за наступними чинниками серцево-судинного ризику – ожиріння, артеріальна гіпертензія, ЦД та порушення ліпідного профілю, а також за перенесеними в анамнезі ішемічними подіями ($p > 0,05$). В той же час, чоловіки достовірно частіше палили, а жінки мали обтяжену спадковість щодо ІХС ($p < 0,001$).

Комбінацію нефатального ре-ІМ та летальності використовували як комбіновану кінцеву точку (ККТ).

Виділені групи хворих, яким виконано ПКВ із стентуванням інфаркт – залежної артерії (156 (30,0 %) осіб) у терміни $>2 < 6$ годин ($n=42$ чоловіків, $n=38$ жінок) і у терміни $>6 < 12$ годин ($n=36$ чоловіків, $n=40$ жінок), та проведена ТЛТ (73 (14,0 %) особи) – до 4 годин ($n=14$ чоловіків, $n=14$ жінок) і у термін $>4 < 6$ годин від початку перших симптомів ($n=20$ чоловіків, $n=20$ жінок), були співставними за віком, супутніми захворюваннями, даними анамнезу та призначеним лікуванням.

Пацієнти проспективної частини роботи знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіологічної реанімації та інфарктних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, у відділеннях кардіології та денного стаціонару Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня № 2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»» м. Києва з 01 вересня 2012 року до 30 червня 2015 року.

Додатковими критеріями виключення були наявність геморагічних ризиків, порушення гормон-продукуючої функції щитоподібної залози, прийом гормональної замісної терапії, час менше 12 місяців з моменту останньої менструації, патологічна аменорея.

Встановлення діагнозу ІХС та лікування основного захворювання здійснювалось у відповідності до критеріїв настанов ЄТК, чинних на час дослідження: по лікуванню хворих із стабільною ІХС (2013), ІМзST (2012), ГКСбST (2011). Для стратифікації ризику несприятливих подій використовувались наступні прогностичні шкали: SCORE, для ГКСбST- TIMI і GRACE, для ГКСізST – TIMI.

92 пацієнти (38 (41,3 %) чоловіків і 54 (58,7 %) жінки, середній вік $58,2 \pm 3,4$ років) із ризиком розвитку фатального серцево-судинного захворювання протягом наступних 10 років за відсутності ІХС були розподілені за шкалою SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (Perk J., 2012) на 4 групи в залежності від наявності низького (<1 %) (середній вік склав $52,5 \pm 2,1$ років), помірного (≥ 1 до 5 %) (середній вік $57,1 \pm 1,1$ років), високого (>5 до <10 %) (середній вік склав $62,2 \pm 3,2$ років) і дуже високого серцево-судинного ризику (≥ 10 %) (середній вік склав $68,3 \pm 3,1$ років) впродовж наступних 10 років. Міжгрупові відмінності за статтю, супутніми захворюваннями, зокрема ступенем та стадією артеріальної гіпертензії, чинниками серцево-судинного ризику та попереднім лікуванням були відсутні.

У групу пацієнтів із стабільною стенокардією напруги I–II ФК залучено 40 жінок періоду ПМ. Серед 42,5 % пацієнток була діагностована надмірна вага, у 17,5 % та 100,0 % хворих – ЦД типу 2 та артеріальна гіпертензія, 7,5 % палили, у 60,0 % пацієнтів виявлена гіперхолестеринемія. Терапію АСК отримували 40 (100,0%), іАПФ – 32 (80,0 %), бета-адреноблокаторами – 38 (95,0 %) та статинами – 37 жінки (92,5 %). Із урахуванням тривалості періоду ПМ відбувся розподіл пацієнток на групи: в кожную групу (ранньої ПМ (< 5 років) і пізньої ПМ (≥ 5 років)) увійшли 20 (100,0 %) жінок. Достовірних відмінностей пацієнтів двох порівнюваних груп за віком (55, інтерквартильний розмах (ІКР) (49–68) років проти 63, ІКР (55–68) років), чинниками ризику, супутніми захворюваннями, зокрема ступенем та стадією артеріальної гіпертензії, та призначеним лікуванням виявлено не було. Надмірна вага була виявлена у 9 (45,0 %) осіб групи ранньої ПМ та у 8 (40,0 %) – пізньої ПМ. Середні значення індексу маси тіла (ІМТ) пацієнток обох груп виходили за межі нормативних значень (29,5 (23–36) проти 29 (24–31) $\text{кг}/\text{м}^2$, $p > 0,05$, відповідно), порушення обміну холестерину встановлене у 11 (55,0 %) та 13 (65,0 %) осіб $p > 0,05$, відповідно.

65 хворих пацієнтів жіночої статі (середній вік $62,4 \pm 2,3$) на ГКСбST були розподілені на групи низького, помірного та високого ризику розвитку основних

несприятливих подій за шкалами TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) та GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (Hamm C. et al., 2011; Дмитриев В. К., 2013), співставних за віком, ІМТ та основними чинниками ризику, супутніми захворюваннями. Більша частина пацієнтів (66,2 %) страждала на артеріальну гіпертензію, у 10,8 % випадків розвитку ГКС передувало ІМ і в 23,1 % – стабільна стенокардія, ПКВ в анамнезі було виконано у 12,3 %. Протягом госпітального періоду (в середньому $21 \pm 1,4$ день) оцінювали розвиток ККТ, яка включала в себе смерть від всіх причин, розвиток ІМ і ангінозний біль.

105 хворих (45 жінок і 60 чоловіків, середній вік – $64 \pm 6,8$ років) на ГКСізST, яким був ефективно проведений тромболізис в проміжок ≤ 6 годин від початку основних симптомів, були розподілені згідно прогностичної шкали TIMI для оцінки ризику розвитку смертності впродовж наступних 30 днів після виконання фібринолітичної терапії (Steg P. et al., 2012) на 3 групи: із низьким (< 1 %), помірним (від 1 до 4 %) та високим ≥ 4 % ризиком летальності. Хворі всіх порівнюваних груп були співставними за віком, чинниками ризику, виявленими супутніми захворюваннями та призначеним лікуванням до часу госпіталізації. 4 (26,7 %) жінки та 6 (30,0 %) чоловіків групи із ризиком летальності < 1 %, 5 (33,3 %) жінок і 5 (27,8 %) чоловіків групи із ризиком летальності від 1 до 4 % та 6 (40,0 %) жінок і 7 (31,8 %) чоловіків групи із ризиком летальності ≥ 4 % в минулому перенесли ІМ. Анамнестично стабільна стенокардія була діагностована у 65,0 % чоловіків та 66,7 % жінок групи низького ризику, в групі помірного ризику – в 66,7 % проти 73,3 % та групі високого ризику – в 63,6 % проти 86,7 %, відповідно (всі $p > 0,05$).

Серед 95 хворих на ГКСізST (45 жінок та 50 чоловіків, віком в середньому $62 \pm 2,4$ роки) була додаткова оцінена МАУ. Стать хворих та помірна підвищена МАУ згідно із критеріями Національного фонду нирок США (Inker L. A., 2014) стали основою для розподілу: групу із альбуміно-креатиніновим співвідношенням (АКС) < 3 мг/ммоль склали 53 пацієнти (28 чоловіків та 25 жінок), із АКС від 3 до 30 мг/ммоль – 44 пацієнти (22 чоловіки та 20 жінок). Впродовж всього періоду госпіталізації (в середньому $16 \pm 2,6$) доби вивчали прояви несприятливого прогнозу ГКС на частоту виникнення фатальних та нефатальних серцево-судинних подій

Оцінка рівнів естрадіолу та прогестерону в періоді ПМ виконувалась серед пацієнток зі стабільною стенокардією та ГКСізST.

Для вирішення поставлених у роботі задач всім пацієнтам проводили клініко-інструментальне та лабораторне дослідження: загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, реєстрація ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях, доплер ехокардіографія в спокої за загальноприйнятою методикою (на ультразвуковому апараті «Aloka SSD-5000 ProSound PHD», Aloka, Японія), за показаннями рентгенографію органів грудної клітки. ПКВ із подальшим стентуванням інфаркт-залежної артерії виконувалось лікарями відділення рентгенваскулярної хірургії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва на установці «Philips Integris HM2000 Cath Lab» (Philips, Нідерланди).

Забір крові для дослідження серед пацієнтів на ГКС виконувався на першу добу перебування в стаціонарі і не раніше, ніж через 12 годин після закінчення введення фібринолітичного засобу.

Вивчення агрегації тромбоцитів виконувалось на лазерному аналізаторі агрегації АЛАТ-2 «Біола» (Біола, Російська Федерація) із реєстрацією тромбоцитарної активності традиційним турбідиметричним (ТД) методом (Born G., 1962) і методом флукуацій світлопропускання (ФСП) (Gabbasov Z. et al., 1989). Індукована агрегація тромбоцитів оцінювалась при додаванні АК у концентрації 1,0 мкмоль, АДФ у концентрації 2,0 мкмоль, колагену в дозі 1,25 мг/мл, адреналіну – 5 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) (Harrison P. et al., 2011) з метою відображення етапності процесів тромбоутворення та їх моделювання *in vitro*.

Показники системи плазмового гемостазу (АЧТЧ, ТЧ, концентрацію фібриногену за методом Клаусса, кількість РФМК, активність системи протеїну С, час XIIа залежного фібринолізу, активність АТ III) визначали з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія) на коагулометрі «Amellung» КС 4А (фірми «Еко-Med-Poll», Австрія) за стандартними коагулологічними методиками (Баркаган З. С., Момот А. П., 2008).

Нормативні величини досліджуваних показників були отримані при обстеженні 35 (17 чоловіків (48,6 %) та 18 жінок (51,4 %), середній вік $46,3 \pm 4,7$ років) практично здорових осіб.

Діагностичними стрічками «Microalbumphan» (Erba Mannheim, Чехія) визначали МАУ. За формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (Pugliese G. et al., 2011) розраховувалась ШКФ.

Кількісне визначення естрадіолу «Estradiol ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина) та прогестерону «Progesterone ELISA» (DAI, США) в сироватці крові жінок виконувалось на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «ANTHOS 2010» (ANTHOS LABTEC INSTRUMENTS, Австрія).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою системи програмного забезпечення Excel (Microsoft Office 2010, США) та версії IBM SPSS Statistics 22. Безперервні змінні виражені у вигляді середнього $\pm \sigma$, де σ – стандартне відхилення, або із застосуванням медіани і ІКР (показники 25-го та 75-го перцентилі). Для непарних вибірок був застосований t-критерій Стьюдента, непараметричний критерій Манна-Уїтні – в разі нормального розподілу. Багатофакторний та однофакторний дисперсійний (ANOVA) аналізи були використані при порівнянні між різними групами. Використовували критерій хі-квадрат (χ^2) Пірсона та точний критерій Фішера. Для вивчення зв'язку між явищами використовувався коефіцієнт Спірмена. Показники виживання були оцінені за допомогою методу Каплана-Майєра. Метод регресійного аналізу за Коксом із використанням моделей однофакторних та багатофакторних покрокових процедур із оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (ДІ) застосовували для визначення впливу окремих змінних на результат.

Результати дослідження та їх обговорення. *Гендерні особливості перебігу та найближчих наслідків ІМзСТ за даними ретроспективного дослідження.* Жінки в порівнянні з чоловіками виявились в середньому на 5,6 років ($p < 0,05$) старшими; частішою була локалізація ІМ в ділянці передньо-перетинково-верхівково-бокової

стілки лівого шлуночка у жінок порівняно із чоловіками (відповідно у 24,6 % та 16,2 % випадків), і рідшою – в задньо-боковій ділянці (відповідно у 9,5 % та 15,5 % випадків). Односудинне ураження превалювало у жінок в 53,7 % випадків, що було в 1,5 рази вищим, ніж у чоловіків. Жіноча стать асоціювалась із достовірним збільшенням частоти пароксизмів фібриляції передсердь на 11,4 %, екстрасистолічної аритмії Lown III–IV на 10 %, ранньої постінфарктної стенокардії на 5 %, набряку легень на 4,9 % і кардіогенного шоку на 6,8 %.

Більша частота ускладнень у пацієнтів жіночої статі виникала на тлі лікування повними дозами антикоагулянтів, статинів, АСК та клопідогрелю, у більше, ніж 70 % була проведена реперфузійна терапія, з виконанням ПКВ у 57,3 % випадків.

Перебіг ГКС серед пацієнтів, яким ПКВ виконувалось пізніше 6 годин від початку симптомів, в порівнянні із групою, де ПКВ виконувалось до 6 годин, був більш несприятливим однаково для обох статей. Виражену гендерну різницю з «негативною» перевагою жінок проти чоловіків вдалось виявити лише в групі з віддаленим ПКВ за такими показниками, як ГЛШН II–IV клас за Killip (58,3 % проти 80,0 %), порушення ритму та провідності (36,1 % проти 60,0 %), рецидив ІМ (38,9 % проти 62,5 %) та летальність (11,15 % проти 30,0 %), всі $p < 0,05$. Відтермінування у виконанні ПКВ більше 6 годин у жінок асоціювалось із зростанням частоти ГЛШН у 2,3 рази ($p < 0,001$), порушення ритму та провідності у 1,6 рази ($p < 0,05$), рецидивів ІМ у 3,9 рази ($p < 0,001$) порівняно із жінками, яким ПКВ виконувалось в проміжок $>2 < 6$ годин.

Виконання ТЛТ в проміжок до 4 годин супроводжувалось зростанням ризику кровотеч у 5 разів серед жінок в порівнянні із чоловіками. У 22,6 % чоловіків групи ранньої ТЛТ розвинувся летальний наслідок, в той час, як серед жінок взагалі не мав місце (всі $p < 0,05$). Гендерної різниці не було виявлено в групі з віддаленою ТЛТ ($>4 < 6$ годин). Важливо, що частота рецидивів ІМ ($p < 0,05$) зростала лише серед жінок, яким проводилась ТЛТ після 4 до 6 годин.

Результати ретроспективної частини роботи підтвердили, що жіноча стать є додатковим чинником ризику розвитку несприятливого перебігу ГКС із виникненням саме тромботичних ускладнень, незважаючи на призначене повноцінне лікування, в тому числі антитромботичне.

Зважаючи на останнє, доцільним стало проведення подальших досліджень із аналізом стану тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у пацієнтів жіночої статі на ІХС, зокрема гострих та стабільних її форм, зрушення якого могли стати підставою зазначених «негативних» результатів.

Параметри системи гемостазу у жінок без ІХС із різними ризиками розвитку серцево-судинних подій. Для ідентифікації пацієнтів високого ризику тромбоутворення був проведений аналіз судинно-тромбоцитарного та коагуляційно-плазматичного гемостазу у пацієнтів обох статей, розподілених за шкалою SCORE. При вивченні спонтанної агрегації ТД методом її ступінь у порівнянні зі здоровими особами виявився вищим у кожній наступній групі, починаючи з пацієнтів жіночої статі групи помірного ризику і чоловічої – високого ризику, досягаючи найбільшого значення в групі дуже високого ризику для обох статей ($p < 0,001$). При

цьому, за допомогою методу ФСП достовірна різниця зі здоровими особами була встановлена вже в групі низького ризику серед жіночої статі ($p < 0,01$) і в групі помірного ризику серед чоловіків ($p < 0,001$). Гендерні відмінності у підвищеній агрегаційній здатності тромбоцитів встановлені серед жінок всіх груп ризику, що у порівнянні з чоловіками була більшою на 14,5 % в групі низького ($p < 0,01$), на 13,2 % – в групі помірного ($p < 0,01$), на 13,7 % – групі високого ($p < 0,001$) та на 12,5 % ($p < 0,05$) – групі дуже високого ризиків. Слід зазначити, що за даними проспективного багатоцентрового дослідження HAPARG, спонтанна агрегація тромбоцитів, поряд із загальноприйнятими чинниками атеротромбозу (паління, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, підвищення діастолічного артеріального тиску, гіперглікемії), виділяється як незалежний чинник ризику серцево-судинних подій (Козловский В. И. и соавт., 2013).

Тромбоцити жінок мали більшу реактивність не тільки при спонтанній агрегації, а і при індукованій всіма агоністами агрегації порівняно з чоловіками. Ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої АК, був достовірно вищим у порівнянні зі здоровими в групі помірного ризику лише у жінок, а в групах високого та дуже високого ризиків серед обох статей ($p < 0,01$) за даними ТД методу, в той час, як при визначенні середнього розміру агрегатів (метод ФСП), жінки відрізнялись від здорових осіб вже в групі низького, а чоловіки лише в групі помірного ризиків ($p < 0,01$). Слід зазначити, що ступінь агрегації тромбоцитів пропорційно зростав в кожній наступній групі з достовірною різницею не тільки зі здоровими, але й між порівнюваними групами. За даними методу ФСП ступінь індукованої агрегації з АК був більшим у жінок групи низького ($1,12 \pm 0,02$ % проти $0,95 \pm 0,01$ %), помірного ($1,4 \pm 0,02$ % проти $1,11 \pm 0,03$ %), високого ($1,64 \pm 0,02$ % проти $1,25 \pm 0,03$ %) та дуже високого ($2,08 \pm 0,03$ % проти $1,67 \pm 0,04$ %) (всі $p < 0,01$) ризиків порівняно з чоловіками тієї ж групи.

Зазначені зміни були притаманні і змінам тромбоцитарної активності при застосуванні АДФ, колагену і адреналіну (рис. 1). Визначення активності тромбоцитів виявило пряму залежність між зростанням ступеню агрегації і групою ризику. Так, чим більшою була ймовірність виникнення серцево-судинних «подій» в групі, тим вищою реєструвалась реактивність тромбоцитів, як у порівнянні з групами із меншим ризиком, так і зі здоровими особами. При цьому феномен «статевого ефекту», притаманного тромбоциту, був яскраво відображений у всіх групах, починаючи з групи низького ризику, що вдалося виявити за допомогою більш точного методу ФСП.

Між ступенями агрегації у пацієнтів жіночої статі помірного, високого та дуже високого ризику були виявлені тісні, а у чоловічої статі дуже високого ризику – помірні кореляції. Так, наприклад, у жінок пряма тісна кореляція була встановлена між ступенем агрегації з АК та АДФ ($r = 0,89$), колагеном ($r = 0,79$) і адреналіном ($r = 0,84$). Ступінь агрегації із АДФ теж сильно корелював із колагеном ($r = 0,88$) та адреналіном ($r = 0,86$). У чоловіків ступінь кореляції із АК помірно корелював із АДФ ($r = 0,61$), колагеном ($r = 0,56$) та адреналіном ($r = 0,89$), а ступінь АДФ-агрегації слабо корелював із колагеном ($r = 0,29$) та з адреналіном ($r = 0,31$).

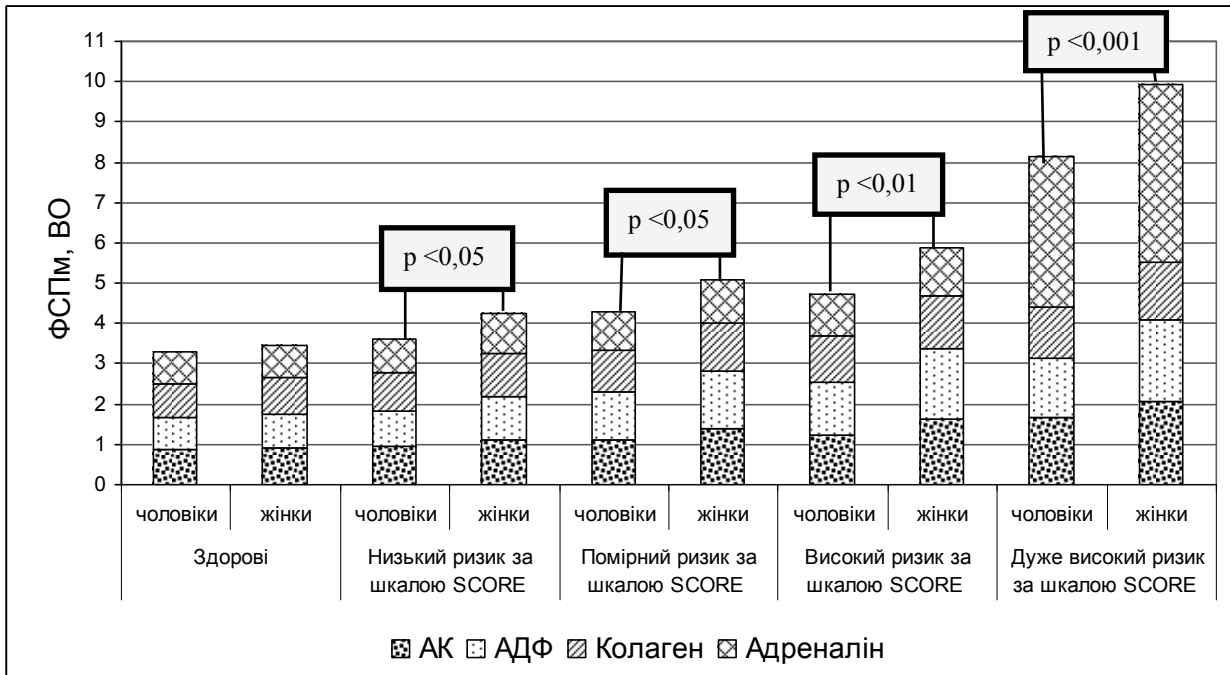


Рис. 1. Ступінь агрегації тромбоцитів, визначений методом ФСП (ВО), з АК, АДФ, колагеном та адреналіном серед пацієнтів обох статей, розподілених за шкалою SCORE

Таким чином, закономірність і взаємозв'язок виявленого нами підвищення ступеню агрегації в групах ризику підтвердились наявністю тісних кореляційних зв'язків між усіма індукторами. Виявлення подібної вірогідної кореляції дає підстави стверджувати, що у пацієнтів жіночої статі із ризиком виникнення фатальних серцево-судинних подій впродовж 10 років від ≥ 1 до ≥ 10 % певною мірою порушена тромбоцитарна агрегація, а саме її індукована гіперреактивність.

У дослідженні було встановлене зростання ризику серцево-судинних подій, яке супроводжувалось прогресивним посиленням тромбоцитарної відповіді на стимуляцію біологічно активними речовинами і спостерігалось у осіб обох статей, що свідчить про важливість тромбоцитарного компонента у визначенні загального ризику хворого. Застосування для вивчення тромбоцитарної активності більш чутливих методів, заснованих на реєстрації ФСП, дозволило адекватніше оцінювати функцію тромбоцитів вже при наявності низького ризику, що розширює можливості своєчасного початку тромбопрофілактики та контролю за антитромбоцитарним лікуванням. Встановлений високий ступінь спонтанної та індукованої АК, АДФ, колагеном та адреналіном агрегації тромбоцитів серед жінок помірнього, високого та дуже високого ризиків в порівнянні із чоловіками та контрольною групою зумовлює необхідність віднесення жіночої статі до додаткового ризику фатальних серцево-судинних подій впродовж 10 років за шкалою SCORE.

Жіноча стать асоціювалась із зростанням тромбогенного потенціалу, що проявлялось підвищенням активності коагуляційної ланки гемостазу на тлі виснаження природних антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, вираженість яких знаходилась у безпосередньому зв'язку із ступенем серцево-судинного ризику. Так, при порівнянні показників системи гемостазу пацієнтів із ризиком серцево-

судинних «подій» серед жінок групи високого ($31,9 \pm 0,8$ с проти $29,1 \pm 0,6$ с, $p < 0,05$) та дуже високого ($30,0 \pm 0,7$ с проти $26,6 \pm 0,3$ с, $p < 0,01$) ризиків відмічався прискорений АЧТЧ у порівнянні із чоловіками. При цьому серед 35,0 % пацієнтів жіночої статі групи дуже високого ризику показник АЧТЧ виходив за нижню межу референтних значень. Виявлене нами вкорочення АЧТЧ у жінок найбільш ймовірно свідчить про активацію внутрішнього шляху згортання крові і відображає наявність тромбофілії (Willeit P. et al., 2013). Вкорочення ТЧ серед жінок із помірним та високим ризиком за шкалою SCORE виявилось на 8,0 % та 11,2 % більшим порівняно із чоловіками зазначених груп ($p < 0,01$). На відміну від жіночої статі, серед чоловічої – достовірних зрушень у результатах ТЧ порівняно із контрольною та попередніми групами ризику виявлено не було.

Незважаючи на відсутність у нашому дослідженні гіперфібриногенемії серед пацієнтів всіх груп, вміст фібриногену був більшим у жінок груп високого та дуже високого ризиків (на 9,1 % та 10,8 %) у порівнянні із чоловіками цих же груп ($p < 0,05$).

Примітно, що серед жінок були виявлені не тільки протромбогенні зміни показників плазмового гемостазу, але й зміни в потенціалі протизгортуючої системи крові. Динаміка змін показників активності протизгортуючої системи крові із протромбогенними зсувами (АТ III та антикоагулянтна система протеїну С) серед жіночої статі відзначалась поступовим прогресуючим зменшенням із зростанням ризику та виявилась на 8,4 % та 10,7 % для АТ III та на 9,0 % для протеїну С меншою в групі жінок високого та дуже високого ризиків в порівнянні із чоловіками ($p < 0,05$).

На переважання активації згортання крові серед жінок, у порівнянні із чоловіками, вказували збільшена кількість РФМК та зростання тривалості XIIa залежного фібринолізу. Концентрація РФМК зростала з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних подій серед обох статей, при цьому у жінок в групі дуже високого ризику виходила за межі референтних значень ($4,3 \pm 0,8 \times 10^{-2}$, г/л). Гендерні відмінності, як і в попередніх випадках, були виявлені в групах високого та дуже високого ризиків із достовірним збільшенням концентрації РФМК серед жінок на 9,2 % та 8,8 %, відповідно. Виражене пригнічення активності Хагеман-залежного фібринолізу було встановлено серед жінок по відношенню до чоловіків із високим та дуже високим ризиком серцево-судинних подій за шкалою SCORE ($9,1 \pm 1,8$ хв проти $11,1 \pm 1,4$ хв ($p < 0,01$) та $9,9 \pm 1,2$ проти $12,2 \pm 1,8$ ($p < 0,05$), відповідно).

Стан тромбоцитарного і плазмового гемостазу у жінок зі стабільною формою ІХС із різною тривалістю постменопаузального періоду. При порівнянні особливостей змін стану тромбоцитарного гемостазу на тлі прийому антитромбоцитарного лікування у жінок із хронічними формами ІХС в різних періодах ПМ, як в стані спокою, так і при додаванні індукторів, у жінок в ранній ПМ достовірно вищою виявилась функціональна активність тромбоцитів порівняно із групою пізньої ПМ. Так, медіана ступеню спонтанної агрегації тромбоцитів становила 1,56 з ІКР 1,04–3,44 і 0,64 з ІКР 0,61–1,30, відповідно ($p < 0,01$). Медіана ступеню індукованої агрегації тромбоцитів була достовірно вищою в групі із

тривалістю до 5 років при застосуванні трьох із чотирьох індукторів та свідчила про наявність зниженої чутливості до прийому АСК (при додаванні АК та АДФ) та клопідогрелю (при додаванні АДФ). Так, ступінь агрегації із АК в групі жінок раннього періоду ПМ склав 2,12 % зі значеннями 25^{го} та 75^{го} перцентилію 1,33–3,28 проти 0,71 % (0,65–1,04) в групі пізнього періоду ПМ ($p < 0,05$). В групі ранньої ПМ медіана із ІКР становила 2,42 % (1,95–3,34) ($p < 0,01$) при використанні в якості індуктору АДФ, в той час як в групі пізньої ПМ цей показник становив 0,8 % (0,74–2,1). Відсоток приросту ступеню агрегації тромбоцитів при додаванні АК у порівнянні із спонтанною агрегацією склав 35,9 % в групі умовно ранньої ПМ, що перевищує допустимий бар'єр при лікуванні АСК (Gum P. A. et al., 2003; Айнетдинова Д. Х., 2008). Отримані нами дані про підвищену тромбоцитарну готовність, незважаючи на тривалий і систематичний прийом антитромбоцитарних препаратів, дозволили виділити жінок у періоді ранньої ПМ в окрему групу ризику ймовірних тромботичних ускладнень.

Прокоагуляційні зсуви параметрів плазмового гемостазу були встановлені у періоді ранньої ПМ. Медіана тривалості АЧТЧ в групі ранньої ПМ сягала 28 с із ІКР 26–36 і була меншою на 39,2 % в порівнянні із групою пізньої ПМ ($p < 0,05$). Значення тривалості ТЧ теж було меншим серед жінок в періоді ПМ до 5 років і становило 26 с із ІКР 21–29, в той час як серед жінок із тривалістю ПМ більше 5 років середнє значення ТЧ становило 38с, ІКР 31–40. Середні значення вмісту АТ III в групі жінок ранньої ПМ становили 76 % із ІКР 71–94, в той час як в порівнюваній групі – 88 % із ІКР 80–95 ($p < 0,05$). Нормалізаційне співвідношення протеїну С у групі із тривалістю ПМ до 5 років становило в середньому 0,52 (0,42–0,9), в той час як в групі із пізньою ПМ 0,9 (0,72–1,1), (всі $p < 0,05$). Тривалість ХПа ЗФ серед жінок групи ранньої ПМ була достовірно більшою в 2,3 рази і становила в середньому 14 хв (6–16), в той час як в групі умовно пізньої ПМ – 6 хв (4–7) ($p < 0,05$), що вказує на пригнічення контактної фази фібринолізу. Групи пацієток, які порівнювались, не мали достовірної різниці за вмістом фібриногену та РФМК ($p > 0,05$).

Вираженість протромботичних та прокоагулянтних змін систем гемостазу у жінок у період ПМ зі стабільною стенокардією напруги напряму пов'язана від вмісту в сироватці крові естрадіолу, прогестерону та їх співвідношення. У жінок в періоді ПМ між вмістом естрадіолу та ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із АК та АДФ і тривалістю ХПа ЗФ кореляційні коефіцієнти засвідчили наявність від'ємної кореляційної залежності високої інтенсивності та позитивної залежності із тривалістю АЧТЧ, ТЧ, концентрацією АТ III та нормалізаційного співвідношення протеїну С. Вміст прогестерону позитивно корелював із високою залежністю із індукованою агрегацією тромбоцитів та негативно – із тривалістю АЧТЧ, ТЧ та протеїну С (всі $p < 0,05$). Знахідкою даної частини роботи є вперше визначення ЕПС, яке із високою негативною залежністю корелювало із індукованою обома індукторами агрегацією тромбоцитів та тривалістю ХПа ЗФ та позитивно – із АЧТЧ та ТЧ (всі $p < 0,05$). Достовірно високий кореляційний зв'язок був визначений між естрадіолом та АЧТЧ ($r = 0,62^*$, $p < 0,05$).

Результати кореляційного аналізу між ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, параметрами тромбоцитарно-плазмового гемостазу та вмістом гормонів та їх співвідношенням у жінок із стабільною ІХС у ПМ

Показники	Всі пацієнти, n=40		
	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЕПС, пг/нг
<i>Тромбоцитарний гемостаз:</i>			
СтСА, %	-0,44	0,27	-0,48
<i>Індукована агрегація тромбоцитів на тлі антиагрегантної терапії:</i>			
СтІАЗАК, %	-0,79*	0,68*	-0,95*
СтІАЗАДФ, %	-0,84*	0,62*	-0,84**
<i>Плазмовий гемостаз:</i>			
АЧТЧ, с	0,62*	-0,67*	0,88*
ТЧ, с	0,66*	-0,77	0,79**
АТ Ш, %	0,81*	-0,39*	0,51*
Протеїн С, НС	0,94**	-0,64**	0,59*
ХІа ЗФ, хв	-0,66**	0,24*	-0,91***

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; СтСА – ступінь спонтанної агрегації; СтІАЗАК – ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АК; СтІАЗАДФ – ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АДФ.

Дослідження функціональної активності тромбоцитів та плазмової ланки системи гемостазу у пацієнтів жіночої статі на ГКСбСТ, стратифікованими за шкалами TIMI та GRACE. Розподіл на групи ризику пацієток на ГКСбСТ виявив зростання ступеню агрегації тромбоцитів із ризиком смертності за шкалами TIMI та GRACE в групах помірного та високого ризику, як при оцінці спонтанної, так і індукованої агрегації тромбоцитів. Так, незважаючи на призначення повноцінної антитромботичної терапії, за допомогою методу ФСП при аналізі спонтанної агрегації була виявлена різниця в групі помірного ризику у 12,1 % та 11,3 % та групі високого ризику – на 22,1 та 23,7 %, відповідно за прогностичними моделями TIMI та GRACE, в порівнянні із групою низького ризику ($p < 0,001$) (табл. 2). Додавання в якості індуктора АК, АДФ, колагену та адреналіну виявив подібну до спонтанної агрегації залежність росту. Важливо відмітити, що при застосуванні методу ФСП і додаванні колагену і адреналіну була встановлена достовірна різниця ступеню агрегації тромбоцитів між шкалами TIMI та GRACE в групах високого ризику на 10,0 % і 11,1 %.

Отримані результати за критеріями оцінки клінічної відповіді на антитромбоцитарні препарати при застосуванні АДФ (Gum P. A. et al., 2003; Айнетдинова Д. Х., 2008), свідчили на користь нечутливості до дії клопідогрелю в групах високого ризику за шкалами TIMI та GRACE серед жінок на ГКСбСТ.

Підраховані кореляційні коефіцієнти засвідчили наявність кореляційних зв'язків високої сили між ступенем GRACE та АК- ($r=0,56$; $p<0,001$) та АДФ- індукованими агрегаціями ($r=0,6GUM1$; $p<0,01$) та середньої сили між адреналін-індукованою агрегацією ($r=0,48$). Між шкалою TIMI і АДФ-індукованою агрегацією був встановлений зв'язок середньої сили ($r=0,32$; $p<0,05$).

Таблиця 2

Порівняльна оцінка ступеню ($M\pm\sigma$) агрегації тромбоцитів (метод ФСП, ВО) у жінок на ГКСбST, стратифікованими за шкалами GRACE та TIMI

Шкали ризику	Низький ризик		Помірний ризик		Високий ризик	
	TIMI (n=20)	GRACE (n=15)	TIMI (n=21)	GRACE (n=24)	TIMI (n=24)	GRACE (n=26)
Показники						
Спонтанна	1,91±0,05	2,02±0,05	2,13±0,05 #	2,25±0,05 #	2,32±0,05 ###■	2,5±0,05 ###■
АК-індукована	2,23±0,05	2,41±0,05	2,48±0,05 #	2,68±0,05 #	2,71±0,05 ###■	2,92±0,05 ###■
АДФ-індукована	2,06±0,05	2,18±0,05	2,29±0,05 #	2,38±0,05 #	2,67±0,05 ###■■■	2,96±0,05 ###■■■
Колаген-індукована	2,33±0,05	2,52±0,05	2,6±0,05 #	2,8±0,05 #	2,9±0,05 ###■	3,2±0,05 ###■■○
Адреналін-індукована	2,75±0,05	2,89±0,05	3,01±0,05 #	3,18±0,05 #	3,33±0,05 ###■	3,7±0,05 ###■○

Примітки: різниця статистично значуща # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ в порівнянні з групою I; ■ – $p<0,05$ в порівнянні з групою II; ○ – $p<0,05$ в порівнянні із жінками, розподіленими за шкалою TIMI.

Проспективне дослідження пацієнтів жіночої статі із ГКСбST виявило значущі зміни в плазмово-коагуляційній ланці гемостазу в групах високого ризику несприятливого перебігу за обома прогностичними моделями. На тлі призначення прямих антикоагулянтів і очікуваної гіпокоагуляції спостерігалось вкорочення тривалості АЧТЧ та ТЧ на 15,0 % і 9,0 % в групах високого ризику порівняно із групою низького та помірною ризиків. Слід зауважити, що гіперкоагуляційний стан системи гемостазу був виявлений на тлі лікування фондапаринуксом натрію та еноксапарином натрію. Фібриноген, перевищуючи верхнє порогове значення, був найбільшим в групах високого ризику (4,1±0,55 г/л за шкалою TIMI і 4,6±0,33 г/л за шкалою GRACE, що ще раз підкреслює його значення у виявленні протромбогенних станів. Виснаження природніх антикоагулянтів (протеїн С і АТ III) було представлене в групах жінок високого ризику несприятливого перебігу ГКС за обома шкалами, з більш достовірним зниженням за GRACE. При цьому активність АТ III знаходилась меншою нижньої референтної межі (79±1,3 % за шкалою TIMI і

72±0,9 % за шкалою GRACE). В той час, як концентрація РФМК залишалась практично незмінною, у жінок на ГКСбST із зростанням ризику за обома прогностичними моделями подовжувалась тривалість XIIа ЗФ. Тенденція до пригнічення фібринолітичної системи була більш вираженою в групі високого ризику за шкалою GRACE в порівнянні із TIMI (8,6±0,55 хв проти 7,7±0,2 хв, відповідно).

Визначення відрізних значень параметрів плазмово-коагуляційного гемостазу, яке б асоціювалось із зростанням частоти ККТ, було здійснено після розрахунку ВШ настання ККТ при покрокових значеннях АЧТЧ, ТЧ, фібриногену, АТ III, протеїну С, РФМК та XIIа ЗФ (рис. 2).

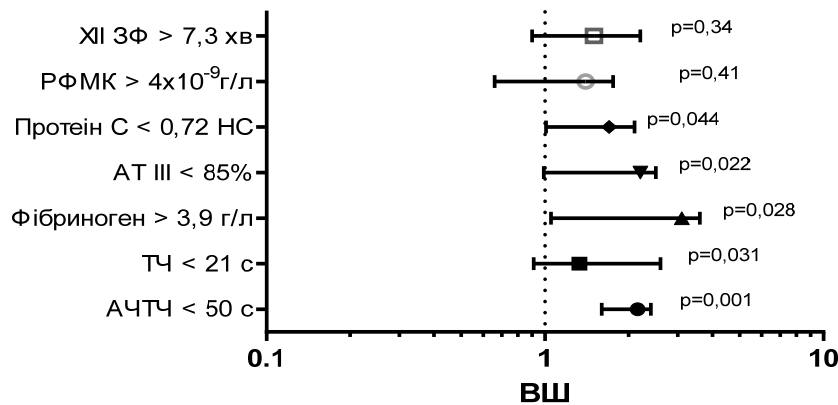


Рис. 2. Коагуляційні чинники ризику несприятливого перебігу ГКСбST (смерть від усіх причин, ІМ) серед жінок.

Багатофакторний регресійний аналіз даного дослідження виявив, що ВШ розвитку смерті від усіх причин, ІМ та стенокардії зростає при наступних порогових значеннях: АЧТЧ <50 с – у 2,2 рази, ТЧ <21 с – у 1,3 рази, АТ III <85 % у 2,2 рази та протеїну С <0,72 НС у 1,7 раз. Незалежним предиктором виявився також фібриноген, концентрація якого >3,9 г/л збільшувала ВШ ККТ у 3,1 рази. Вплив тривалості XIIа ЗФ та концентрації РФМК виявився достовірно не значущим ($p>0,05$).

Порівняльна оцінка параметрів тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок та чоловіків та їх взаємозв'язок із результатами клінічного перебігу ГКСізST. Незважаючи на однакове лікування в кожній групі пацієнтів жіночої та чоловічої статі ТЛТ, антикоагулянтами та антитромбоцитарними препаратами, виражене зростання тромбоцитарної активності із підвищенням ризику летальності за TIMI відмічалось лише серед жіночої статі. Збільшення агрегаційної активності супроводжувалось вираженим зниженням антитромбоцитарної дії АСК у жінок в групі високого ризику, що проявлялось зростанням ступеню агрегації на 34,9 % у порівнянні зі спонтанною агрегацією при додаванні АК, та клопідогрелю із підвищенням функціональної активності на 57,8 % в групі низького ризику, на 73,7 % в групі помірного ризику і на 66,9 % в групі високого ризику. Значне підвищення колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у жінок із високим ризиком за TIMI у порівнянні із попередніми групами свідчило на користь ризького посилення

міжтромбоцитарної взаємодії. Колаген-індукована агрегація, так, як і адреналін-індукована, не виходила за межі референтних значень у всіх трьох групах, проте в групі високого ризику суттєво була вищою, при використанні звичайного методу ТД та більш точного методу ФСП ($p < 0,01$) (рис. 3).

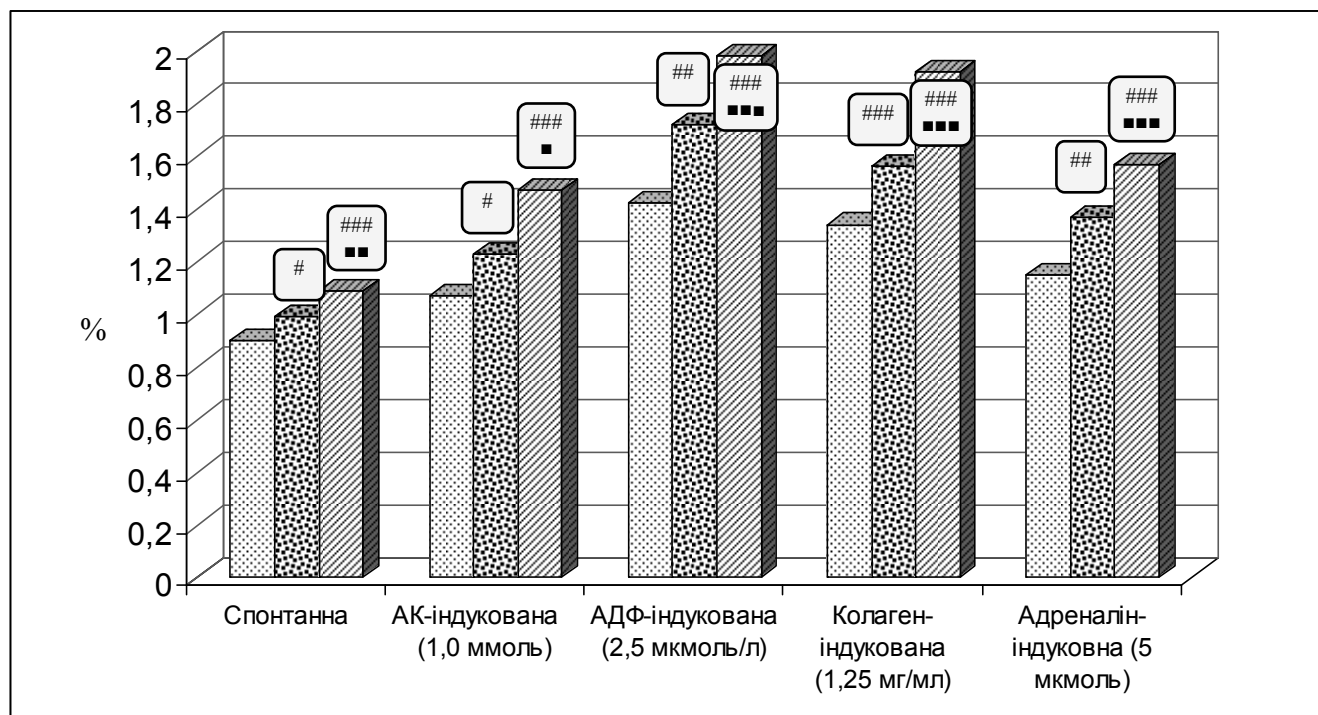


Рис. 3. Середні величини ступеню агрегації тромбоцитів (ВО) у венозній крові на першу добу після госпіталізації пацієток на ГКСiзST трьох груп за даними методу ФСП.

Примітки: різниця статистично значуща # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ в порівнянні з групою I; ■ – $p < 0,05$; ■■ – $p < 0,01$; ■■■ – $p < 0,001$ в порівнянні з групою II.

Методом ФСП у жінок встановлене переважання показника спонтанної тромбоцитарної активності на 12,5 % в порівнянні із чоловіками групи помірної ризику ($p < 0,01$) та на 9,0 % в групі високого ризику ($p < 0,05$). Параметри тромбоцитарного гемостазу при використанні АК та АДФ за даними методу ФСП були вищими серед жінок груп помірної ризику на 17,1 % та 20,2 % та високого ризику – на 22,5 % і 50,0 %, відповідно (всі $p < 0,001$). Подібні гендерні відмінності були виявлені в кожній досліджуваній групі і серед результатів колаген- (на 20,9 % та 23,8 %) і адреналін – (на 16,7 % і 24,6 %, відповідно) індукованої агрегації за даними зміни середнього розміру агрегатів (метод ФСП) (всі $p < 0,001$).

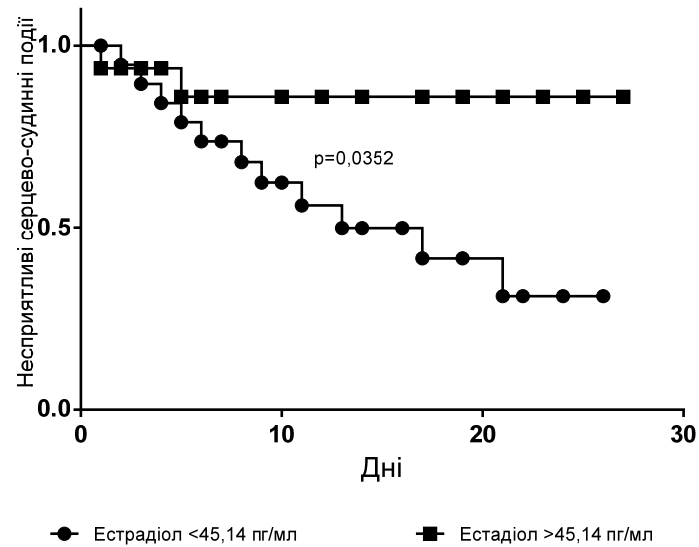
Варто підкреслити, що для пацієнтів обох статей на ГКСiзST, яким була виконана ТЛТ, під час вивчення функціональної активності тромбоцитів були встановлені порогові величини залишкової реактивності тромбоцитів (ЗРТ) до АДФ і до АК, із збільшенням яких зростала частота тромботичних ускладнень та смерті від усіх причин (ККТ). Найбільше ВШ ризику розвитку ККТ із найменшим діапазоном 95 % ДІ було встановлено для відрізного порогового значення ЗРТ до

АК у 1,33 ВО (ВШ 4,6; 95 % ДІ 3,3–15,4, $p < 0,001$) і до АДФ у 1,78 ВО (ВШ 5,4; 95 % ДІ 4,7–13,3, $p < 0,001$). Криві виживання Каплан-Майєра для високої реактивності тромбоцитів до АК ($>1,33$ ВО) і до АДФ ($>1,78$ ВО) відрізнялись за логранговим критерієм $p = 0,042$ і $p = 0,034$, відповідно.

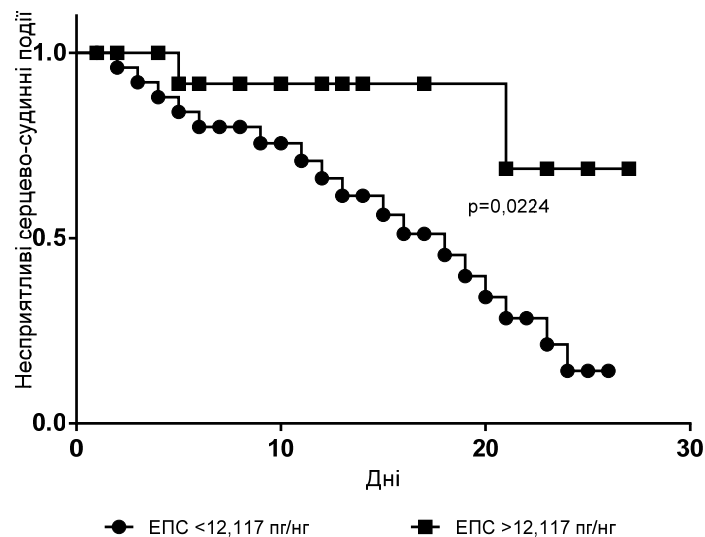
Аналіз параметрів плазмового гемостазу пацієнтів обох статей на тлі медикаментозної гіпокоагуляції (терапія фондапаринуксом натрію) свідчив про виражений тромбофілічний стан плазми крові серед жінок високого ризику за ТІМІ, що проявлялось посиленням внутрішнього механізму згортання (вкорочення АЧТЧ $51,68 \pm 0,1$ с проти $65,1 \pm 0,4$ с та ТЧ $20,1 \pm 0,1$ с проти $23,4 \pm 0,4$ с, відповідно), підвищенням рівня маркеру тромбінемії (РФМК $5,2 \pm 0,2 \times 10^{-2}$ г/л проти $4,4 \pm 0,04 \times 10^{-2}$ г/л), стійкою тенденцією до зниження активності системи природних антикоагулянтів (АТ ІІІ $55,6 \pm 0,3$ % проти $66,5 \pm 0,2$ % та протеїну С $0,51 \pm 0,7$ НС проти $0,61 \pm 0,03$ НС) та виявлене значне пригнічення фібринолізу (за даними тривалості ХІа ЗФ $64 \pm 0,6$ проти $36,8 \pm 0,4$ хв), в порівнянні із чоловіками цієї ж групи (всі $p < 0,001$).

Важливим результатом нашої роботи стала не тільки виявлена відмінність у зростанні протромботичних та прокоагуляційних змін параметрів гемостазу, а і в частоті виникнення саме тромботичних ускладнень серед жіночої статі помірного та високого ризику за шкалою ТІМІ. Протягом госпітального періоду група жінок помірного ризику відрізнялась від чоловіків більшою частотою ГЛШН ІІ класу ($60,0$ % проти $9,1$ %) та ранньої постінфарктної стенокардії ($60,0$ % проти $13,6$ %) (всі $p < 0,005$). В групі високого ризику більше ніж в 4 рази частіше фіксувались рання постінфарктна стенокардія, нефатальний ре-ІМ ($p < 0,01$) та кардіогенний шок ($p < 0,001$), тоді як ГЛШН ІІ класу та набряк легень переважали в $6,5$ та $16,2$ раз у жінок порівняно із чоловіками (всі $p < 0,001$). Відмінності були виявлені і в частоті летальності, яка у жінок групи високого ризику ТІМІ досягала $40,0$ %, в той час як у чоловіків тільки $8,8$ % ($p < 0,01$).

Прогностична цінність вмісту статевих гормонів та взаємозв'язок порушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок періоду ПМ на ІМзСТ. На виживання пацієнтів жіночої статі у періоді ПМ впливав вміст сироваткового естрадіолу, кращим значенням якого із високою чутливістю $88,4$ % та специфічністю $89,2$ % був рівень нижче $45,14$ пг/мл, при якому перебіг ІМзСТ ускладнювався основними несприятливими подіями (ВШ $3,2$; 95 % ДІ $0,84$ – $5,2$, $p < 0,001$ для однофакторного аналізу; ВШ $1,9$; 95 % ДІ $0,96$ – $2,4$, $p < 0,04$ для багатофакторного аналізу). В той час, як рівень прогестерону не мав достовірної значущості під час багатофакторного регресійного аналізу за Коксом, нами була доведена доцільність використання показника ЕПС із значенням нижче $12,117$ пг/нг (чутливість $91,5$ %, специфічність $76,4$ %). Перебіг ІМзСТ був гіршим у пацієнтів із вказаним відрізним значенням (ВШ $5,2$; 95 % ДІ $0,87$ – $6,4$, $p < 0,001$ для однофакторного аналізу; ВШ $1,44$; 95 % ДІ $0,87$ – $1,99$, $p < 0,04$ для багатофакторного аналізу). Достовірно значущі відмінності, виявлені між кривими Каплан-Майєра у жінок із ІМзСТ представлені на рис. 4А та 4Б.



А



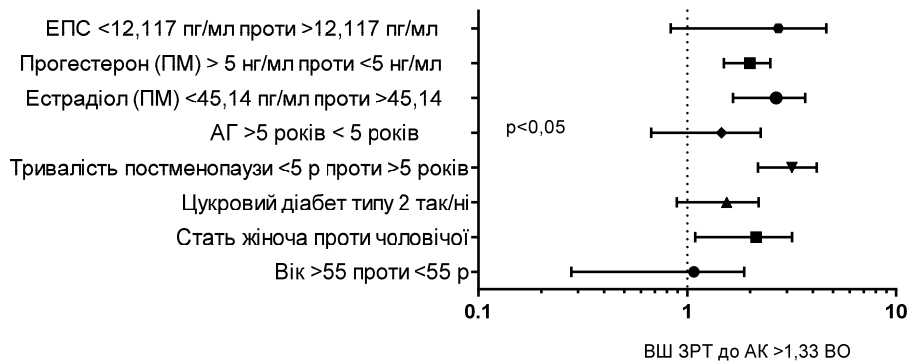
Б

Рис. 4. Криві виживання, що відображають розвиток несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів жіночої статі на ІМзСТ в залежності від значень естрадіолу (А) та ЕПС (Б)

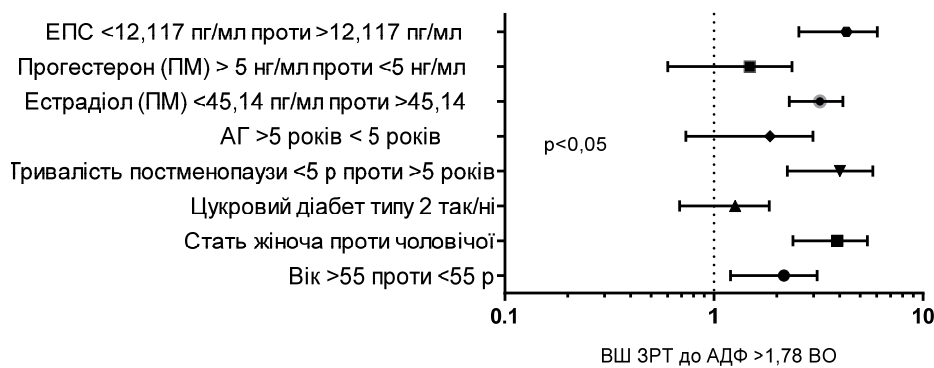
Багатофакторний регресійний аналіз даного дослідження виявив незалежні предиктори збільшення ЗРТ до АК і АДФ вище встановлених порогових значень, які включали в себе, окрім зазначених естрадіолу та ЕПС, рівень прогестерону >5 нг/мл, тривалість артеріальної гіпертензії > 5 років та ПМ <5 років, наявність ЦД типу 2 та жіночу стать (всі $p<0,05$). Відношення шансів зростання ЗРТ до АК > 1,33 ВО і АДФ > 1,78 ВО на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих із ГКСізСТ з кожним незалежним предиктором наведений на рис. 5 А і Б.

Зниження естрадіолу менше 45,14 пг/мл в сироватці крові супроводжувалось вираженими протромбогенними змінами, які проявлялись вкороченням тривалості АЧТЧ (<50 с) та ТЧ (<45с) у 61,3 % та 44,7 % випадків, відповідно, підвищенням концентрації фібриногену (> 4г/л) в 51,7 % випадків, зниженням активності АТ III

(<80,0 %) в 62,4 % та протеїну С (<0,7 нормалізаційне співвідношення) в 42,1 %, зростанням концентрації РФМК (>4 x10⁻² г/л) в 37,5 % та пригніченням ХІа ЗФ (>12 хв) в 41,0 % випадків. У пацієток із вмістом загального прогестерону >5 нг/мл у 56,5 % спостерігалась гіперфібриногенемія і в 68,2 % – зниження концентрації АТІІІ в 68,2 % хворих. Значення ЕПС нижче 12,117 пг/нг асоціювалось із зниженням активності протеїну С в 47,4 % зростанням концентрації РФМК в 49,2 % та пригніченням ХІа ЗФ в 54,3 % пацієнтів.



А



Б

Рис. 5. Відношення шансів зростання ЗРТ до АК > 1,33 ВО (А) і АдФ > 1,78 ВО (Б) на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих на ГКСізST з кожним незалежним предиктором

Примітки: АГ-артеріальна гіпертензія

При використанні регресійного аналізу моделі Кокса жінки у віці до 55 років мали більш сприятливий прогноз щодо змін коагуляційно-плазмовеого гемостазу. Ймовірність тромбофілічних зсувів зростала із віком >55 років (ВШ 0,32; 95 % ДІ 0,11–0,66, $p=0,03$). Тривалість постменопаузального періоду теж мала достовірну значущість за даними багатофакторного аналізу (ВШ 1,66; ДІ95 % 1,15–2,22, $p=0,048$). Вплив на кумулятивні тромбофілічні зміни плазмовеого гемостазу одночасно мали рівні естрадіолу, прогестерону та ЕПС.

Порівняльний аналіз впливу швидкості клубочкової фільтрації та мікроальбумінурії на функціональну активність тромбоцитів та параметри плазмовеого гемостазу та перебіг ІМзST у пацієнтів обох статей встановив

наступне. В результаті аналізу проспективних даних був встановлений факт зростання частоти розвитку ККТ із величиною ШКФ, як у чоловіків, так і у жінок. Проте, при зниженні рівня ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² встановлена гендерна відмінність у частоті ККТ з негативною перевагою жіночої статі у 1,7 рази при ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м², у 1,6 раз – при ШКФ 31–44 мл/хв/1,73 м² та у 1,4 рази – при ШКФ ≤ 30 мл/хв/1,73 м². При визначенні порогових меж ШКФ із найбільшим ВШ розвитку ККТ та найменшим діапазоном 95 % ДІ для кожної статі отримані дані суттєво відрізнялись і становили < 32 мл/хв/1,73 м² серед чоловіків та < 51 мл/хв/1,73 м² серед жінок. Криві Каплан-Майєра також виявили виживання серед жінок із ШКФ < 51 мл/хв/1,73 м² меншим в порівнянні із тими, чий показник був > 51 мл/хв/1,73 м².

Результати багатофакторного регресійного аналізу дозволили виявити незалежні предиктори зниження ШКФ від початково помірно зниженого та нормального його рівня (відповідно, ≥ 60 мл/хв/1,73 м² та ≥ 90 мл/хв/1,73 м²) нижче 32 мл/хв/1,73 м² серед чоловіків і 51 мл/хв/1,73 м² серед жінок. Для чоловіків ними виявились вік > 60 р (ВШ 2,40; 95 % ДІ 1,55–6,80), наявність артеріальної гіпертензії (ВШ 2,55; 95 % ДІ 1,76–2,90), відсутність реперфузійної терапії (ВШ 4,95; 3,15–6,80) та ЦД типу 2 (ВШ 2,15; 1,67–2,99), всі $p < 0,05$. Для жінок важливими прогностичними чинниками, окрім тих, що були значущими для чоловіків – вік > 60 р (ВШ 1,12; 95 % ДІ 1,01–1,60), наявність АГ (ВШ 2,10; 95 % ДІ 1,11–4,70), відсутність реперфузійної терапії (ВШ 4,0; 2,02–5,20) та ЦД типу 2 (ВШ 2,90; 2,44–3,55), виявлені час проведення > 4 годин від початку основних симптомів ІМ реперфузійної терапії (ВШ 3,60; 95 % ДІ 1,45–4,60) та виконання ПКВ (ВШ 1,60; 95 % ДІ 1,22–4,30). Проведення ТЛТ жінкам на ІМ сприятливо впливало на показник ШКФ (ВШ 0,66; 95 % ДІ 0,48–0,99) (всі $p < 0,05$).

В ході проспективного аналізу перебігу ГКСізСТ у пацієнтів жіночої статі із збереженою ШКФ та патологічним АКС встановлений взаємозв'язок підвищеної спонтанної та індукованої функціональної активності тромбоцитів та гіперкоагуляційного зсуву із ускладненнями госпітального періоду. Особливу увагу заслуговує той факт, що за наявності збільшеного АКС ускладнення госпітального періоду ГКС частіше мали місце серед жінок, ніж серед чоловіків. Наявність патологічного АКС у жінок негативно впливала на перебіг ГКСізСТ, що проявлялось більшою частотою рецидивів ІМ (у 7,7 раз, $p < 0,01$) та ГЛШН \geq II кл за Killip-Kimbal (у 3 рази, $p < 0,05$) порівняно із чоловіками. ККТ (всі тромботичні ускладнення та смерть від усіх причин) також достовірно рідше відмічалась у чоловіків групи із патологічним АКС у порівнянні із жінками (18,2 % проти 50,0 %, відповідно; $p < 0,05$). Слід зауважити, що міжгрупові відмінності були виявлені лише серед жінок. Так, серед жіночої статі групи із АКС від 3 до 30 мг/ммоль у порівнянні із групою із АКС < 3 мг/ммоль частіше фіксувалась ККТ (50,0 % проти 20,0 %) ($p < 0,05$).

Збільшена частота виникнення тромботичних ускладнень серед жінок за наявності супроводжувалась підвищеною агрегаційною здатністю тромбоцитів. За даними методу ФСП була виявлена різниця між чоловіками та жінками в групі із

патологічним АКС, де ступінь агрегації із АК був більшим на 13,5 % ($p < 0,01$), а швидкість – на 15,7 % ($p < 0,001$) серед жіночої статі в порівнянні із чоловічою. Статистично значущих різниць між групами серед чоловіків виявлено не було, однак серед жінок із МАУ параметри АК-індукованої агрегації при застосуванні методу ФСП зростали майже на 12,0 % у порівнянні із групою без МАУ ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно). Використання АДФ дозволило виявити міжгрупові відмінності між жінками при застосуванні обох методів аналізу агрегацій. Так, в групі із патологічним АКС за методом ТД ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів зростали на 10,0 % ($p < 0,05$), а за ФСПм – на 33,0 % та 41,2 %, відповідно, порівняно із групою із нормальним АКС ($p < 0,001$). Ступінь агрегації тромбоцитів виявився більшим на 27,7 %, а швидкість – на 37,1 % серед жінок порівняно із чоловіками групи із МАУ ($p < 0,001$).

Використання в якості індуктора колагену в дозі 1,25 мг/мл призвело до зростання швидкості агрегації на 28,6 % за даними методу ТД і на 41,7 % за даними ФСП серед жінок групи із МАУ в порівнянні із групою без такої ($p < 0,001$). Показники агрегації тромбоцитів при додаванні колагену серед чоловіків суттєво не відрізнялись між групами. Тим не менш, вдалось виявити гендерні відмінності в групі із патологічним АКС, де параметри агрегації методом ТД зросли серед жіночої статі більше ніж на 30,0 %, а ФСП – на 55,9 % у порівнянні із чоловічою статтю ($p < 0,001$). За показниками адреналін-індукованої агрегації виявлені відмінності між групами лише серед жінок. Так, ступінь та швидкість агрегації за даними ТД методу в групі із МАУ були більшими на 34,7 % і 38,7 %, відповідно, у порівнянні із групою без МАУ, а за даними методу ФСП на 36,4 і 44,3 %, відповідно (всі $p < 0,001$). Жінки групи із патологічним АКС за даними методів ТД та ФСП мали більшу агрегаційну здатність тромбоцитів на 37,7 % і 40,0 % відповідно ($p < 0,01$).

Зміни параметрів плазмового гемостазу серед жінок із АКС від 3 до 30 мг/ммоль у порівнянні із жінками із АКС < 3 мг/ммоль проявлялись зростанням рівня фібриногену (на 10,6 %) при наростанні тромбінемії (на 14,8 %) і інертності процесів фібринолізу (на 29,0 %). Активація згортуючої системи плазмового гемостазу на тлі ГКС і призначеної фібринолітичної терапії супроводжувалась активним споживанням природних антикоагулянтів (АТ III на 12,8 %, та протеїну С на 12,1 %) і, як наслідок, виснаженням протизгортуючої системи. Відносна недостатність фібринолізу (на 28,9 %) виникала на тлі гіперфібриногенемії та активації згортання крові. МАУ сприяла і зростанню РФМК (на 8,5 %), і росту фібриногену (на 11,4 %) серед чоловіків, проте ці зміни не супроводжувались активацією інших систем гемостазу.

Про взаємозалежність змін в системі гемостазу серед жінок із МАУ свідчать тісні кореляційні зв'язки: між тривалістю ТЧ та РФМК та АТ III та протеїном С виявлена негативна залежність ($r = -0,31$ і $r = -0,22$, відповідно, $p < 0,05$), між показником РФМК з фібриногеном, та між показниками АТ III та протеїну С була виявлена позитивна залежність ($r = 0,64$ і $r = 0,78$, відповідно, $p < 0,05$).

Прогнозування розвитку несприятливого перебігу та серцево-судинної смертності впродовж госпітального періоду гострого ІМ серед пацієнтів жіночої

статі. Встановлені чинники ризику розвитку несприятливого перебігу ІМ з досягненням ККТ (поява основних несприятливих серцево-судинних подій, серед яких ГЛШН III–IV клас за Т. Killip та рецидив ІМ) та серцево-судинної смертності (рис. 6) у пацієнтів жіночої статі.

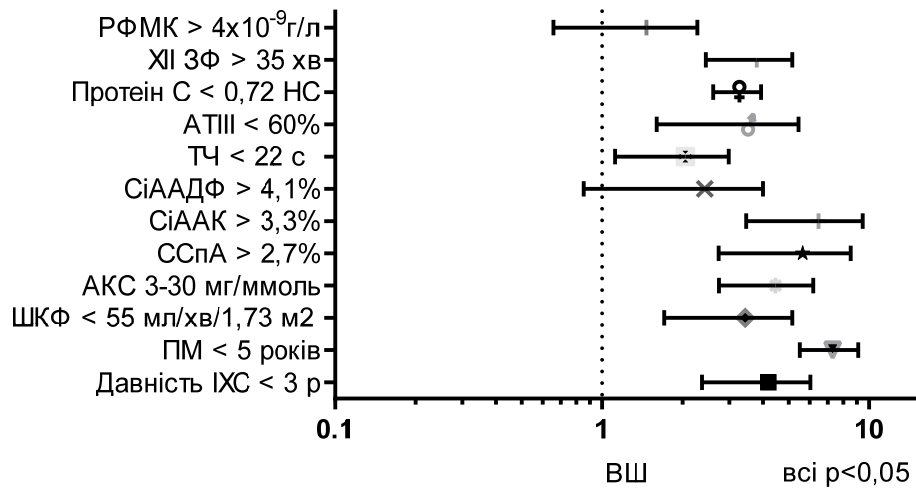


Рис. 6. Предиктори розвитку серцево-судинної смертності серед жінок на ІМ впродовж госпітального періоду за показником ВШ.

Примітки: СіААДФ – ступінь індукованої агрегації із АДФ; СіААК – ступінь індукованої агрегації із АК; СспА – ступінь спонтанної агрегації.

При аналізі параметрів коагуляційного гемостазу значущими щодо впливу на розвиток смертності (рис.6) виявились наступні: збільшення тривалості XIIа ЗФ > 35 хв (ВШ 3,7; 95 % ДІ 2,5–5,2, $p=0,03$), зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С < 0,72 (ВШ 3,11; 95 % ДІ 2,70–4,0, $p=0,046$), концентрації АТIII < 60 % (ВШ 4,0; 95 % ДІ 1,41–5,15, $p=0,036$) та тривалості ТЧ < 22с (ВШ 1,99; 95 % ДІ 1,15–5,10, $p=0,03$). Ймовірність розвитку серцево-судинної смертності зростала в 7,1 раз при ступені індукованої агрегації тромбоцитів з АК > 3,3 % (95 % ДІ 3,2–9,1, $p=0,037$) і в 2,2 рази із АДФ > 4,1 % (95 % ДІ 0,98–4,10, $p=0,016$). Ступінь спонтанної агрегації > 2,7 % теж виявилась незалежним предиктором розвитку серцево-судинної смертності (ВШ 6,5; 95 % ДІ 2,4–8,00, $p=0,021$). На перебіг ІМ впливала наявність зниженої ШКФ < 55 мл/хв/1,73 м² (ВШ 3,1 95 % ДІ 1,9–5,3, $p=0,028$) і МАУ із виявленим АКС в сечі (ВШ 3,9; 95 % ДІ 3,1–6,40, $p=0,015$). Із анамнестичних даних значущими виявились тривалість періоду менопаузи < 5 років (ВШ 7,1; 95 % ДІ 5,6–9,2, $p=0,046$) та давність встановлення ІХС < 5 років (ВШ 4,6; 95 % ДІ 2,2–5,8, $p=0,02$). Виявлені критичні рівні параметрів згортуючої, протизгортуючої та фібринолітичної систем крові, при змінах яких зростають ризики розвитку несприятливого перебігу ІМ у жінок. Слід зазначити, що збільшення концентрації РФМК більше 4x10 г/л, фібриногену > 5 г/л, тривалості XIIа ЗФ > 35 хв, зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С < 0,72 та тривалості АЧТЧ < 50 с і ТЧ < 22с виявились впливовим щодо розвитку ускладнень ІМ.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми кардіології, а саме ішемічної хвороби серця у жінок на етапах ризиків її розвитку, становлення і дестабілізації, гендерних особливостей перебігу з поглибленим вивченням патогенетичних механізмів тромбоутворення при участі плазмово-тромбоцитарного гемостазу, ретроспективним і проспективним аналізом клініко-інструментальних даних, створенням прогностичних моделей імовірних ускладнень і оптимізацією на їх основі антитромботичної терапії

1. В постменопаузальний період поширеність ішемічної хвороби серця у жінок стрімко зростає з притаманною їй атипівністю клінічних ознак при дестабілізації, пізньою госпіталізацією, здебільшого неінформативністю стрес-тестів, неоднозначною відповіддю на обрану лікувальну стратегію. При переважно односудинному ураженні коронарних артерій із залученням передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (24,6 % проти 16,2 %, відповідно) інфаркт міокарда у жінок відрізняється збільшенням частоти пароксизмів фібриляції передсердь та екстрасистолічної аритмії Lown III–IV (на 11,4 % та на 10,0 %), кардіогенного шоку на 6,8 %, ранньої постінфарктної стенокардії і набряку легень (на 5 %) у порівнянні із чоловіками.

2. Зростання серцево-судинного ризику, поглиблюючи гендерні відмінності показників гемостазу в групах високого та дуже високого ризику, є свідченням більшої вразливості жінок щодо виникнення тромбофілії. У жінок помірного, високого та дуже високого ризику (шкала SCORE) у порівнянні із чоловіками зростає спонтанна та індукована агрегація тромбоцитів, які є маркерами активації тромбоутворення. Жіноча стать розглядається окремим додатковим чинником ризику фатальних серцево-судинних подій.

3. У жінок із ГКС без елевації сегмента ST вища реактивність тромбоцитів як при спонтанній, так і при індукованій агрегації тромбоцитів, в порівнянні із чоловіками, і встановлений взаємозв'язок між зростанням протромботичних змін із ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій, як за шкалою TIMI, так і за GRACE, свідчить про закономірність та взаємозв'язок підвищеної функціональної активності тромбоцитів із кардіо-васкулярними ризиками.

4. У жінок із ІМ при відтермінуванні механічної реваскуляризації (проведення ПКВ із стентуванням понад 6 годин від появи симптомів) достовірно зростає: частота ГЛШН – у 2,3 рази, порушень ритму та провідності – у 1,6 раз, рецидивів ІМ – у 3,9 раз. Затримка у виконанні інтервенційного втручання асоціюється із зростанням летальності у жінок порівняно із чоловіками в 2,7 рази. Проведення тромболізу до 4 годин від початку симптомів серед жінок пов'язане із зростанням ризику кровотеч у 5 раз порівняно із чоловіками та рецидиву ІМ в 5,6 раз порівняно із жінками у часовому проміжку понад 4 години.

5. Для жінок із ГКС із елевацією сегмента ST груп помірного та високого ризику летальності за шкалою TIMI характерний гіперкоагуляційний дисбаланс, істотне зростання маркерів тромбінемії та виснаження природних антикоагулянтів у порівнянні із чоловіками, що свідчить про більшу гіперкоагулабільність крові у жінок. У хворих на ІМ із елевацією сегмента ST частота тромботичних ускладнень

та смерті від усіх причин зростає в 4,6 і 5,4 рази при збільшенні резидуальної реактивності тромбоцитів. Незалежними предикторами високої реактивності тромбоцитів до АК і АДФ є жіноча стать, сироваткові рівні естрадіолу $<45,14$ пг/мл, естрадіол-прогестеронове співвідношення $<12,117$ пг/нг, прогестерону >5 нг/мл у постменопаузі, тривалість АГ > 5 років та постменопаузи <5 років, наявність ЦД типу 2.

6. Найбільш впливовим і несприятливим на перебіг ІМ серед жінок в порівнянні із чоловіками є швидкість клубочкової фільтрації ≤ 59 мл/хв/1,73м². Вживання пацієнтів жіночої та чоловічої статі впродовж госпітального періоду ІМ зменшується при значеннях швидкості клубочкової фільтрації <51 мл/хв/1,73м² та <32 мл/хв/1,73м², відповідно. Мікроальбумінурія із альбумін-креатиніновим співвідношенням від 3 до 30 мг/моль при збереженій функції нирок є чинником ризику розвитку комбінованої кінцевої точки і серцево-судинної смертності (ВШ 3,9; 95 % ДІ 3,1–6,40, $p=0,015$) серед жінок із ІМ. Швидкість клубочкової фільтрації <55 мл/хв/1,73м² є впливовою щодо розвитку серцево-судинної смертності.

7. Незалежними предикторами зниження ШКФ менше 32 мл/хв/1,73м² серед чоловіків та менше 51 мл/хв/1,73м² для жінок є вік старше 60 років, наявність АГ, ЦД типу 2 та відсутність виконання реперфузійної терапії. Несприятливо впливають на функцію нирок серед жінок також ПКВ та затримка у проведенні тромболізу понад 4 годин від появи симптомів. Наявність патологічних значень альбумін-креатинінового співвідношення при збереженій функції нирок серед пацієнтів жіночої статі асоційована із більшою частотою госпітальних ускладнень ГКС із елевацією сегмента ST, зокрема рецидивів ІМ, пароксизмів фібриляції передсердь, ГЛШН \geq II класу.

8. Поява мікроальбумінурії при ГКС із елевацією сегмента ST супроводжується збільшенням агрегаційного потенціалу тромбоцитів у жінок у порівнянні із чоловіками із мікроальбумінурією та жінками без мікроальбумінурії і характеризується достовірно вираженою активацією спонтанної та індукованої (АК, АДФ, колаген, адреналін) агрегації тромбоцитів, вираженими змінами в плазмовій ланці системи гемостазу із вкороченням тривалості АЧТЧ, ТЧ, збільшенням вмісту фібриногену, пригніченням антикоагулянтної активності та депресією фібринолізу. Мікроальбумінурія виступає додатковим чинником ризику протромбогенних змін тромбоцитарно-плазмового гемостазу.

9. Ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій зростає в 1,9 рази при зниженні рівня естрадіолу $< 45,14$ пг/мл (чутливість 88,4 %, специфічність 89,2 %) та в 1,4 рази при естрадіол-прогестероновому співвідношенні $<12,117$ пг/нг (чутливість 91,5 %, специфічність 76,4 %). В періоді ПМ виявлена взаємна залежність рівня естрадіолу та прогестерону (естрадіол-прогестеронове співвідношення) із високою негативною кореляцією із АК- та АДФ-індукованою агрегацією тромбоцитів, часом ХІа ЗФ та позитивною – із АЧТЧ та ТЧ, що є відображенням тромбоцитарної готовності крові на різних етапах життя жінок.

10. Постменопаузальний період тривалістю менше 5 років у жінок із стабільною ІХС супроводжується протромботичними та прокоагулянтними зрушеннями тромбоцитарно-плазмового гемостазу, навіть за умов антитромбоцитарного

лікування та асоціюється із зростанням ризику несприятливого перебігу ймовірного ІМ в 7,1 рази (ВШ 7,1; 95 % ДІ 5,6–9,2; $p=0,046$).

11. Гемокоагуляційними чинниками ризику, які збільшують ймовірність розвитку ускладнень та смертності під час ІМ серед жінок, слід вважати: концентрацію РФМК $>4 \times 10$ г/л, фібриногену >5 г/л, час XIIa ЗФ >35 хв (ВШ 2,5; 95 % ДІ 1,9–4,0, $p=0,008$), нормалізаційне співвідношення протеїну С $<0,72$ (ВШ 3,70; 95 % ДІ 1,30–14,0, $p=0,046$) та тривалість АЧТЧ <50 с (ВШ 3,0; 95 % ДІ 1,15–3,80, $p=0,036$) і ТЧ <22 с (ВШ 4,4; 95 % ДІ 2,22–5,10, $p=0,026$), а також ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АК $>3,3$ % (ВШ 5,1; 95 % ДІ 3,2–8,1, $p=0,01$) та АДФ $>4,1$ % (ВШ 2,2; 95 % ДІ 0,67–7,8, $p=0,03$).

12. Період постменопаузи тривалістю до 5 років слід розглядати, як незалежний предиктор розвитку серцево-судинних подій. Встановлені підвищена тромбоцитарна готовність та тромбофілічні зміни параметрів плазмового гемостазу у жінок, тривалістю постменопаузи менше 5 років, у порівнянні із жінками, які знаходяться в періоді постменопаузи більше 5 років.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнткам помірного, високого та дуже високого ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій за шкалою SCORE через високу тромбогенність крові рекомендовано оцінювати ступінь спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, як маркерів активації початкових ланок гемокоагуляції, при цьому, враховуючи спектр антитромбоцитарних препаратів, які найбільш часто застосовуються для цієї категорії пацієнтів, найбільш інформативними індукторами агрегації доцільно вважати АК та АДФ.

2. Коагуляційні тести при яких: концентрація РФМК більше 4×10 г/л, фібриногену >5 г/л, час XIIa ЗФ >35 хв, нормалізаційне співвідношення протеїну С $<0,72$ та тривалість АЧТЧ <50 с і ТЧ <22 с можуть виступати несприятливими маркерами прогнозу у жінок із ГКС із елевацією сегмента ST в періоді постменопаузи тривалістю до 5 років.

3. Для прогнозування подій комбінованої кінцевої точки (рецидив ІМ та рання постінфарктна стенокардія) у жінок із ІМ із елевацією сегмента ST доцільно використовувати показники швидкості клубочкової фільтрації та альбумін-креатинінове співвідношення, при цьому зниження швидкості клубочкової фільтрації <51 мл/хв/1,73м² та значення альбумін-креатинінового співвідношення від 3 до 30 мг/ммоль можуть вважатись факторами ризику її розвитку.

4. Для жінок із ІМ із елевацією сегмента ST в періоді постменопаузи при зростанні прогестерону >5 нг/мл та зниженні естрадіолу $<45,14$ пг/мл та естрадіол-прогестероновому співвідношенні $<12,17$ пг/мл слід оцінювати резидуальну активність тромбоцитів до АК та АДФ, підвищення якої є маркером прогностично-несприятливих серцево-судинних подій (ре-ІМ, кардіальної летальності).

5. У жінок із ГКС із елевацією сегмента ST, що належать до групи високого ризику серцево-судинних подій за прогностичною шкалою ТІМІ, у разі проведення ефективного тромболізису та виявлення високої реактивності тромбоцитів із значеннями залишкової реактивності тромбоцитів до АК $>1,33$ відносних одиниць і

до АДФ >1,78 відносних одиниць на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії, рекомендовано розглянути питання щодо посилення антитромботичного лікування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Нетяженко Н. В. Агрегаційна активність тромбоцитів у жінок із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / Н. В. Нетяженко // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 2. – С. 86–89.
2. Нетяженко Н. В. Вплив мікроальбумінурії на функціональну активність тромбоцитів і перебіг гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у жінок та чоловіків / Н. В. Нетяженко // Сімейна медицина. – 2015. – № 5. – С. 119–121.
3. Нетяженко Н. В. Вплив статі на найближчі прогнози та ефективність тромболітичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST / Н. В. Нетяженко // Журн. клін. та експерим. мед. досліджень. – 2015. – Т. 3, № 2. – С. 326–332.
4. Нетяженко Н. В. Дослідження плазмової системи гемостазу в жінок із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST / Н. В. Нетяженко // Кардіологія: от науки к практике. – 2015. – № 3. – С. 5–12.
5. Нетяженко Н. В. Залишкова реактивність тромбоцитів до аденозиндифосфату та архідонової кислоти та її прогностичне значення у хворих із інфарктом міокарда із елевацією сегмента ST / Н. В. Нетяженко // Science Rise. – 2015. – № 6/4 (11). – С. 81–85.
6. Нетяженко Н. В. Зміни параметрів гемостазу у пацієнтів жіночої статі з інфарктом міокарда із елевацією сегмента ST в постменопаузі із урахуванням рівнів статевих гормонів / Н. В. Нетяженко // Science Rise. – 2015. – № 12/3 (17). – С. 88–91.
7. Нетяженко Н. В. Зміни параметрів тромбоцитарної активності та їхній вплив на перебіг гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у жінок та чоловіків / Н. В. Нетяженко // Медицина транспорту України. – 2015. – № 2. – С. 18–26.
8. Нетяженко Н. В. Оцінка параметрів плазмового гемостазу у жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / Н. В. Нетяженко // Укр. терапевт. журн. – 2015. – № 2. – С. 24–30.
9. Нетяженко Н. В. Параметри плазмового гемостазу у пацієнтів із гострим коронарним синдромом та елевацією сегмента ST і мікроальбумінурією / Н. В. Нетяженко // Сімейна медицина. – 2015. – № 4. – С. 98–101.
10. Нетяженко Н. В. Порівняльний аналіз впливу швидкості клубочкової фільтрації на перебіг інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у жінок та чоловіків / Н. В. Нетяженко // Кардіохірургія та інтервенц. кардіологія. – 2015. – № 3. – С. 16–21.
11. Нетяженко Н. В. Предиктори розвитку несприятливого перебігу та серцево-судинної смертності впродовж госпітального періоду гострого інфаркту міокарда серед пацієнтів жіночої статі / Н. В. Нетяженко // Журн. клін. та експерим. мед. досліджень. – 2015. – Т. 3, № 3. – С. 468–474.

12. Нетяженко Н. В. Прогностична цінність знижених рівнів естрадіолу, прогестерону та їхнє співвідношення у жінок із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST в постменопаузальний період / Н. В. Нетяженко // Здоров'є жінчини. – 2015. – № 5. – С. 32–36.

13. Нетяженко Н. В. Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів жіночої статі із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, стратифікованими за шкалами TIMI та GRACE / Н. В. Нетяженко // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 4. – С. 67–72.

14. Нетяженко Н. В. Взаємозв'язок змін параметрів судинно-тромбоцитарного і рівнів статевих гормонів у жінок зі стабільними формами ішемічної хвороби серця в періоді постменопаузи / Н. В. Нетяженко // Science Rise. – 2016. – № 1/3 (18). – С. 57–62.

15. Нетяженко Н. В. Оцінка ефективності антитромбоцитарних препаратів у неврологічній та кардіологічній практиці: стан проблеми, гендерні відмінності, можливості оптимізації / Н. В. Нетяженко // Укр. неврол. журн. – 2015. – № 2. – С. 14–18.

16. Нетяженко Н. В. Відмінності ішемічної хвороби серця у жінок та чоловіків / Н. В. Нетяженко // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2014. – № 4. – С. 95–100.

17. Нетяженко Н. В. Взаємозв'язок статі з безпосередніми результатами перкутанного коронарного втручання у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST / Н. В. Нетяженко, Ю. В. Антонюк, Ю. О. Олейнікова, О. М. Герула // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 2. – С. 44–48. *(Автор особисто проводив ретроспективний аналіз історій хвороби, розробив протокол дослідження, самостійно проводив статистичну обробку даних, брав участь у підготовці статті до публікації).*

18. Гендерні особливості перебігу та найближчих наслідків гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST на електрокардіограмі за даними ретроспективного дослідження / Н. В. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, О. М. Пленова, Ю. В. Антонюк, Ю. О. Олейнікова, О. М. Герула // Сучас. аспекти військ. медицини : зб. наук. пр. – К., 2014. – Вип. 21. – С. 243–257. *(Особисто автором здійснено обстеження пацієнтів, статистична обробка і аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

19. Зміни активності згортувальної та протизгортувальної систем крові в жінок з різним ступенем ризику серцево-судинних подій / Н. В. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, О. М. Пленова, А. І. Пастушина, А. В. Ляхоцька // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 3. – С. 48–54. *(Дисертант приймав участь в обстеженні пацієнтів, написанні та підготовці статті до друку)*

20. Зміни коагуляційного гемостазу у чоловіків та жінок на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST / Н. В. Нетяженко, А. І. Пастушина, А. В. Ляхоцька, О. М. Герула // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 1. – С. 58–61. *(Автор особисто проводив аналіз історій хвороби, розробив протокол дослідження, самостійно проводив статистичну обробку даних і підготовку статті до публікації).*

21. Порівняльне оцінювання тромбоцитарного гемостазу у жінок з різним ризиком розвитку серцево-судинних подій / Н. В. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, О. М. Пленова, А. І. Пастушина, А. В. Ляхоцька, М. С. Валігура // Сімейна медицина. – 2015. – № 1. – С. 86–92. *(Автор особисто проводив аналіз історій хвороби, розробив протокол дослідження, самостійно проводив статистичну обробку даних і підготовку статті до публікації).*

22. Стан тромбоцитарного і плазмового гемостазу у жінок зі стабільною ішемічною хворобою серця в ранній та пізній постменопаузальний період / Н. В. Нетяженко, К. М. Яременко, Д. О. Решотько, Т. О. Соломаха // Здоров'є жінчини. – 2015. – № 8. – С. 153–156. *(Автор особисто проводив аналіз історій хвороби, розробив протокол дослідження, самостійно проводив статистичну обробку даних і підготовку статті до публікації).*

23. Пат. 98432 Україна, МПК⁵ А 61 В 10/00. Спосіб прогнозування розвитку ускладнень при гострих формах ішемічної хвороби серця у жінок з артеріальною гіпертензією / Н. В. Нетяженко (UA), Т. Й. Мальчевська (UA), О. М. Пленова (UA), Г. І. Пастушина (UA), А. В. Ляхоцька (UA), О. М. Герула (UA), Т. О. Соломаха (UA), М. С. Валігура (UA) ; заявник Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця (UA). – № u201412506 ; заявл. 21.11.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8. *(Дисертант особисто проводив аналіз літератури, приймав участь в написанні та підготовці роботи до друку та отриманні патенту).*

24. Condition of plasma hemostasis in hypertensive patients with concomitant ischemic heart disease and microalbuminuria / V. Z. Netiazhenko, A. I. Pastushyna, N. V. Netiazhenko, A. V. Liakhotska // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, Abstr. Suppl. – P. 160. *(Автор проводив відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, приймав участь в підготовці тез до друку).*

25. Correlation between dysfunction of different hemostatic links and microalbuminuria in patients with arterial hypertension / V. Z. Netiazhenko, N. V. Netiazhenko, O. M. Plenova, A. I. Pastushyna, M. S. Valigura // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, Abstr. Suppl. – P. 1080–1081. *(Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, написанні та підготовці тез до друку).*

26. Netyazhenko N. Characteristics of changes in parameters of platelet hemostasis in women with microvascular dysfunction / N. Netyazhenko, V. Netiazhenko, O. Herula // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61, N 10. – P. A20. *(Автор проводив відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, приймав участь в підготовці тез до друку).*

27. Hemostatic dysfunctions in patients with arterial hypertension and microalbuminuria / S. R. Savedchuk, A. I. Kirpach, O. M. Plenova, N. V. Netiazhenko // IMSCNS : abstract book of 8th International Medical Students Congress in Novi Sad, 18–21 July 2013. – Novi Sad, 2013. – P. 129. *(Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, написанні та підготовці тез до друку).*

28. Антонюк Ю. В. Оцінка впливу порушення фільтраційної функції нирок на перебіг гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у жінок / Ю. В. Антонюк, Ю. О. Олейнікова, Н. В. Нетяженко // Актуал. питання сучас. медицини : зб. тез Міжнар. наук. конф. студ. та молодих вчених, 16–17 квіт. 2015 р. –

Харків, 2015. – С. 20. (*Особисто дисертантом здійснено обстеження пацієнтів, написання та підготовка тез до друку*).

29. Олейнікова Ю. О. Гендерні відмінності найближчих наслідків гострого інфаркту міокарда із зубцем Q із супутньою патологією нирок / Ю. О. Олейнікова, Ю. В. Антонюк, Н. В. Нетяженко // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – Спец. вип. 1. – С. 123–124. (*Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, написанні та підготовці тез до друку*).

АНОТАЦІЯ

Нетяженко Н. В. Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, 2016.

У дисертації проведено вивчення клініко-патогенетичних особливостей тромбоцитарного та плазматичного гемостазу у жінок із різними ризиками розвитку та різними формами ІХС із урахуванням статевих гормонів та розроблені предиктори її несприятливого перебігу і впливу антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії. Визначений вплив знижених рівнів естрадіолу та прогестерону на основні параметри гемостазу у жінок із стабільною ІХС та ГКС в постменопаузальному періоді. Проведене вивчення тромбоцитарного та плазматичного гемостазу у жінок із ризиками розвитку ІХС та з гострими і хронічними її формами та виділені гендерні відмінності. Встановлені особливості впливу зниженої функції нирок, на показники судинно-тромбоцитарного гемостазу у жінок із ГКС.

Ключові слова: жіноча стаття, постменопауза, ішемічна хвороба серця, естрадіол, тромбоцитарний гемостаз, плазматичний гемостаз, тромбоцити.

АННОТАЦИЯ

Нетяженко Н. В. Клинико-патогенетические особенности нарушений тромбоцитарно-плазменного гемостаза у женщин с различными формами ишемической болезни сердца и их коррекция. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, 2016.

В диссертации проведено изучение клинико-патогенетических особенностей тромбоцитарного и плазменного гемостаза у женщин с различными рисками развития и различными формами ИБС с учетом половых гормонов и разработаны предикторы ее неблагоприятного течения и влияния антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии. Определено влияние женского пола на эффективность реперфузионного лечения, и прогноз клинического течения с развитием осложнений острого коронарного синдрома (ОКС) с элевацией сегмента ST. Определено

влияние пониженных уровней эстрадиола и прогестерона на основные параметры спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов и антикоагулянтное, прокоагулянтное и фибринолитическое звенья плазменного гемостаза у женщин со стабильной ИБС и ОКС в постменопаузальном периоде. Проведено изучение тромбоцитарного гемостаза у женщин с рисками развития ИБС и с острыми и хроническими ее формами по данным стандартизированного метода (спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов с различными агонистами). Проведена оценка плазменного гемостаза у женщин с рисками развития ИБС и с острыми и хроническими ее формами по данным проведенных коагулологических исследований. Выделены различия параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с риском развития и имеющейся ИБС. Установлены особенности влияния сниженной функции почек, оцененной по наличию микроальбуминурии и скоростью клубочковой фильтрации, на функциональную активность тромбоцитов и все звенья системы гемостаза у женщин с ОКС с элевацией сегмента ST. Установлены факторы риска неблагоприятного течения ОКС среди женщин постменопаузального периода. Усовершенствованные рекомендации по ведению и лечению пациентов женского пола со стабильными и острыми формами ИБС в период постменопаузы.

Ключевые слова: женский пол, постменопауза, ишемическая болезнь сердца, эстрадиол, тромбоцитарный гемостаз, плазменный гемостаз, тромбоциты.

ANNOTATION

Netyazhenko N. V. Clinical and pathogenetic features of plasma platelet disorders of hemostasis in women with various forms of ischemic heart disease and their correction. – In manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in speciality 14.01.11 – cardiology. – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2016.

In dissertations was studied the clinical and pathogenetic features of platelet and plasma hemostasis in women with different risks and different forms of coronary heart disease (CHD) with regard of hormones and developed predictors of adverse events and impact of antiplatelet and anticoagulant therapy, the influence of low levels of estradiol and progesterone on the basic parameters of hemostasis in women with stable CHD and acute coronary syndrome (ACS) in postmenopausal women. It was studied platelet and plasma hemostasis in women with risk of acute and chronic forms CHD, the peculiarities of the impact of reduced kidney function, the parameters of vascular-platelet hemostasis in women with ACS.

Keywords: female gender, postmenopause, coronary heart disease, estradiol, platelet hemostasis, hemostasis plasma, platelets.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ	– аденозиндифосфат
АК	– арахідонова кислота
АКС	– албумін-креатинінове співвідношення
АСК	– ацетилсаліцилова кислота
АТ III	– антитромбін III
АЧТЧ	– активований частково тромбопластиновий час
ВО	– відносні одиниці
ГКС _б ST	– гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST
ГКС _{із} ST	– гострий коронарний синдром із елевацією сегмента ST
ГЛШН	– гостра лівошлуночкова недостатність
ЕПС	– естрадіол-прогестеронове співвідношення
ЗРТ	– залишкова реактивність тромбоцитів
ІКР	– інтерквартильний розмах
ІМ	– інфаркт міокарда
ІМ _з ST	– інфаркт міокарда із елевацією сегмента ST
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ККТ	– комбінована кінцева точка
МАУ	– мікроальбумінурія
ПКВ	– перкутанне коронарне втручання
ПМ	– постменопауза
РФМК	– розчинні фібринмономерні комплекси
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТД	– турбодиметричний
ТЛТ	– тромболітична терапія
ТЧ	– тромбіновий час
ФП	– фібриляція передсердь
ФСП	– флуктуація світлопропускання
ХЗН	– хронічне захворювання нирок
ХIIа ЗФ	– ХII а залежний фібриноліз
ЦД	– цукровий діабет
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ЄТК	– Європейське товариство кардіологів

Підписано до друку 24.05.2016 р. Формат 60х90/16.
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 57.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua