

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

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

Дисертація

на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант: доктор медичних наук
Мальчевська Тетяна Йосипівна

Київ-2016

ЗМІСТ	2
Перелік умовних скорочень	7
ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	23
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПОШИРЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, МОРФОЛОГІЧНИЙ СУБСТРАТ, СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ, КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЇ, ВЛИВ ЗМІНЕНИХ РІВНІВ ГОРМОНІВ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК НА РОЗВИТОК ТА ПЕРЕБІГ ОСНОВНИХ ФОРМ ІХС СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ЖІНОЧОЇ СТАТІ	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	65
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	65
2.2. Методи досліджень	83
2.2.1. Клінічне обстеження пацієнтів	83
2.2.2. Вивчення тромбоцитарного гемостазу	84
2.2.3. Вивчення плазмового гемостазу	87
2.2.4. Вивчення порушеної функції нирок та/або МАУ	91
2.2.5. Визначення рівнів статевих гормонів у жінок в період постменопаузи	93
2.2.5.1. Визначення сироваткового рівня естрадіолу	93
2.2.5.2. Визначення сироваткового рівня прогестерону	94
2.2.6. Статистичні методи	95

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ІЗ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST У ЖІНОК ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ 98

3.1. Гендерні особливості перебігу та найближчих наслідків ІМ з елевацією сегмента ST за даними ретроспективного дослідження 98

3.2. Взаємозв'язок статі з безпосередніми результатами перкутанного коронарного втручання у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST 114

3.3. Вплив статі на найближчі прогнози та ефективність тромболітичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST 122

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК БЕЗ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ІЗ РІЗНИМИ РИЗИКАМИ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ 131

4.1. Порівняльне оцінювання стану судинно-тромбоцитарного гемостазу у жінок з різним ризиком розвитку серцево-судинних подій 149

4.2. Зміни активності згортуючої та протизгортуючої систем крові у жінок із різними ризиками серцево-судинних подій 150

РОЗДІЛ 5. СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО І ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ФОРМОЮ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ІЗ РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ 161

РОЗДІЛ 6. ЗМІНИ ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST 173

6.1. Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів жіночої статі із 173

гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, стратифікованими за шкалами TIMI та GRACE

6.2. Дослідження плазмової системи гемостазу у жінок на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, стратифікованими за шкалами GRACE і TIMI 184

РОЗДІЛ 7. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГЕНДЕРНИХ ВІДМІННОСТЕЙ ПАРАМЕТРІВ ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ІЗ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST 194

7.1. Агрегаційна активність тромбоцитів у жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST 194

7.2. Зміни параметрів тромбоцитарної активності залежно від особливостей перебігу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у пацієнтів жіночої та чоловічої статі 209

7.3. Залишкова реактивність тромбоцитів до аденозиндифосфату та арахідонової кислоти та її прогностичне значення у хворих із інфарктом міокарда із елевацією сегмента ST 223

7.4. Оцінка параметрів плазмового гемостазу у жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST 232

7.5. Порівняльний аналіз змін коагуляційного гемостазу у чоловіків та жінок на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST 240

РОЗДІЛ 8. ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ВПЛИВУ ПОРУШЕНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ГЕМОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ІЗ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST СЕРЕД 249

ЖІНОК В ПОРІВНЯННІ ІЗ ЧОЛОВІКАМИ

8.1. Порівняльний аналіз впливу швидкості клубочкової фільтрації на тромбоцитарно-плазмовий гемостаз та перебіг інфаркта міокарда із елевацією сегмента ST у пацієнтів обох статей 249

8.2. Вплив мікроальбумінурії на функціональну активність тромбоцитів та перебіг гострого коронарного синдрому із елевацією сегмента ST у пацієнтів жіночої та чоловічої статі 249

8.3. Параметри плазмового гемостазу у пацієнтів на ГКС із елевацією сегмента ST та мікроальбумінурією 269

РОЗДІЛ 9. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ ТА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК ІЗ ІХС В ПЕРІОДІ ПОСТМЕНОПАУЗИ 278

9.1. Аналіз змін сироваткових рівнів статевих гормонів у жінок зі стабільною стенокардією напруги в періоді постменопаузи та взаємозв'язок зі змінами тромбоцитарної активності та системи коагуляційного гемостазу 279

9.2. Прогностична цінність знижених рівнів естрадіолу, прогестерону та їх співвідношення у жінок із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST в постменопаузальному періоді 287

9.3. Взаємозв'язок порушень коагуляційно - плазмового гемостазу та змін рівнів естрадіолу та прогестерону в постменопаузальному періоді тривалістю до 5 років у жінок на інфаркт міокарда із елевацією сегмента ST 294

РОЗДІЛ 10. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СМЕРТНОСТІ ВПРОДОВЖ ГОСПІТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ЖІНОЧОЇ СТАТІ 302

	6
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	311
ВИСНОВКИ	348
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	352
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	354

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ- артеріальна гіпертензія

АДФ- аденозиндифосфат

АК- арахідонова кислота

АКС- албумін-креатинінове співвідношення

АСК- ацетилсаліцилова кислота

АТ III- антитромбін III

АЧТЧ- активований частково тромбопластиновий час

ВО-відносні одиниці

ВТА- висока тромбоцитарна активність

ГКСбST- гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST

ГКСізST- гострий коронарний синдром із елевацією сегмента ST

ГЛШН- гостра лівошлуночкова недостатність

ГХ- гіпертонічна хвороба

ЕПС- естрадіол-прогестеронове співвідношення

ЗРТ- залишкова реактивність тромбоцитів

ІКР- інтерквартильний розмах

ІМ- інфаркт міокарда

ІМзST- інфаркт міокарда із елевацією сегмента ST

ІМТ –індекс маси тіла

ІХС- ішемічна хвороба серця

КГ- контрольна група

ККТ- комбінована кінцева точка

МАУ- мікроальбумінурія

НС- нормалізаційне співвідношення

ПАТ-подвійна антитромбоцитарна терапія

ПКВ- перкутанне коронарне втручання

ПМ- постменопауза

ПС-постінфаркта стенокардія

РФМК- розчинні фібринмономерні комплекси

СН- серцева недостатність

ССЗ- серцево- судинні захворювання

ТДм- турбодиметричний метод

ТЛТ- тромболітична терапія

ТЧ- тромбіновий час

ФП- фібриляція передсердь

ФСПм- метод флуктуації світо пропускання

ХЗН- хронічне захворювання нирок

ХІа ЗФ- ХІІ а залежний фібриноліз

ЦД- цукровий діабет

ШКФ- швидкість клубочкової фільтрації

ЄТК- Європейське товариство кардіологів

ВСТУП

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною смертності і тимчасової втрати працездатності від серцево-судинних захворювань серед дорослого населення країн Європи, в тому числі України (Лутай М.И., 2012; Дзяк Г.В., 2011). Тривалий час панувала думка, що захворювання серцево-судинної системи і висока летальність здебільшого зустрічаються у чоловіків, і традиційно чоловіча стать вважалась немодифікованим фактором ризику серцево-судинних подій (Framingham study, 1986). Натомість, у жінок донедавна вважалось, що природним статевим гормонам притаманний кардіопротективний ефект, через що жінки помилково визнавались захищеними, а отже, не схильними до ризику розвитку серцево-судинних інцидентів (Abbas S., 2011). Проте, останнім десятиліттям кардинально змінились погляди щодо розвитку, ймовірних ускладнень серцево-судинних захворювань серед жінок, особливо в постменопаузальний період. Звісно, що в клінічній картині, зокрема гострого коронарного синдрому (ГКС) у жінок притаманими є атиповість больового синдрому, нерідко пізні звернення, ускладнений, нерідко фатальний перебіг, зазвичай неефективність інтервенційних процедур, неоднозначність відповіді на антитромботичне лікування. Крім того, принципи лікування хворих на ІХС обох статей донедавна здійснювались згідно рекомендацій, заснованих на дослідженнях, в які переважно залучались чоловіки (Trisvetova E. 2014), а докази суттєвих гендерних відмінностей ефективності антитромбоцитарної та реперфузійної терапії на сьогодні є малочисельними. Проте, за результатами мета-аналізу було встановлено, що прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) з метою первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед жінок 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). Деякими дослідженнями доведено,

що жінки в більшій мірі, а ніж чоловіки є нечутливими до аспірину, клопідгрелю, у них частіше розвивається подвійна антитромбоцитарна резистентність. Крім того, встановлено, що пацієнтам жіночої статі на ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбST) низького ризику (тропонін-негативних) не слід вдаватись до ранньої інвазивної стратегії, через її можливо більшу шкоду, ніж користь, в порівнянні із чоловіками (Amsterdam E., 2014).

Відомо, що зміни з боку тромбоцитарно-плазмового гемостазу є відображенням тих багатогранних процесів тромбоутворення, які лежать в основі атеротромбозу і його дестабілізації, хоча більшість публікацій стосувалось загальної популяції хворих, а особливостям гемостазу у жінок присвячена обмаль публікацій і процеси тромбоутворення у жінок при різних формах ІХС вивчені недостатньо. Ініціація, розвиток і прогресування атеротромбозу у цієї категорії хворих ймовірно тісно пов'язаний із змінами в коагуляційному каскаді в різні періоди життя жінки, що вимагає поглибленого вивчення.

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).

Зростаючий інтерес медичної громадськості до серцево-судинного «здоров'я» жінок зумовлений даними успішного зниження летальності від ІХС

виключно серед чоловіків (Vaccarino V. 2011). З метою пошуку першочергової причини більш несприятливого її перебігу, зокрема гострого коронарного синдрому (ГКС) серед пацієнтів жіночої статі варто було вивчити та порівняти взаємозв'язок статі із безпосередніми результатами реперфузійної терапії із розподілом на групи не лише за видом її надання, а і часом її виконання, проте подібних досліджень у літературі не достатньо.

Зважаючи на вищезазначене, порівняльна оцінка параметрів тромбоцитарно-плазмового гемостазу у пацієнтів обох статей із ризиком розвитку ІХС та і з різними її формами сприяла би зваженому вибору антитромботичного лікування та контролю за її ефективністю, а з цим і покращенню перебігу ІХС, зокрема гострих її форм, особливо серед жіночої статі, яку можна розглядати додатковим ризиком серцево-судинних подій (Kavita Sh., 2013; Mosca L., 2011).

Велика увага приділялась донедавна здоров'ю жінок у репродуктивний період. Визнаною є роль гормонозамісної терапії, контрацептивних засобів, екстракорпорального запліднення, вагітність і антифосфоліпідний синдром, допологовий і післяпологовий період, кесаревий розтин – все це невеликий перелік факторів, які сприяють виникненню венозних тромбозів. Проте, артеріальним тромбозам у жінок не приділялась належна увага. Вважається, що жінки репродуктивного віку, на відміну від чоловіків, мають низький ризик серцево-судинних подій. Однак, після настання менопаузи, яка також прискорює розвиток інсулінорезистентності, дисліпідемії та ожиріння, ймовірність розвитку ССЗ, у тому числі ІХС, значно підвищується, прирівнюючись, а іноді й перевищуючи в подальшому таку у чоловіків (Митченко Е.И., 2013; Cagnassi A., 2015). Зростання прогресування ІХС у жінок після 50 років майже при незмінності такої у чоловіків підкреслює роль дефіциту статевих гормонів, як додаткового чиннику ризику розвитку ІХС і порушень ендотелію у жінок (Дворецкий Л.И., 2011; Aruna S., 2015). Навіть за фізіологічних умов система гемостазу у жінок зазнає вікової перебудови, що характеризується 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). Ось чому визначення та врахування вікових змін гемостазу у жінок в пре- і пост менопаузі (ПМ) має велике практичне значення при обранні антиагрегантної та антикоагулянтної терапії у хворих із різними формами ІХС, в тому числі задля профілактики її тромботичних ускладнень. Ризик розвитку тромботичних ускладнень ІХС серед пацієток у періоді ПМ зумовлює необхідність ретельного вивчення сироваткових рівнів естрадіолу та прогестерону, та оцінки отриманих змін із гемостазіологічними показниками, яке до теперішнього часу виконано не було.

Серед модифікованих факторів МАУ визнана незалежним чинником серцево-судинного ризику, найбільш ранньою ознакою ураження нирок та маркером розвитку системної ендотеліальної дисфункції, як доклінічного прояву атеросклерозу і безпосередньо пов'язана з підвищенням серцево-судинного ризику (Пархомено О.М., 2015). В останні десятиліття чисельні роботи присвячені дослідженню клінічної, у тому числі прогностичної значущості мікроальбумінурії (МАУ), методів її виявлення та кількісного визначення, а також терапевтичних заходів, спрямованих на мінімізацію її впливу (Ota H., 2015; Xia F., 2015; Hong Y., 2011). МАУ є найважливішою ранньою ознакою не лише ураження нирок, що відображає початкові стадії патології судин (ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу), а і незмінно корелює зі збільшенням захворюваності серцево-судинної системи та смертності (Дзяк Г.В., 2012; Пархоменко О.М., 2013). Характер змін активності тромбоцитів у пацієнтів із порушеною функцією нирок є неоднорідним. Відомо, наприклад, що у пацієнтів в термінальній стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) зростає ризик кровотеч, а за даними поодиноких робіт, на початкових етапах захворювання були виявлені протромботичні зміни плазми крові (Топчий И. И., 2008; Van der Velde M., 2011). В літературі відсутні переконливі дані щодо впливу МАУ, навіть при збереженій швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (>90 мл/хв⁻¹/1.73м⁻²), на складові ланки гемостазу,

незважаючи на очевидність її тісного взаємозв'язку із підвищеним тромбофілічним станом плазми крові, та ефективність лікувальних заходів, зокрема антитромботичної терапії серед жінок.

Таким чином, на теперішній час складна та багатопланова роль тромбоцитарно- плазмового гемостазу у ризику 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 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 плазмово- 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, інструментальні, 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 факторів ризику за шкалами SCORE, TIMI для ІМзST, TIMI для ІМбST, 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 тромбoplastиновий 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 отриманих 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 зумовлює зростання летальності у жінок порівняно із чоловіками в 2,7 раз.

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 раз.

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 проявляється 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-плазмове 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 та зовнішнього механізмів 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 плазмове 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 виділили 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 IM3ST серед пацієток постменопаузального періоду. Зокрема, виживання пацієток знижується при зменшенні рівня естрадіолу $< 45,14$ пг/мл та ЕПС $< 12,117$ пг/нг, а зростання прогестерону > 5 нг/мл асоціюється із зростанням залишкової реактивності тромбоцитів до аденозиндифосфату- додатковий чинник ризику несприятливого прогнозу ІМ. Виявлено, що жіноча стать може бути оцінена як додатковий ризик розвитку ускладнень ГКС.

Дістало подальшого розвитку дослідження можливостей діагностики змін тромбоцитарної активності та коагуляційної, антикоагуляційної та фібринолітичної систем гемостазу у хворих із ГКС, в результаті чого вперше для виявлення пацієток 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 АЧГЧ (< 50 с) та ТЧ (< 45 с), зменшення концентрації природніх антикоагулянтів- АТ III ($< 80,0\%$) та протеїну С ($< 0,7$ нормалізаційне співвідношення) і збільшення вмісту фібриногену (> 4 г/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 та 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 факторів ризику як рівень ЕПС, вік старше 50 років, жіноча стать, паління, концентрація РФМК більше 4×10 г/л, фібриногену >5 г/л, тривалості ХПа ЗФ >35 хв, нормалізаційне співвідношення протеїну С $<0,72$ та тривалість АЧТЧ <50 с і ТЧ <22 с. Для стратифікації ризику 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 арахідоновою кислотою та 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 залишковій АК-індукованій агрегації $\geq 20\%$ 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, проаналізовано результати досліджень та проведено їх статистичну обробку, на основі чого підготовлені до друку всі наукові статті у фахових

виданнях, підготовлена до захисту. 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 визачення 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 школі 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, Австрії), 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 2014 -3 вересня 2014 р., м. Барселона, Іспанія), конгресі ЄТК (29 серпня- 2 вересня 2015р., 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 тромбоеморагічних 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПОШИРЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, МОРФОЛОГІЧНИЙ СУБСТРАТ, СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ, КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЇ, ВЛИВ ЗМІНЕНИХ РІВНІВ ГОРМОНІВ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК НА РОЗВИТОК ТА ПЕРЕБІГ ОСНОВНИХ ФОРМ ІХС СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ЖІНОЧОЇ СТАТІ

Серцево-судинні захворювання у пацієнтів жіночої статі. Сучасний стан проблеми. Захворювання серцево-судинної системи довгочасно вважались хворобою чоловіків, натомість жінки помилково визнавалися захищеними власними статевими гормонами і, отже, не схильними до ризику їх розвитку. Натепер достеменно відомо, що все більше жінок, ніж чоловіків, помирають від серцево-судинних захворювань (ССЗ) щороку в США, при тому що вразливим для слабкої статі є будь-який вік []. Порівняно з чоловіками, жінки мають вищий рівень смертності, частоти серцевої недостатності (СН) та кровотеч, триваліший період госпіталізації з приводу гострого інфаркту міокарда (ІМ), частіший розвиток повторних ІМ [].

Незважаючи на досягнення значних успіхів у діагностиці та лікуванні, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються найбільш частою причиною смерті серед обох статей. Через недостатні прихильність до здорового способу життя та контроль чинників ризику економічні витрати на лікування ССЗ в розвинутих європейських країнах продовжують зростати зі збільшенням поширеності ожиріння і ЦД [18, 173]. Згідно з останніми статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) частота зазначених груп хвороб буде неухильно рости і далі до 2030 року, а більша частина втрачених років

життя з поправкою на інвалідність буде включати в себе жителів країн Східної та Центральної Європи і країн, що розвиваються [235].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) становить від третини до половини ССЗ і є однією з форм сучасної епідемії, поширеність якої в загальній популяції коливається залежно від віку і статі. Частота розвитку захворювання зростає в більш старшому віці. Що ж до статевої приналежності, то ймовірність розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) у чоловіків до 60 років набагато вища, ніж у жінок цього ж віку (60,6% проти 33,0 %, відповідно) [22, 191]. Такі та подібні результати окремих досліджень створили помилкову уяву «захищеності» жінок від ССЗ і призвели до недооцінювання їх справжньої захворюваності. Проте, під час пошуку в базі даних PubMed словосполучення "ішемічна хвороба серця у жінок» виявлено 50 публікацій в 1980 році, 500 в 1995 році і майже 1000 в 2013 році, які зазначають лише затримання прогресування процесу, а не його уникнення. Виявлено, що клінічні прояви ураження серцево-судинної системи розвиваються на 7-10 років пізніше у жінок, ніж у чоловіків, при цьому стають основною причиною смерті серед жінок старше 65 років [304].

В 2005 році стало відомо, що майже 55% жінок у порівнянні із 43% чоловіків помирають через ураження серця і судин, що перевищує кількість випадків смерті внаслідок всіх онкологічних захворювань [243]. Враховуючи вищезазначене, Європейським товариством кардіологів серед лікарів була розпочата освітня програма Women at Heart, яка мала за мету поширити знання відносно розповсюдження ССЗ і їх основних наслідків для європейських жінок. За даними публікації 1998 року частіше у жінок віком 35 років смерть внаслідок ІХС виникала в два рази частіше, ніж внаслідок раку молочної залози. Слід зазначити, що така тенденція зберігається і до цього часу [270].

Обізнаність слабкої статі щодо ризику та наслідків ССЗ зумовлює їх активну участь у заходах первинної профілактики, а також заохочення власної родини до активного способу життя. Так наприклад, у ході проведення

опитування [151] було з'ясовано, що поінформовані жінки щодо ризиків ССЗ обов'язково проводять щорічний профілактичний огляд, підвищують фізичну активність і дотримуються здорового харчування. Слід зазначити, що в родинях, де жінки слідували за своєю вагою, займалися фізичною активністю та відмовлялись від паління, була виявлена менша поширеність ожиріння серед дітей. В той же час, більшість жінок повідомляли про важливість здоров'я своєї родини, зокрема здоров'я своїх дітей, ніж свого.

Цікаво, що переважна кількість досліджень в кардіології, присвячених зокрема вивченню ІХС, включала в основному чоловіків, а результати щодо поширеності та особливостей перебігу серед жінок в значній мірі були екстрапольовані з досліджень, насамперед, націлених на чоловічу стать. Так, за результатами програми EuroHeart в середньому охоплених при серцево-судинних клінічних випробувань жінок з 2006 року було не більше 30%, в той час як тільки половина досліджень ставила перед собою мету проведення гендерного аналізу. Останні рекомендації щодо профілактики серцево-судинних захворювань у жінок включають в себе результати досліджень, проведених в основному серед чоловічої статі [251] Менша доказова база профілактичних, діагностичних та терапевтичних можливостей серед жінок із ССЗ може зумовити неефективне лікування і низьку якість медичної допомоги в порівнянні з чоловіками [108].

На даний час відсутні дослідження щодо вивчення порівняльного аналізу перебігу ІХС, зокрема гострих її форм, серед пацієнтів жіночої статі із урахуванням будови коронарних артерій, їх уражень атеросклерозом, часом надання реперфузійної терапії та її ефективності. Доречною може бути інформація щодо порівняльного аналізу проведеної реперфузійної терапії, особливості застосування тромболітичного лікування та інтервенційного втручання у жінок та чоловіків, та їх ефективності в залежності від статі. Отримані результати можуть дати відповідь на численні питання щодо ймовірних причин більш несприятливого перебігу ГКС серед жінок в порівнянні із

чоловіками, гіршого прогнозу на найближчі та віддалені терміни спостереження із урахуванням типових чинників ризику несприятливого перебігу ІХС.

Чинники ризику ІХС у жіночої статі. Більшість чинників ризику атеросклеротичної ІХС однакові для чоловіків і жінок. Звично вони можуть бути розділені на чинники ризику, які модифікуються, такі як артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД, дисліпідемія, куріння, низька фізична активність, ожиріння і нераціональне харчування, і ті, які не модифікуються -вік, стать і сімейний анамнез. Відомо, що у жінок ризик розвитку серцево-судинних подій варіює в залежності від змін гормонального стану. На жаль, врахування вказаного факту залишається опцією лікуючого лікаря і не регламентоване існуючими настановами. Так, специфічним для жіночої статі є зміни впродовж фертильного віку, менопаузи, застосування оральних контрацептивів, гормональних та метаболічних розладів під час вагітності, пологів і після абортів за медичними показаннями, а роль менопаузи у жінок є визначною в появі та прогресуванні ІХС [265].

За даними масштабного міжнародного дослідження гострого ІМ INTERHEART було встановлено, що оцінка традиційних серцево-судинних чинників ризику в цілому аналогічна як у жінок, так і у чоловіків в різних регіонах світу [303]. В той же час, у 94% жінок і у 90% чоловіків з відносним ризиком виникнення ІМ визначалось поєднання 9 потенційно модифікованих чинників ризику (паління, АГ, ЦД, співвідношення об'єму талії/стегна, раціон харчування, фізична активність, споживання алкоголю, плазмові аполіпопротеїни і психосоціальні чинники) [191]. У молодих жінок із задовільним рівнем 5 основних чинників ризику (паління, АГ, ЦД, рівень холестерину в крові та індекс маси тіла), розвиток ІХС і ССЗ виникає рідко [320]. Проте, лише близько 20% жінок у віці до 40 років мають низький рівень ризику ССЗ, в той час як 48% жінок мають сукупність трьох або більше метаболічних чинників ризику розвитку ІХС [243].

Незважаючи на той факт, що за даними 2013 року рівень обізнаності серед населення щодо визнання ішемічної ІХС провідною причиною смерті жінок виріс вдвічі в порівнянні із 1997 роком (56% проти 30%), за даними опитування EUROASPIRE III, в усій Європі зросла поширеність куріння серед молодих жінок, а частота ЦД та АГ зросла в порівнянні із чоловіками [20, 229].

Куріння є найбільш важливою причиною ІХС у жінок, особливо в віці до 50 років [295]. Ризик розвитку ІМ зростає із кількістю викурених цигарок, і існує навіть при використанні декількох (від однієї до п'яти). Доведений високий ризик венозного тромбозу та ІХС у жінок, які одночасно палять та вживають оральні контрацептиви. Важливо, що після припинення куріння, ризик ІХС як серед жінок, так і серед чоловіків швидко знижується (протягом декількох місяців) і вирівнюється із рівнем тих, що не курили протягом наступних 5-10 років. Пасивне куріння також є чинником ризику розвитку ІХС, при цьому збільшує ризик на 24% у жінок і на 22% у чоловіків. В той час як, поширеність куріння залишається трохи вищою у чоловіків, ніж у жінок, за останні 10 років чоловіки частіше кидають курити, аніж жінки [191].

Вік є важливим чинником ризику для обох статей, проте поширеність чинників ризику в різних вікових групах відрізняється у чоловіків і жінок. Зростання частоти ССЗ на 10 років пізніше у жінок в порівнянні із чоловіками здебільшого пов'язана із зміною гормонального фону в період менопаузи. Жінки старше 45 років частіше мають АГ, частота якої зростає із віком більше ніж у чоловіків [98, 198, 205].

Як для жінок, так і для чоловіків, АГ є основною причиною ІХС, а також застійної серцевої недостатності та інсульту [148, 159, 163, 168]. Підвищення артеріального тиску (АТ) частіше зустрічається серед жінок, ніж серед чоловіків, у віці старше 55 років. За даними дослідження INTERHEART, ризик розвитку ССЗ за рахунок АГ у жінок склав 36%, в той час як у чоловіків - 19%. [197, 311]. Зростання АТ в два-три рази превалює у жінок, що приймають оральні

контрацептиви, особливо серед здорових та літніх жінок, ніж у жінок, які їх не використовують [308].

У жінок старшого віку, ізольована систолічна гіпертензія є найбільш поширеною формою АГ. Ризик розвитку ІХС та інсульту зростає в 3 рази при підвищенні систолічного АТ > 185 мм рт.ст., в порівнянні з жінками з рівнем <135 мм рт.ст. Зниження рівня АТ призводить до зменшення ризику ІХС та інсульту для обох статей, щоправда обізнаність щодо останнього залишається низькою, особливо серед жінок [265].

Ліпідний профіль чоловіків і жінок різниться з віком. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) серед жіночої статі є нижчими, ніж у чоловіків у віці до 50 років. У жінок різного віку, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) вищий на близько 10 мг/дл (0,3 ммоль/л), ніж у чоловіків. У жінок після настання менопаузи рівень ліпопротеїдів (а) зростає, що може пояснювати збільшення частоти виникнення ІХС у літніх жінок. Епідеміологічні дослідження підтвердили, що високий рівень холестерину є чинником ризику ІХС у жінок. Низький рівень ЛПВЩ більш інформативний у жінок при оцінці коронарного ризику порівняно з чоловіками [191]. Проведене дослідження Women's Health Study 15632 жінок США було присвячено оцінці прогностичної цінності різних показників ліпідного профілю. Здорові жінки спочатку обстежувались у віці 45 років або старше (в середньому 48-59 років) і знаходились під спостереженням протягом 10 років з метою оцінки виникнення в майбутньому серцево-судинної події. Виявилось, що співвідношення загального холестерину до холестерину ЛПВЩ (Відношення ризиків 3,81 [95% довірчий інтервал 2.47-5.86]) є високо прогностичним чинником подальших серцево-судинних подій у жінок. За даними статистики захворюваності дорослого населення США 48% жінок у віці 20 років і старше мають рівень загального холестерину ≥ 200 мг/дл ($>5,3$ ммоль/л), а 32% мають рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) ≥ 130 мг/дл ($\geq 3,4$ ммоль/л) [173, 270]. Жінки мають в більшості задовільний ліпідний профіль у віці від 20 до 50 років в

порівнянні із чоловіками, хоча після настання менопаузи рівень холестерину різко збільшується, у той час як серед чоловіків залишається стабільним. Загальний холестерин та холестерин ЛПНЩ визначає ризик фатальної ІХС як в середньому віці (<65 років), так і серед літніх (≥ 65 років) жінок, в той час, як з віком цей зв'язок послаблюється [185, 209, 265].

Знижені рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і високі показники тригліцеридів виявились більш важливими чинниками ризику у жінок, ніж у чоловіків. Зменшення холестерину ЛПВЩ підвищує ймовірність ІХС серед жінок середнього та літнього віку, в той час як серед чоловіків літнього віку не відграє важливого значення. Серед 32826 жінок в постменопаузі (за даними) гіпертригліцеридемія асоціювалась із збільшенням на 37% ризику ССЗ у жінок, незалежно від інших чинників ризику, включаючи холестерин ЛПВЩ, в той час як у чоловіків тільки на 14% [303].

Підвищений рівень холестерину пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних подій у обох статей, а використання гіполіпідемічних препаратів, особливо статинів, однаково знижує ризик ССЗ у чоловіків і жінок, незалежно від вихідних рівнів холестерину. В той же час загальний рівень холестерину досягає пікових значень у жінок у віці від 55 до 65 років, що майже на 10 років відрізняється від показників чоловіків. Звертає увагу той факт, що велика частка жінок високого ризику не ефективно лікуються і не досягають рівня цільового рівня холестерину ЛПНЩ згідно запропонованим настановам [151].

Лікування гіперліпідемії у жінок з відомим ССЗ було ефективним щодо зниження серцево-судинних подій та смертності внаслідок ІХС, хоча і не впливало на загальну смертність. Зниження рівня ліпідів серед жінок без ССЗ з метою первинної профілактики не впливало на загальну або внаслідок ІХС смертність. Дослідження JUPITER оцінювало переваги терапії статинами у практично здорових осіб без підвищеного рівня холестерину ЛПНЩ з підвищеним рівнем високочутливого С-реактивного білка. Серед жінок, терапія

статинами значно знижувала основну комбіновану кінцеву точку гострого ІМ, інсульта, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії, артеріальної реваскуляризації або серцево-судинної смерті [93]. Тим не менш, через невелике число подій, зниження абсолютного ризику було незначним (близько 0,5%) і зменшення «жорстких» кінцевих точок, таких як фатальний або нефатальний ІМ, інсульт або серцево-судинна смертність, і загальна смертність не було статистично значущим. Таким чином, як і раніше питання щодо призначення статинів або інших гіполіпідемічних засобів для первинної профілактики серцево-судинних захворювань у жінок залишається дискусійним.

ЦД є визначальним чинником ризику розвитку ІХС, як для чоловіків, так і жінок, при цьому для останніх повністю мінімізує «захисну роль» статі щодо виникнення ІХС [251]. Хоча ЦД часто асоціюється з підвищеним ризиком ІХС у жінок, ніж у чоловіків, рівень смертності у жінок з постійною гіперглікемією насправді незначно відрізняється, а за деякими даними навіть менший, ніж у чоловіків. Поширеність ЦД неухильно зростає серед двох статей, при цьому за останні 30 років вдалось досягнути зниження смертності серед чоловіків з вказаним захворюванням, в той час як для жінок таких змін доки не виявлено. За даними окремих досліджень ризик смертності від ІХС, пов'язаної з ЦД, виявляється вищим у жінок, ніж у чоловіків, і пояснюється високим рівнем супутніх чинників ризику [312].

Ожиріння є важливим чинником ризику ЦД і ССЗ. За даними оцінки поширеності надмірної ваги та ожиріння серед населення США 33% жінок (і 31% чоловіків), у тому числі 7% жінок (3% чоловіків) з надзвичайним ожирінням, мали індекс маси тіла ≥ 40 [245]. Виявлено, що ожиріння більш поширене у чоловіків до 45 років, а у жінок після вказаного віку. Ризик серцево-судинних подій збільшується, особливо у пацієнтів з центральним ожирінням, через сукупність інших чинників ризику або супутніх захворювань, які дуже часто присутні у жінок з ожирінням. Встановлено, що метаболічний синдром, який об'єднує три або більше чинників ризику, зокрема центральне ожиріння, є більш

поширеним у жінок, ніж у чоловіків з ІХС [265]. Синдром полікістозних яєчників виявляється в 10-13% жінок, проте часто не діагностується. Важливість цього синдрому полягає в тому, що він поєднується із такими факторами ризику як ожиріння і ЦД 2 типу, і збільшує ризик ІХС в постменопаузальний період [265]. Таким чином, синдром полікістозних яєчників може сприяти збільшенню серцево-судинного ризику, пов'язаних з ожирінням серед жінок.

Стратифікація ризику з гендерної точки зору має певні особливості та вимагають уточнень. Слід згадати шкалу SCORE, яка рекомендована як простий шлях оцінки ризику смерті впродовж наступних 10 років. Вона базується на 12 європейських когортних досліджень, які включали в себе понад 215 тис. осіб, з яких майже 57% склали чоловіки і 43 % - жінки. За даними таблиць жінки мають більш низький ризик, ніж чоловіки. Тим не менше, різниця полягає лише в тому, що їх ризик затримується на 10 років. Так, 60-річна жінка має майже однаковий ризик із 50-річним чоловіком. Таким чином, жінки користуються 10-річною перевагою, але не в цілому більш низьким ризиком, ніж чоловіки. Отже у жінок повинен бути врахований, як абсолютний, так і відносний ризик, оскільки жінки із низьким абсолютним ризиком можуть мати високий відносний ризик. Оцінка чинників ризику особливо важливих для жінок, які мають ЦД та ожиріння, повинна бути обов'язково врахована. Ризик повинен бути естраполований на старший вік (70 років замість 60) [251, 259, 270].

Ризик розвитку ІХС зростає пропорційно числу чинників ризику, як у жінок, так і у чоловіків. Так, наприклад, серед здорових жінок віком від 18 до 39 років стандартизований за віком рівень ІХС на 10 000 осіб-років, після 31 року спостереження, був найнижчим у жінок з низьким ризиком (0,7) і збільшувався зі збільшенням числа чинників ризику ССЗ до 2,4 у жінок з одним чинником і до 5,4 у жінок з двома або більше [285]. Дослідження INTERHEART наочно продемонструвало акумулятивний ефект чинників ризику, які можуть бути модифіковані, зокрема куріння зараз або в минулому, ЦД, АГ, абдомінальне ожиріння, психосоціальні ризики, нерегулярне споживання фруктів і овочів, не

споживання алкоголю, уникання регулярних фізичних вправ і рівень ліпідів в плазмі крові.

Спеціально розроблений алгоритм оцінки ризику у жінок є шкала ризику Reynolds, головною відмінністю якої від відомої Фремінгемської шкали є включення сімейного анамнезу щодо ІХС та С-реактивного білка. В ході дослідження Women's Health Study використання вказаної шкали у 15% ризик був переоцінений і змінений на високий. Шкала ризику Reynolds є перспективною, тим не менш, має бути перевірена і в інших групах населення [191].

Більшість ССЗ у жінок пов'язана з атеросклерозом коронарних артерій, проте існує менш поширена причина гострих коронарних синдромів у жінок не пов'язаних з атеросклеротичними змінами. До них належать спонтанні коронарні дисекції, синдром Такаясу і кардіоміопатія Такотсубо . Синдром Такаясу, як правило, зустрічається у молодих жінок, які переважно страждають на аортит за участю аорти та її основної гілки, однак в рідкісних випадках коронарні артерії можуть бути також залучені; інші причини включають васкуліт на тлі прийому кокаїну та міокардильні мостики [218].

Коронарна дисекція, яка може бути причиною гострої ішемії міокарда в 70% випадків виникає у жінок [278]. Останнім часом спонтанна коронарна дисекція пов'язується із фіброзно-мукозною дисплазією, яка в більшості випадків асоціюється із нирковими, сонними та вертебральними артеріями.

Аналіз 177 жінок у віці молодше 50 років, яким була виконана коронарна ангіографія в 42,9% через ГКС і в 57,1% через наявні симптоми стабільної стенокардії або атипові болі в грудній клітці дозволив виявити наступні результати; 97 жінок (55%) мали нормальні артерії, 54 (31%) мали атеросклеротичну ІХС, 23 (13%) мали неатеросклеротичну ІХС і 3 (2%) - нез'ясованої етіології. З 23 пацієток без атеросклеротичного ураження в 16 (70%) виявлена спонтанна коронарна дисекція з підвищенням рівня тропоніну, а 13 з 16 мали фіброзно-мукозну дисплазію. З 66 жінок з ІМ 24 (36%) мали

атеросклеротичну ІХС, 20 (30%) мали неатеросклеротичну ІХС, 19 (29%) мали нормальні артерії, у 3 встановлена кардіоміопатія Такотсубо, а в решті етіологія було нез'ясована [265].

Коронарний вазоспазм, який викликає раптову повну або часткову оклюзію епікардіальної коронарної артерії і є основною причиною варіантної або стенокардії Принцметала виникає частіше у жінок. Кардіоміопатія Такотсубо є специфічною для жінок і є причиною транзиторної гострої ІХС. Частина причин вже відома – коронарна мікросудинна дисфункція, коронароспазм, токсичність катехоламінів та міокардиту, проте залишаються без відповіді окремі питання. Випадки кардіоміопатії Такотсубо, пов'язаних з вагітністю, часто виникають після кесаревого розтину та клінічно схожі на ГКС [287].

Останнім часом з'являється все більше підтверджень впливу психологічного стресу на виникнення і клінічний перебіг ІХС, що є особливо актуальним для жіночої статі. У дослідженні INTERHEART, комбінований вплив психосоціальних чинників, включаючи депресію, стрес на роботі чи вдома, низький локус контролю, а також основні події в житті були в значній мірі пов'язаний з ІМ (Відношення шансів 2,6 у чоловіків і 3,5 у жінок).

Депресія приблизно в два рази частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, що особливо поширене у молодих жінок. Так, наприклад 40% молодих пацієнок на ІМ мали депресію. Крім того, депресія є важливим чинником ризику несприятливих серцево-судинних подій у жінок, збільшуючи ризик як найменше на 50%. З депресією пов'язують погіршення якості життя у пацієнтів із захворюванням серця і стану здоров'я після аорто- коронарного шунтування, особливо серед жінок. Крім того, з депресією часто прогнозується недотримання призначеного медикаментозного лікування, активне куріння і сидячий спосіб життя [19].

Постійна тривожність, стреси в подружньому житті, та відчуття незахищеності в дитинстві в ранньому періоді життя були пов'язані з серцево-

судинним ризиком у жінок. На основі нещодавнього мета-аналізу встановлено, що тривога є помірним і в той же час незалежним чинником ризику ІХС та серцевої смерті у чоловіків і жінок. Ряд досліджень скандинавських жінок з гострим коронарним синдромом продемонстрували тісний зв'язок стресу в подружньому житті з подальшими серцево-судинними подіями, а також з розвитком ІХС, встановленої за допомогою коронароангіографії. Дослідження американських жінок із задовільним сімейним життям під час проведення ультразвукового дослідження дозволило виявити меншу кількість атеросклеротичного ураження сонних артерій і аорти або повільною прогресією атеросклерозу сонних артерій. Психологічні травми, особливо якщо вони відбувались в ранньому дитинстві, наприклад жорстоке поводження, є новим чинником ризику розвитку ІХС особливо поширеного серед жінок. Рання травма також є чинником ризику депресії, які можуть сприяти розвитку ІХС у жінок.

Гострі психологічні чинники, такі як стресові події, гострий гнів, раптові порушення настрою, і надмірні збудження можуть викликати гострий ІМ і раптову серцеву смерть [265]. Хоча і невідомим залишаються статеві відмінності в цих ефектах, стрес-індукована кардіоміопатія Такотсубо, майже виключно спостерігаються серед жінок.

На жаль, лікування направлене на зниження стресу або депресії та інших психологічних чинників ризику, хоча і зменшує напади тривоги та депресії, практично не впливає на захворюваність ІХС та загальну або серцеву смертність. В той же час, при розподілі результатів окремо за статтю у чоловіків була виявлена статистично значуща перевага над жінками. Можливо, традиційні психосоціальні втручання не ефективні для слабкої статі і потребують більш індивідуалізованого підходу. Про це свідчать нещодавні дослідження, в яких за допомогою спеціально розробленого психологічного лікування вдалося знизити смертність на 70% у жінок з ІХС. Ефективність такого втручання має бути підтверджено в інших дослідженнях [191].

Визначення точного профілю ризиків ССЗ у жінок може мати певні труднощі, оскільки традиційні чинники серед зазначеної статі зумовлюють більшу шкоду порівняно із чоловіками. Так, наприклад, куріння прискорює розвиток атеросклерозу та зумовлює більшу частоту ІМ серед жінок, а пацієнтки із ЦД на 44% мають більш високий ризик розвитку ІХС, ніж чоловіки з цим же захворюванням. Підвищення рівня тригліцеридів та деякі нетрадиційні складові такі, як стрес, підвищений рівень С-реактивного білка, аутоімунні захворювання, вірус папіломи сприяє більшому ризику у жінок, ніж у чоловіків. Додатковими унікальними кардіологічними ризиками для жінок є використання оральних контрацептивів, гестаційний ЦД, еклампсія та прееклампсія, і променева терапія з приводу раку грудей.

Стратифікація ризику розвитку ІХС пацієнтів за відомими шкалами прогнозування несприятливих серцево-судинних подій, на жаль не враховують особливі для кожної статі, зокрема жіночої, додаткові чинники ризику. На теперішній час практично відсутні публікації, в яких би порівнювались пацієнти обох статей із ризиком розвитку ІХС. Дослідження, в яких проведений багатофакторний аналіз впливу особливостей тромбоцитарної активності та параметрів плазмового гемостазу не виконувались. Маючи подібні дані, можна було б виявляти пацієнтів високого ризику тромботичних ускладнень окремо для кожної статі, що стало би корисним при визначенні та призначенні додаткових превентивних заходів щодо розвитку подальших ускладнень.

Симптоматика та перебіг ІХС серед жіночої статі. В ході проведених спостережень у відділенні невідкладної допомоги жінки частіше скаржаться на біль в грудній клітці ніж чоловіки (4,0 мільйона звернень від жінок проти 2,4 млн від чоловіків). В той же час, для слабкої статі більше характерні атипові симптоми, такі як втома (70,7%), порушення сну (47,8%), задишка (42,1%), болі в спині, диспепсія, слабкість і нудота/блювання. В літературі існують посилання на три парадокси пов'язаних з клінічними проявами ІХС та жіночою статтю. По-перше, у жінок присутня невідповідність між вираженістю ангінозного болю та

ступенем ураження коронарних артерій. По-друге у порівнянні з чоловіками, жінки мають менш важкий перебіг ІХС, незважаючи на те, що вони мають старший вік і поєднання більшої кількості чинників ризику. І, незважаючи на те, що ІХС за даними інвазивних діагностичних методів візуалізації менш виражена у жінок, в порівнянні із чоловіками має більш несприятливий прогноз.

Важливе значення має поширеність коронарного синдрому Х або мікроvasкулярної дисфункції у жінок в постклімактеричному періоді. Під час проведення коронароангіографії пацієнтам, які звернулись із типовими проявами стенокардії та позитивними результатами дозованого фізичного навантаження в 40% випадків не було виявлено атеросклеротичного ураження коронарних артерій. За відсутності інших вагомих причин в 30% вказаних випадків встановлювалась коронарна мікроvasкулярна дисфункція. Важливо відмітити, що переважна більшість обстежених жінок (більше 70%) знаходились в постменопаузі [312, 320].

На відміну від результатів попередніх досліджень, в яких зазначалось, що мікроvasкулярна дисфункція не впливає на довгостроковий прогноз, великий ретроспективний аналіз 11223 пацієнтів, яким була виконана коронарна ангіографія в зв'язку зі стабільною стенокардією, показав, що у пацієнтів без оклюзійного ураження коронарних артерій, спостерігалось подальше зростання ризику коронарних подій і смертності від усіх причин [285].

Таким чином, жінки часто є складною задачею для кардіолога, а неправильне тлумачення їх симптомів може призвести до неправильного діагнозу та лікування з потенційно несприятливими наслідками.

Гірший прогноз у жінок часто пов'язаний із численними супутніми захворюваннями, такими як, наприклад, ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ), порушення функції нирок і СН, та похилим віком на момент розвитку ІМ. Насторожує той факт, що серцево-судинна смертність знижується у чоловіків і жінок похилого віку, в той час, як у молодих жінок і захворюваність, і смертність

навпаки зростають. Крім того, звертає на себе увагу незвично висока смертність за умов гострого ІМ у жінок віком <60 років [265, 268, 273, 274].

Дослідження VIRGO базувалось на створенні проспективного реєстру молодих пацієнтів (у віці ≤ 55 років) із гострим ІМ [259,]. Жінкам надавалась перевага: дві жінки на одного чоловіка. Ці молоді жінки частіше були темними за кольором шкіри, не перебували у шлюбі, були безробітними, мали нетипові або взагалі відсутні симптоми ІМ і були доставлені в лікарню пізніше, ніж чоловіки того ж віку. Крім того, молоді жінки мали в 2,31 рази менше шансів отримати реперфузійну терапію, а жіноча стать була незалежним предиктором затримки в проведенні реперфузії. Крім того, 61% жінок не був виконаний тромболізис впродовж 30 хв з моменту прибуття в порівнянні з 37% чоловіків ($p = 0,012$), а затримка ≥ 90 хв до початку ангіопластики також частіше була у жінок, ніж чоловіків (41% в порівнянні з 29%, $p < 0,001$) []. Молоді жінки в цьому дослідженні мали значно вищими захворюваність ЦД, хронічними захворюваннями легень, курінням та ожирінням в порівнянні з чоловіками, і, незважаючи на свій юний вік, тільки 4% мали повну відсутність серцево-судинного ризику.

Жінки часто затримуються із госпіталізацією порівняно із чоловіками. Частково це можна пояснити відсутністю типових (гострого ангінозного болю та його локалізації) та наявністю сумнівних симптомів (задишка, нудота, запаморочення або втома). Жінки часто применшують свої скарги або бентежаться привернути увагу до себе. В той час, як 79% жінок готові викликати швидку допомогу для друга або для членів сім'ї, у яких виникають типові симптоми, тільки 53% мають наміри це зробити для себе. Причини такої поведінки залишаються невизначеними.

Враховуючи, що жінки можуть мати, а іноді і за їх відсутності, особливі чинники ризику ймовірності захворювань серцево-судинної системи, механізм розвитку ІМ може мати теж гендерні відмінності. У більшості пацієнтів

причиною гострого ІМ є коронарний атеросклероз. Однак, серед жінок частіше діагностується ІМ без елевації сегмента ST, механізм якого полягає у виникненні ерозії покриття бляшки або необструктивного ураження коронарних артерій

Виняткові причини ІМ, такі як спазм коронарних артерій, спонтанна коронарна дисекція, стрес-індукований синдром апікального балонування, спостерігаються значно частіше серед пацієнтів жіночої статі, ніж у чоловічої. В рідкісних випадках у молодих жінок без наявного серцевого-судинного ризику із атиповими симптомами виникає ІМ. Що зайвий раз підкреслює необхідність у реєстрації ЕКГ та визначенні маркерів некрозу міокарда, як при скаргах жінок на гострий за грудиною біль, а і при виникненні задишки, слабкості, дискомфорт у грудях, шиї, спині або в череві.

Виконання діагностичної коронарорентрокулографії (КВГ) виконується жінкам значно в меншій частоті, аніж чоловікам. Так, було встановлено, що жінок із співставним числом позитивних результатів навантажувальної ЕКГ-проби і навантажувальної перфузійної сцинтиграфії міокарда, як у чоловіків, рідше, ніж чоловіків, направляли для проведення додаткових неінвазивних досліджень (4 і 20%) і КВГ (34 і 45%) []. Реваскуляризація міокарда відповідно в меншій кількості була виконана жінкам порівняно із чоловіками, при цьому за частотою ускладнень обидві статі не відрізнялись між собою. У жінок репродуктивного віку, які перенесли ІМ, атеросклеротичне звуження вінцевих артерій > 50% під час виконання КВГ визначається лише у 58%, при цьому у 18% виявлене ізольоване ураження однієї, а у 82% - двох коронарних артерій. Трьохсудинне ураження вінцевих судин не було виявлене. [5]. Втім останнім часом з'являються публікації щодо зростання частоти виявлення багато судинного ураження саме серед жінок репродуктивного віку.

Передбачається, що особливості перебігу та розвитку ІХС серед пацієнтів жіночої статі пов'язана зі специфікою будови коронарного дерева, та відмінностями метаболізму а також деякими особливостям метаболізму міокарда

порівняно із чоловічою статтю. Відомо, що при народженні товщина інтими коронарних артерій у хлопчиків у 3 рази більше, ніж у дівчаток, а у жінок, в свою чергу, більш розвинена мережа колатеральних судин [11]. За даними ряду авторів встановлено, що для молодих жінок з ІМ у порівнянні зі чоловіками відповідного віку найбільш характерне ураження стовбура лівої коронарної артерії. Встановлена залежність кількісного ураження коронарних судин від наявності чинників ризику ІХС. Кількість коронарних судин із атеросклеротичним ураженням, які виявлені під час КВГ, зростає пропорційно числу наявних чинників ризику ІХС. Існують дані, що ІХС з атеросклеротичними змінами коронарних артерій у жінок зустрічається рідше, ніж у чоловіків. Так, під час виконання ангіографії у 3,5-10% чоловік і 25-50% жінок з ІМ констатовані незмінні коронарні артерії. Розвиток ІМ в таких випадках пояснюється звуженням просвіту інтрамуральних гілок коронарних артерій. Клінічні прояви ІХС у жінок часто розпочинається при невираженому до 50% стенозі ізольованої вінцевої артерії, в той час як для чоловіків критичний ступінь стенозу коронарних артерії, який може призвести до порушення коронарного кровообігу, становить понад 70 – 75%. Для жінок в порівнянні з чоловіками в 5 разів більше характерним є периферичний, дистальний тип ураження коронарних судин [12]. Причиною ІМ при незмінених коронарних артеріях у 24 - 51% випадків жінок є мікроваскулярна дисфункція, або хвороба малих судин, яка зустрічається серед чоловіків лише в 3,5-10% випадків. Зазначене захворювання у жінок частіше проявляє себе в періоді менопаузи, що підкреслює його взаємозв'язок з гормональними змінами організму. Крім того, однією з причин його розвитку також може бути підвищення концентрації гомоцистеїну в крові [13, 175].

Проведені дослідження з візуалізацією коронарних судин встановили зв'язок між кількістю уражених атеросклерозом судин і збереженістю менструального циклу. Так, у пацієток зі збереженим менструальним циклом у 56,2% випадків було виявлено ізольоване ураження тільки однієї коронарної артерії, а у 20%- був виявлений атеросклероз двох коронарних судин. У жінок

клімактеричного періоду атеросклеротичний процес носив більш поширений характер, частіше мало місце багатосудинне ураження коронарних артерій. За результатами КВГ, жінкам репродуктивного віку в 49,5% проводилися ендovasкулярні втручання. Аортокоронарне шунтування було рекомендовано 25,7% жінок. В період менопаузи 40,0% жінок рекомендували проведення аортокоронарного шунтування [2, 124]. Ендovasкулярні процедури проводилися в цій групі лише в 34,3%. Порівняння особливостей клінічного перебігу ІХС між пацієнтками репродуктивного та менопаузального періодів показало, що у жінок зі збереженим менструальним циклом прогноз захворювання більш сприятливий, ніж у жінок, що знаходяться в періоді менопаузи.

Результати проведених досліджень свідчать про отримані суперечливі дані проявів та ознак ІХС саме серед жінок. Порівняльний аналіз подібних даних дозволив би виділити жінок високого ризику несприятливого перебігу ІХС, а саму жіночу стать додатковим чинником ризику її ускладнень.

Особливості перебігу ІХС у жіночій статі

Результати спостережень Американської асоціації серця стверджують, що ІХС визначається в однієї з дев'яти жінок віком до 45 років і у однієї з трьох-віком старше 65 років [41, 44, 251]. В той же час, інші автори на підставі проведених епідеміологічних досліджень відзначають, що поширеність ІХС однакова у чоловіків і жінок у всіх вікових групах, при цьому у чоловіків в 2 рази частіше зустрічаються більш тяжкі форми ІХС, такі як перенесений ІМ, поєднання стенокардії напруги із "ішемічними" змінами на ЕКГ. Жіноча смерть внаслідок перенесеного першого ІМ є вищою в порівнянні із чоловіками [69]. Останнє пояснюється рядом особливостей клінічної симптоматики та морфологічної будови коронарного русла. затягуванням у часі до початку лікування

Типові за груди́нні болі при розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) більш характерний для чоловіків, натомість у жінок больовий синдром носить

атиповий характер. Медикаментозні та немедикаментозні проби із дозованим фізичним навантаженням мають менший інформаційний зміст порівняно із чоловіками, що значно ускладнює своєчасну діагностику гострих станів у пацієнтів жіночої статі. В ході проведення ургентних КВГ із приводу ГКС стенозуючі ураження коронарних артерій і ступінь стенозування виявились набагато нижчими у зазначеного контингенту досліджуваних. Серед пацієток із ІХС вагому частку складають жінки із ураженням атеросклерозом тільки інтрамуральних гілок коронарних артерій.

Прогностична виживаність пацієток всіх вікових груп із діагнозом стенокардія, значно більш сприятлива, ніж у чоловік того ж віку. У той же час ангінозний біль є предиктором ІХС, тільки в 50-60% випадків жінок, на відміну від 80-99% випадків чоловіків [82, 100]. У жінок рідше відзначається раптова коронарна смерть, і вони рідше переносять ІМ. Ризик передчасної смерті від ІХС у чоловіків в 3,3 рази вище в порівнянні з особами жіночої статі. Передчасним ІМ вважається, якщо він розвинувся у жінок до 65 років, а у чоловіків - до 55 років [241, 269,]. При аналізі глибини пошкодження міокарда у жінок виявлений більш високий відсоток не Q- ІМ, який скоріше за все може бути обумовлений двома причинами: особливостями коронарного кровообігу у жінок, а саме істотним "збіднінням" субендокардіальних відділів міокарда і більш частим ураженням дрібних гілок артерій [293].

У жінок найбільш частим проявом ІХС є стенокардія напруги, і до того ж у них рідше, ніж у чоловіків, захворювання починається з ГІМ, а також достовірно частіше зустрічається атиповий больовий синдром. При наявності одних і тих же клінічних проявів жінки у віці до 50 років госпіталізуються з приводу ІХС в 6,7 рази рідше, ніж чоловіки такого ж віку. Так, протягом року від недіагностованого ІМ вмирають 38% жінок в порівнянні з 25% чоловіків. Важливо відмітити, що 63% жінок, які померли від ІХС не мали раніше жодних симптомів ІХС [150].

Слід зазначити, що прогноз після перенесеного ІМ у жінок гірше, ніж у чоловіків. Так, летальність в перші 28 днів після ІМ склала 16% у жінок і 11% у чоловіків, що пов'язано з наявністю у жінок більшої частоти ускладнень в гострому періоді ІМ: кардіогенний шок, фібриляція шлуночків, АВ-блокада, серцева недостатність. 23% жінок помирають протягом року після перенесеного ІМ. Так, через 6 років після перенесеного ІМ хронічна СН виявляється у 46% жінок [166], у той час як у чоловіків цей показник дорівнює 22%. Жінки значно менше отримують терапію у вигляді аспірину або бета-блокаторів, і також їм рідше проводиться ангіопластика і шунтування [155].

Чинники, які збільшують смертність від ІХС у жінок, є постінфарктна стенокардія, кількість уражених коронарних артерій, наявність стенозу основного стовбура лівої коронарної артерії [169, 189]. Стенокардія в постінфарктному періоді спостерігається у 40,2% жінок і у 26,7% чоловіків. Патологоанатомічні дослідження загиблих при нещасних випадках показали, що атеросклеротичні зміни в коронарних артеріях у жінок є менш вираженими, ніж у чоловіків відповідних вікових груп. Атеросклеротичні зміни судин у жінок відповідають таким у чоловіків, які в середньому на 10-15 років молодше. Дана закономірність виявилася справедливою для всіх вікових груп від 20 до 85 років. При дослідженні поперечних серійних зрізів на всій довжині вільних артерій помітили, що бляшки з надрином фіброзного покриву частіше зустрічаються у жінок і більше молодих осіб, мають менш виражений стеноз просвіту судин в порівнянні з бляшками з розривом, які характерні для чоловіків [217, 249]. Взаємозв'язок між чинниками ризику ІХС та морфологією атеросклеротичної бляшки, включаючи бляшку з розривом фіброзного покриву і холестерин, а також бляшку з ерозією і куріння, однакова у чоловіків і жінок. Однак існує кілька відмінностей у морфології бляшок, пов'язаних зі статтю. Кількісне співвідношення раптово померлих жінок у результаті фатального коронарного тромбозу внаслідок поверхневої ерозії бляшки вище, ніж у чоловіків, особливо у віці до 50 років. Причина цього відносного збільшення пов'язана зі зменшенням в

цій групі частки бляшок з розривом [301]. Зазвичай коронарні бляшки у молодих жінок відрізняються великим вмістом клітин в порівнянні з чоловіками, що, ймовірно, пов'язано зі зниженим рівнем ліпідів у них в крові [51,].

Особливість атеросклеротичних бляшок у жінок репродуктивного віку полягає у відносно невеликому розмірі їх некротичного ядра і наявності кальцинозу, можливо, внаслідок порівняно високого відсотка бляшок із поверхневою ерозією у молодих жінок, а також внаслідок протективної дії естрогенів на формування великого некротичного ядра.

Враховуючи досягнення успіхів у лікуванні пацієнтів із ГКС лише серед чоловічої статі, жінок справедливо можна вважати пацієнтами групи ризику його несприятливого перебігу [315, 317]. Проведення досліджень, які би порівнювали перебіг ГКС серед пацієнтів обох статей із урахуванням віку, додаткових захворювань та чинників судинно-тромбоцитарного гемостазу в доступній нам літературі винайдено не було.

Система гемостазу та її патологія серед пацієнтів із ІХС

В патогенезі атеросклерозу, який є основною причиною розвитку ІХС, велике значення мають порушення в системі гемостазу. Встановлено, що у хворих на ІХС при дослідженні показників гемостазу виявляється активація тромбоцитарно-судинної та плазмової ланки [3, 31, 33]. Крім того, наявна при даній патології ендотеліальних дисфункція і оксидативний стрес несприятливо впливають на клініко-гемодинамічні показники і прогноз життя хворих [37, 45, 48].

Система гемостазу представляє собою комплекс чинників та механізмів, що забезпечують оптимальний агрегатний стан крові в організмі в цілому (рис. 1). У вузькому (прикладному) сенсі термін «гемостаз» застосовують для позначення власне процесу зупинки кровотечі. Система гемостазу включає чинники та механізми: забезпечують коагуляцію білків крові і тромбоутворення - згортання крові; зумовлюють гальмування або блокаду коагуляції білків плазми і процес

тромбоутворення- протизгортююча система крові; реалізують процеси лізису фібрину - фібринолітична система.

Біологічна роль системи гемостазу складається у забезпеченні оптимальних реологічних властивостей крові, а також реалізації процесу гемокоагуляції, адгезії, агрегації і активації формених елементів крові з утворенням тромбу при пошкодженні стінок судин або серця. Це запобігає або зменшує втрату крові організмом.

Численні порушення системи гемостазу розподілені на 3 групи: посилення згортання крові і тромбоутворення - гіперкоагуляція і розвиток тромботичного синдрому; зменшення згортання крові і тромбоутворення - гіпокоагуляція і розвиток геморагічних синдромів; фазне порушення стану системи гемостазу-тромбогеморогічний синдром;

Тромботичний синдром, або тромбофілія - це стан, що характеризується надмірною (неадекватною) коагуляцією крові і тромбоутворенням, що веде до ішемії тканин і органів. Основними причинами тромботичного синдрому є наступні: пошкодження стінок судин і серця переважно внаслідок атерогенезу; патологія формених елементів крові (наприклад, тромбоцитопатії, гемоліз еритроцитів, надмірного підвищення адгезії і агрегації тромбоцитів і еритроцитів); дисбаланс в системі гемостазу, що характеризується: абсолютним або відносним переважанням ефектів прокоагулянтів; недостатністю ефектів антикоагулянтних і фібринолітичних факторів (наприклад, при системному атеросклерозі, ЦД, ГХ).

До механізмів гіперкоагуляції і тромботичного синдрому відносять наступні.

- Надмірна активація прокоагулянтів і проагрегантів.

Найбільш частими причинами цього можуть бути: гіперліпопротеїнемії - ліпопротеїни активують фактор Хагемана (фактор згортання XII) і стимулюють

активність протромбінази; підвищений титр антифосфоліпідних антитіл (IgG, IgM) при антифосфоліпідному синдромі - антитіла до аніонних фосфоліпідів стимулюють реакцію вивільнення прокоагулянтів з тромбоцитів, ендотеліоцитів, кардіоміоцитів і деяких інших клітин та їх подальшу активацію; такий механізм тромбоутворення виявляється, наприклад, при системному червоному вовчаку та ІХС; значні травми м'яких тканин, опіки великої площі, шоківі стани та сепсис.

- Збільшення концентрації в крові прокоагулянтів і проагрегантів (фібриногену, протромбіну, акцелерину, проконвертину, тромбіну, та ін.).

Основними причинами таких змін можуть бути: гіперкатехоламінемія - катехоламіни активують процес синтезу фібриногену (наприклад, при патогенному стресі або феохромоцитомі); гіперкортицизм (з гіперпродукцією глюкокортикоїдів) - глюкокортикоїди стимулюють утворення протромбіну, проакцелеріна, фібриногена; атеросклероз стінок артерій - потенціє синтез фібриногену, протромбіну, фактора Хагемана, антигемофілічних глобулінів та ін.; септицемія, яка стимулює надлишкову продукцію тканинного тромбопластину. Наслідками надмірної активації та / або збільшення вмісту в крові прокоагулянтів і проагрегантів є гіперкоагуляція білків крові, адгезія, агрегація і активація формених елементів крові, утворення одиничних тромбів, генералізований тромбоз (спостерігається при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання);

- Зниження вмісту та/або пригнічення активності прокоагулянтів і проагрегантів.

Найбільш частими причинами цього є спадковий дефіцит антитромбіну - він характеризується зниженням інтенсивності синтезу антитромбіну III, а також його спорідненості до гепарину; печінкова, ниркова або панкреатична недостатність - всі ці стану зумовлюють зниження інтенсивності синтезу антитромбіну III

гепатоцитами; гіперліпопротеїнемії - вони викликають зниження вмісту гепарину в крові (за рахунок його адсорбції на поверхні формених елементів крові та імунних комплексів; спадкова або придбана недостатність протеїнів С і S - вторинний (набутий) дефіцит білків спостерігається при печінковій недостатності, ЦД, лейкозі, масивних травмах, респіраторному дистрес-синдромі дорослих.

- Зниження вмісту та / або пригнічення активності фібринолітиків.

Причинами цього є зниження синтезу і виділення клітинами в кров активатора плазміногену - спостерігається у пацієнтів з атеросклерозом, інфарктом міокарда, ревматоїдним артритом); спадкова або набута гіперпродукція антиплазіна; Зниження продукції фактора XII (наприклад, при васкулітах або ДВЗ-синдромі). Наслідками гіперкоагуляції і тромбозу можуть бути порушення центральної, органно-тканинної і мікро-гемоциркуляції із інфарктом. При цьому характер і тяжкість порушень кровообігу визначаються видом судини, в якому розвивається тромбоз (артерії або вени, мікросудини або магістральні стовбури), числом тромбованих судин, наявністю колатералей і умов для їх розвитку, швидкістю і масштабом процесу тромбоутворення, значимістю для організму, органу або тканини.

- Розлади кровообігу, внаслідок яких не розвинувся інфаркт, обумовлюють гіпоксію тканин і органів, розвиток дистрофічних змін і зниження їх функцій, гіпотрофію і гіпоплазію тканинних і клітинних елементів, здавлення тканини дистальніше місця пристінкового венозного тромбу (розширеної веною і набряклою тканиною), розвитком тромбоемболії (частіше у зв'язку з руйнуванням венозного тромбу).

Найважливішою детермінантою реакції крові на пошкодження стінки судини є активація системи гемостазу, яка забезпечує не тільки формування тромбу і закриття дефекту стінки, а й включення запальної реакції, а в ряді випадків - індукцію системної відповіді на пошкодження [3, 62, 63]. Багаторівнева організація і багатфакторність регуляції системи гемостазу визначають широку

варіабельність проявів патології системи згортання крові і патогенетичних механізмів її розвитку. Вивченню гемостазу присвячена величезна кількість робіт, які дозволили описати клінічні прояви, основи молекулярної біології і генетики геморагічних захворювань, а також визначити тактику і стратегію корекції порушень гемостазу [170, 174, 280]. У той же час аналіз патогенезу різних захворювань внутрішніх органів (коронарна патологія, гостре порушення мозкового кровообігу, гломерулопатії, виразкова хвороба та її ускладнення - гострі кровотечі та ін.) привів до розуміння участі та ролі системи гемостазу у регуляції репаративної регенерації органів. Зокрема, у розвитку дизрегенераторного синдрому, асоційованого з порушенням перебігу запалення, ангиогенезу і репарації тканин. Так, доведено роль факторів системи гемостазу (пурини, тромбін, CD40 та ін.) у розвитку атеросклерозу і атеротромбозу, що супроводжується ураженням коронарних і церебральних судин; підтверджено участь тромбіну, тромбоксанов, р-селектину та інших рецепторів тромбоцитів у патогенезі гломерулопатій; обговорюються механізми порушення міжмолекулярних зв'язків у системі коагуляції і функціонуванні тромбоцитів при кровотечах різної локалізації [11].

В даний час сучасна стратегія діагностики порушень у системі згортання крові базується на комплексному аналізі всіх ланок регуляції гемостазу. Такий аналіз включає, як правило, оцінку реологічних властивостей крові, показників реактивності судинної стінки (ендотелій- і адренозалежна регуляція), адгезії і агрегації тромбоцитів [164]. При тривалому патологічному процесі, що супроводжується порушеннями гомеостазу, важлива роль відводиться параметрам функціонального стану тромбоцитів: спонтанна і індукована агрегація, рівень фактора Віллебранда, метаболічний гомеостаз тромбоцитів. При аналізі системи плазмової коагуляції враховуються механізми реалізації зовнішнього і внутрішнього шляхів. Причому вивчення факторів коагуляції має сенс лише при одночасній оцінці системи антикоагуляції плазми крові, що враховує стан фізіологічних антикоагулянтів (антитромбіну III, білка С, тромбомодулина,

інгібітора зовнішнього шляху активації згортання крові). І нарешті, судити про ефективність гемостазу не можна без аналізу стану системи фібринолізу (ключовими показниками якого є характеристика фібринолізу, рівень інгібітора активатора плазміногену та ін.) [29].

Ефективність системи гемостазу залежить від сполученої активації тканинних факторів і стінки судин, коагуляційної здатності крові і функції тромбоцитів. Саме тромбоцити відіграють ключову роль у системі гемостазу і саме ці клітини створюють основу клітинної ланки системи гемостазу. Істотне значення має ряд факторів згортання крові, які знаходяться як всередині, так і фіксовані на їх рецепторах. В даний час відомо, що функціональна активність тромбоцитів залежить від рН середовища, інтенсивності транспорту Ca^{2+} , K^{+} і Na^{+} , активності ряду ферментів [3, 5, 55]. У той же час, стан основних метаболічних процесів в тромбоцитах досі не вивчено.

Таким чином, оптимальною моделлю для аналізу системи тромбогенеза є тромбоцити, що обґрунтовується низкою положень. По-перше, тромбоцити являють собою інтегральну частину фізіологічного відповіді на пошкодження судинної стінки. По-друге, тромбоцити можуть модулювати статус різних ланок системи коагуляції, ендотелію і сполучної тканини (система факторів росту). По-третє, тромбоцити є тригерами запальної відповіді в місці пошкодження (за рахунок експресії Р-селектину, CD40, звільнення серотоніну і гістаміну, тромбоксану A_2 - TXA_2 та ін.). І по-четверте, є мішенню системних і локальних регуляторів, а значить, можуть відображати реактивність організму [1, 99, 195].

Тромбоцитарний гемостаз. Антитромбоцитарне лікування у хворих із ІХС, методика визначення його ефективності. Висока реактивність тромбоцитів і її значення серед пацієнтів жіночої статі.

Формування на поверхні атероми тромбу, розміри якого можуть змінюватись, створює умови для нестабільності кровообігу, неврологічному та коронарному дефіциті. Тромбоутворення на поверхні розриву фіброзної

покришки виникає в основному через активацію тромбоцитів і каскаду коагуляції. Таким чином, призначення препаратів, які інгібують функцію тромбоцитів, є найбільш обґрунтованим для профілактики та лікування всіх проявів атеротромбозу.

Слід наголосити, що в той час, як в літературі з'являються все більше даних щодо відмінностей агрегаційної активності серед жінок різного віку, зокрема із супутніми ССЗ [61-63, 85], лікування пацієнтів на ГКС, в тому числі антитромбоцитарна терапія, не відрізняється для обох статей, за винятком ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбST). Згідно останніх регламентуючих документів США 2014 року жінкам низького ризику (тропонін-негативні) не слід виконувати ранню інвазивну терапію, через її можливо більшу шкоду, ніж користь, в порівнянні із чоловіками [87, 88, 126, 133]. Враховуючи першочергове значення в лікуванні ішемічного інсульту антитромбоцитарних засобів, а саме АСК і клопідогрелю, а також ризику розвитку ускладнень, зокрема кровотеч, на думку авторів, слід зважено підходити до вибору антиагрегантів та контролю за їх ефективністю, особливо серед жіночої статі, яку можна розглядати додатковим ризиком серцево-судинних подій [9,13].

Розбіжності у клінічній відповіді на прийом блокаторів рецепторів P2Y₁₂ тромбоцитів та тривалі дослідження в цьому напрямку зумовили вперше створення консенсусу і оновлення визначення реактивності тромбоцитів до АДФ та пов'язаною з нею ішемією та кровотечами [103, 118, 177, 196, 231, 266]. Препарати вказаної групи, базуючись на результатах клінічних досліджень, були впроваджені в практику під гаслом «на будь-які випадки життя», проте при рівномірній більш потужній антитромбоцитарній відповіді прасугрелю та тікагрелору, фармакодинамічний ефект клопідогрелю був доволі мінливим. Переконливі докази численних наукових досліджень виявили зв'язок між високою реактивністю тромбоцитів (ВРТ) до АДФ і ризиком розвитку ішемічних подій, зокрема тромбозу стента після виконання перкутанного коронарного втручання (ПКВ). Слід наголосити, що великі рандомізовані дослідження персоналізованої

антитромбоцитарної терапії, спростували користь тестування функції тромбоцитів щодо покращення наслідків у пацієнтів із низьким абсолютним ризиком. Проте, після появи поняття ВРТ та створення консенсусу із зазначенням методів її визначення, оновлені настанови в кардіології [138, 257, 307] почали рекомендувати виконання тестування функції тромбоцитів задля полегшення вибору інгібіторів P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів серед пацієнтів високого ризику, яким виконується ПКВ (клас IIb). В той же час, рутинне дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів поки що не рекомендоване (клас III). Зважаючи на широке застосування клопідогрелю і його доведену дію при лікуванні ішемічного інсульту, за умов ГКС корисним би стало застосування терміну ВРТ та його визначення та вивчення в неврологічній практиці. В зв'язку з чим, авторами даної статі було вирішено зупинитись на вкрай важливих моментах консенсусу.

Велика кількість нещодавніх спостережень за участю більш ніж 20000 пацієнтів показала, що ВРТ під час лікування клопідогрелем є сильним і незалежним чинником ризику тромботичних ускладнень для пацієнтів, яким було виконано ПКВ. Варто згадати і масштабні дослідження ARCTIC та GRAVITAS, результати яких дали підставу для припущення, що ВРТ є додатковим чинником ризику, що не модифікується, несприятливих серцево-судинних подій [279].

Наразі пропонується безліч методик і приладів для тестування функції тромбоцитів, серед яких найбільш відомим є VerifyNow оцінка P2Y₁₂ (Accumetrics, Сан Дієго, Каліфорнія) та Multiplate Analyzer (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Базель, Швейцарія). Застосування вказаних приліжкових аналізаторів повністю пододало безліч технічних та методологічних обмежень попередніх аналізів, у тому числі звичайної агрегометрії зі світло пропусканням [121].

Перші малочисельні дослідження, які базувались на визначенні тромбоцитарної реактивності тромбоцитів турбидиметричним агрегометром, виявили, що поява ішемічних ускладнень під час та після виконання ПКВ залежить від рівня тромбоцитарної активності. Так, з'явилась думка про існування «терапевтичного вікна реактивності тромбоцитів», яка за аналогією із

міжнародним нормалізаційним співвідношенням при лікуванні варфарином, дозволить встановити індивідуальну достатню дозу антиагрегантного засобу.

В спостереженні 2533 пацієнтів, яким було виконано ПКВ і визначена тромбоцитарна активність за допомогою «Multiple analyzer», встановлено, що хворі з рівнем довільних агрегатних одиниць (АО) > 46 були визначені як «клопідогрел-нечутливі». Таке порогове значення було пов'язано з появою в 30-денний термін елевації сегмента ST. В той же час, пацієнти з показниками < 19 (АО) були визначені як «з підвищеною чутливістю до дії клопідогрелю», при цьому зазначена межа була пов'язана із ризиком виникнення кровотечі впродовж госпітального періоду [235]. При застосуванні тромбоеластографії було визначено, що збільшення максимальної амплітуди при додаванні АДФ > 47 мм має високу прогностичну цінність виникнення ішемічних подій після проведення ПКВ впродовж 3 років на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії, а її зниження < 31 мм пов'язане із виникненням кровотеч. Для аналізатору «VerifyNow P2Y12» було встановлено, що значення одиниць тромбоцитарної реактивності (PRU) > 239 асоціюється із виникненням ішемічних подій, а PRU < 86 - із ризиком кровотеч впродовж 30 днів [25]. Власне це і визначає стрижень «персоналізованої антитромбоцитарної стратегії»

Таким чином, небезпека виникнення ішемічних подій у пацієнтів із ВТР доведена на різноманітних аналізаторах функції тромбоцитів. В той же час, взаємозв'язок ВРТ із ризиком виникнення ішемічного інсульту або його рецидивами до цього часу ще не була вивчена. Проте, можна припустити, що потреба у виконанні таких робіт обов'язково виникне, особливо серед пацієнтів високого ризику, із супутніми ЦД і хронічним захворюванням нирок, перенесеними в анамнезі ішемічними «судинними» подіями, похилого віку та жінок.

Важливо відмітити, що проведені дослідження в кардіології стосувались переважно короткого терміну спостереження за хворими (не більше 60 днів), в той час, як для лікування пацієнтів із інфарктом міокарда та інсультом не менш важливим є вивчення тромбоцитарної реактивності для віддалених прогнозів.

Крім того, проведені дослідження щодо лікування ВРТ більшими дозами клопідогрелю не виявили зменшення несприятливих серцево-судинних подій, що нашоє на думку щодо необхідності переходу на антитромбоцитарні препарати з іншим механізмом дії.

Безумовно, ВРТ не слід вважати єдиним чинником ризику розвитку найближчих ішемічних ускладнень. В консенсусі 2013 року зауважено, що підвищення функціональної здатності тромбоцитів повинне бути оцінено серед пацієнтів високого ризику із ГКС або ІМ в анамнезі, які лікуються клопідогрелем. Крім того, додатковими показами для визначення ВРТ може бути знижена систолічна функція лівого шлуночка, високий індекс маси тіла та ЦД. Тромбоцитарна активність не повинна розглядатися в якості єдиного прогностичного маркера виникнення тромботичних подій. Алгоритм сумарної оцінки ВРТ, рівнів біомаркерів та клінічних чинників можуть покращити прогнозування ризику та сприяти персоналізованій антитромбоцитарній терапії. Особливо небезпечним ускладненням лікування ішемічного інсульту і ГКС є кровотечі, при чому у випадку ішемічного інсульту зростає ризик його трансформації у геморагічний [164]. Визначення тромбоцитарної активності може бути абсолютно корисним при лікуванні пацієнтів із зазначеною патологією антиагрегантами. Відомо, що знижена функціональна активність тромбоцитів різко підвищує ризик кровотеч. Таким чином, визначення терапевтичного вікна для антиагрегантної терапії, зокрема клопідогрелю, є надзвичайно важливою та актуальною проблемою задля досягнення більшої безпечності та ефективності лікування пацієнта в невідкладній кардіології.

Гемокоагуляційні механізми

Згортання крові - багатоступінчастий ферментативний процес, в якому беруть участь білки-протеази, неферментні білкові акцелератори процесу і кінцевий субстратний білок - фібриноген [11]. Згортання крові може функціонувати за внутрішнім механізмом, в якому спостерігається послідовна

активація факторів XII, XI, IX + VIII, X + V і II і за зовнішнім, який починається із надходження в кров ззовні тканинного фактора (фактор III). Фактор III і фактор VIIa утворюють активний комплекс, під впливом якого активуються в присутності іонів кальцію і фосфоліпідних мембран X, V і II. Активований фактор X не тільки переводить протромбін (фактор II) в тромбін (фактор IIa), але ретроградно активує комплекс фактор III-фактор VIIa. Обидва шляхи замикаються на факторі X, услід за чим вони сходяться і аж до утворення фібрину зливаються в єдиний потік. Однак зовнішній і внутрішній механізми початкового етапу згортання крові не відокремлені повністю один від одного. Вони взаємодіють між собою шляхом взаємної активації факторів XII і VII, VII і IX. Фактор Xa ретроградно активує фактор VII в комплексі з фактором III і Ca^{2+} [3, 14].

Подовження або вкорочення протромбінового часу при нормальних показань ях тромбінового тесту (відображає перехід фібриногену в фібрин при додаванні тромбіну) може бути обумовлено дефіцитом або надлишком факторів VII, X, V і II, причому порушення тільки в цьому тесті при нормальних показаннях всіх інших коагуляційних проб може бути пов'язане лише із коливанням рівня фактора VII. При цьому, внутрішній механізм початкового етапу згортання крові реалізується ланцюговою (каскадною) реакцією, в яку послідовно включаються фактори XII, XI, IX і VIII. Активація цим шляхом ініціюється контактом крові (плазми) із субендотелієм, особливо колагеном, що веде до утворення активного «контактного» комплексу, до якого входять фактор XIIa-калікреїн-фактор XIa [31].

Згортання по внутрішньому механізму оцінюється шляхом визначення загального часу згортання крові (від моменту вилучення її з судинного русла до проутворення згустку у пробірці), але набагато точніше - по АЧТЧ. У цьому тесті посилюються і стандартизуються контактна (додаванням каоліну) і фосфоліпідна (додаванням кефаліну) активація процесу згортання. Трансформація протромбіну в тромбін реалізується протромбіназним комплексом, в якому активним початком

є фактор Ха, а акцелератором процесу - фактор Va [14]. При цьому від протромбіну відщепляються фрагменти 1 + 2, після чого одноланцюгова молекула протромбіну трансформується спочатку в мейзотромбін, а потім у двухланцюговий активний фермент - тромбін (фактор IIa). Активація фактора X на фосфоліпідній мембрані різко прискорюється Ас-глобуліном (фактором V), який, як і фактор VIII, активується за механізмом зворотного зв'язку першими невеликими дозами тромбіну [11, 14].

Кінцева фаза згортання крові, як відомо, характеризується трансформацією розчиненого в плазмі фібриногену у волокна фібрину, які утворюють основний каркас згустку крові [5]. В системі згортання крові діють сили не тільки самоприскорення, але і подальшого самогальмування, в силу чого фактори згортання крові та їх метаболіти набувають антикоагулянтні властивості. Так, наприклад, фібрин пов'язує і інактивує великі кількості тромбіну і фактора Ха. Гальмують кінцевий етап згортання і продукти розщеплення фібриногена плазміном [3, 8].

Значна частина тромбіну, яка утворилась при активації системи згортання системи крові, зв'язується з тромбомодуліном судинної стінки і втрачає при цьому здатність викликати утворення фібрину і активувати фактор XIII.

Разом з тим такий заблокований тромбомодуліном тромбін зберігає здатність активувати систему найважливіших антикоагулянтів - протеїнів C і S, викликати через них активацію фібринолізу. З цієї причини тромбін трансформується в потужний антитромботичний агент [21]. У процесі постійної слабкої активації згортання крові, що носить в організмі перманентний характер, фактично весь тромбін зв'язується із тромбомодуліном і, не викликаючи гемокоагуляції, підтримує в активному стані зазначений вище протизгортуючий механізм і рідкий стан циркулюючої крові [16].

Найважливішу роль у підтримці рідкого стану крові відіграє система фізіологічних антикоагулянтів, в яку входять клітинні і гуморальні компоненти

[17]. До клітинних компонентів, які забезпечують підтримання крові в рідкому стані в циркуляції, насамперед, належать клітини ретикулоендотеліальної системи та гепатоцити, які специфічно видаляють активовані фактори згортання крові і фібриноген без будь-якого впливу на їх попередники. Гуморальний компонент складається з фізіологічних антикоагулянтів, які тим чи іншим шляхом інактивують (інгібують) активні фактори згортання крові. Серед них найбільш значущими для практики є антитромбін III, протеїни C і S. Антитромбін III інактивує серинові протеази, а саме, тромбін і всі попередні до його утворення активні фактори (за винятком факторів VIIIa і Va), шляхом утворення з ними неактивних комплексів [27]. Інактивація факторів VIIIa і Va - найсильніших каталізаторів утворення тромбіну – здійснюється іншими білками, так званої системою протеїнів C і S, яка активується комплексом, що утворюється при взаємодії тромбіну з тромбомодуліном (специфічним рецептором судинної стінки). Активоване цим комплексом плазмовий протеїн C у присутності свого кофактора - протеїну S - протеолітично розщеплює фактори VIIIa і Va і таким чином переривається реакція утворення активного фактора X і тромбіну [6, 9].

Зазначені антикоагулянти синтезуються в печінці. Але на відміну від антитромбіна III, синтез протеїнів C і S залежить від вітаміну K [31], при дефіциті якого можуть розвинути рецидивуючі тромбози. Зниження рівня природних антикоагулянтів, як правило, супроводжує венозні тромбози і може бути як наслідком генетичних порушень (вроджені тромбофілії), так і результатом їх споживання, наприклад, під час дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [31].

Ферментна система, що викликає прогресуюче асиметричне розщеплення фібриногену та фібрину, позначається як фібринолітична або плазмінова система. Головним діючим початком цієї системи є протеолітичний фермент - плазмін, що міститься в плазмі у вигляді профермента (плазміногену). У крові, яка циркулює, плазміноген зустрічається в двох різних формах - у вигляді інтактного глу-

плазміногену і у вигляді лиз-плазміногену, якій частково підлягав протеолізу -, який в 10-20 разів швидше трансформуються в активний плазмін [31].

Основними активаторами зовнішнього механізму є активатор тканинного плазміногену, на частку якого приходиться близько 70% загальної активаторної активності. Інші активатори – урокіназа, яка продукується в юкта-гломерулярному апараті нирок і активатори з інших тканин і клітин крові (моноцитів, тромбоцитів та ін.).

Внутрішня активація плазміногену частково здійснюється комплексом фактора XIIa з калікреїну (так званий «XIIa-залежний фібриноліз») і частково - іншими механізмами, в тому числі антикоагулянтним комплексом «протеїни C + S».

Протидіє фібринолізу інгібіторна система, найважливішими компонентами якої є інгібітори тканинного активатора плазміногену, що позначаються як PAI-1 і PAI-2, антиплазміном (у тому числі найпотужніший з них - α 2-антиплазмін) та інгібітори трансформації плазміногену в плазмін [89, 187]. Більш слабкою інгібіторною дією володіють α 2-макроглобулін, C1-естеразний інгібітор, антитрипсин, антитромбін III та ін. [29].

Особливості порушень всіх ланок системи гемостазу у жінок із ІХС на даний час вивчені ще недостатньо. Залишається відкриттям питання які зміни реології крові виникають у жінок із різними чинниками ризику та різними формами ІХС. В зв'язку із чим актуальним є питання вивчення показників тромбоцитарного плазмового гемостазу і їх взаємозв'язок їх змін із жіночою статтю.

Вплив рівня жіночих статевих гормонів на розвиток та перебіг ІХС

Захворювання серця є провідною причиною смерті у жінок, хоча ІХС у них починається пізніше, ніж у чоловіків [45, 238f]. У більшості жінок ІХС розвивається в періоді постменопаузи; вважається що жіночі статеві гормони запобігають ранньому розвитку атеросклерозу. В дослідження окремих авторів

[38] маніфестація ІХС була приблизно в одному віці - старше 55 років, тобто в період постменопаузи. Для визначення впливу жіночих статевих гормонів на розвиток і перебіг ІХС розглядались дві групи жінок - зі зниженим та «нормальним» (для цього періоду життя) рівнем естрадіолу. Відмінностей між віком маніфестації ІХС та часом між настанням менопаузи і маніфестацією ІХС не було виявлено, тобто розвиток ІХС у даній віковій групі не залежало від рівня естрадіолу в крові [211]. Треба відзначити, що рівень прогестерону між групами не відрізнявся, в той же час майже половина жінок в обох групах мали його знижений рівень. У літературі є досить суперечливі дані. Так, у ряді досліджень було показано позитивний вплив естрогенів на ліпідний профіль, сприятливий вплив на функцію ендотелію, протизапальну та антиоксидантну дію [81, 115, 119, 127, 129, 275]. Замісна терапія естрогенами в ряді робіт експериментального характеру показала зниження швидкості розвитку атеросклерозу, мінімізацію розмірів ІМ та поліпшення функції лівого шлуночка при коронарній оклюзії [131, 137, 141, 142]. За думкою Т.В. Clarkson, в пременопаузі в клініці і в експерименті дефіцит естрогенів призводить до розвитку і прогресування атеросклерозу з позитивним результатом замісного застосування малих доз естрогенів [160, 161, 181, 193]. У періменопаузі і ранній постменопаузі лікування естрогенами запобігає прогресуванню атеросклерозу, а у жінок молодше 60 років гормонозамісна терапія дозволила знизити смертність (ОР 0,61, 95% ДІ 0,39-0,95). У пізній постменопаузі, навпаки, спостерігався негативний вплив естрогенів, яке виражалось не тільки в збільшенні прогресування атеросклерозу, але і в розвитку інших небажаних ефектів у вигляді онкологічних захворювань та ін. Більш того, підвищений рівень ендогенного естрадіолу був розцінений як новий фактор ризику ІХС та гіпертонічної хвороби у жінок старше 65 років [68, 70, 77, 194, 221, 222].

Застосування в анамнезі ГЗТ було пов'язано з нормальним вмістом естрадіолу, в подальшому у цих жінок рідше відзначали ІМ. За клінічним перебігом обидві групи хворих не відрізнялися. Виключення склало те, що при

низькому вмісту естрадіолу частіше відзначалися нестабільний перебіг хвороби, розвиток повторних ІМ в анамнезі та формування аневризми ЛШ. Слід відзначити, що це були поодинокі випадки і більшою мірою, ймовірно, пов'язані зі станом системи згортання і функції тромбоцитів і, відповідно, витікаючими звідси наслідками - ускладненнями. У той же час цікавим виявився факт, що при нормальному вмісту естрадіолу спостерігалось переважне множинне і дифузне ураження коронарних артерій. За результатами окремих досліджень у жінок з підвищеним вмістом ендogenous естрогенів розвивалась ІХС, а у жінок з більш низьким його вмістом ІХС не розвивалася [59, 83]. Слід відмитити, що середній вік обстежених груп жінок не перевищував 60 років, тоді як у літературі повідомляється про підвищений вміст естрадіолу, як нового фактору ризику ІХС у дослідженнях, в яких брали участь жінки старше 65 років і порівнювалися групи з ІХС і без ІХС. У жінок з низьким вмістом естрадіолу в постменопаузі частіше зустрічається гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Характер і виявлення порушень ліпідного обміну між групами достовірно не відрізнялись, за винятком середнього вмісту ліпопротеїдів низької щільності, яке було більше у жінок з нормальним рівнем естрадіолу. Всі обстежені жінки лікувались статинами, але результати лікування суттєво відрізнялись. В групі із низьким вмістом естрадіолу у половини жінок був досягнутий цільовий рівень, тоді як у жінок з нормальним його вмістом - тільки у 10%. За даним І.Є. Чазов і співавт., під час менопаузи вміст холестерину і його фракцій підвищується відповідно на 10, 14 і 4-8%, в той час як рівень ліпопротеїдів високої щільності не змінюється [107, 109, 130, 132]. Таким чином, множинне і дифузне ураження коронарних артерій, проведення аортокоронарного шунтування, високий вміст атерогенних ліпопротеїнів низької щільності, незадовільний результат лікування статинами більше характерні для жінок з ІХС і нормальним вмістом естрадіолу в період постменопаузи. Навпаки, низький вміст естрадіолу в крові поєднується із локальним ураженням коронарних артерій, що потребує ендovasкулярної реваскуляризації. У той же час при зниженому вмісті естрадіолу збільшується

відносний ризик гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії.

Маловивченим залишається питання впливу естрадіолу на перебіг ГКС, як однієї із основних причини смерті жінок.

Значно менше робіт присвячено впливу на серцево-судинну систему прогестерону, зміни якого є співставними із естрадіолом під час перименопаузального періоду. Існує припущення, що прогестерон в достатній продукції здатний попереджувати ефект альдостерону щодо порушення ендотеліальної функції [21]. За думкою інших авторів, прогестерон протидіє сприятливому впливу естрадіолу щодо збільшення вивільнення в плазмі крові метаболітів оксиду азоту [137, 147, 251]. Враховуючи останнє, доречним би стало вивчення прогностичного значення зниженого рівня прогестерону на ризик виникнення ускладнень ГКС.

Мікроальбумінурія як додатковий чинник ризику розвитку та перебігу ІХС

Патологія нирок серед хронічних неінфекційних хвороб займає важливе місце через значну поширеність, різкого зниження якості життя, високої смертності і призводить до необхідності застосування дорогих методів замісної терапії в термінальній стадії - діалізу та пересадки нирки. Хронічне захворювання нирок (ХЗН) є істотним чинником депопуляції за рахунок її впливу на кардіоваскулярні події.

Зниження функції нирок необхідно розглядати в якості причини прискореного розвитку змін серцево-судинної системи, що, мабуть, пояснюється тими метаболічними і гемодинамічними зрушеннями, які супроводжують розвиток ниркової дисфункції і, які забезпечують в такій ситуації формування

нетрадиційних факторів ризику: альбумін-/протеїнурія, системне запалення, оксидативний стрес, анемія, гіпергомоцистеїнемія та ін. [9, 10, 113].

Взаємовідносини дисфункції нирок і змін серцево-судинної системи носять багатогранний характер і вибудовуються за типом зворотного зв'язку. У цьому контексті, з одного боку, нирка може виступати як орган-мішень для дії більшості відомих факторів, пов'язаних з серцево-судинними змінами; з іншого - активно втручатися у формування системних метаболічних і судинних патологічних процесів, будучи активним генератором і традиційних, і нетрадиційних факторів ризику [201, 229, 253].

Уявлення про взаємозв'язок патологічних процесів в серцево-судинній системі та нирках, двонаправленість дії факторів ризику, клінічна передбачуваність кінцевих результатів такого поєднання, з одного боку, дозволяє представляти дані взаємини як безперервний ланцюг подій, складових кардіо-ренального континууму. З іншого - відкриває додаткові перспективи первинної та вторинної профілактики не тільки серцево-судинних захворювань, але і ХЗН. Найбільш раннім маркером ураження гломерулярного бар'єру задовго до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), є МАУ [183, 192,]. Прийнято вважати, що МАУ відображає наявність в організмі генералізованої ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі, як збільшення ризику виникнення та прогресування атеросклерозу, так і ураження нирок з розвитком ниркової недостатності. Таким чином, артеріальна гіпертензія і МАУ можуть бути одночасно зараховані як до факторів ризику серцево-судинної патології, так і до факторів ризику ХЗН. Аналогічна ситуація простежується і щодо інших факторів ризику, які довгий час ніяк не співвідносяться з нирковою патологією.

Під МАУ розуміють рівень екскреції альбуміну з сечею від 30 до 300 мг / добу (або від 20 до 200 мкг / хв). У європейських країнах для визначення втрат білка з сечею нерідко використовують величину відносини альбумін / креатинін в сечі - на МАУ відповідно вказують цифри 2,5-30 мг / ммоль у чоловіків і 3,5-30 мг

/ ммоль у жінок [91]. Визначення екскреції альбуміну з сечею проводиться в ранковій або добовій порції сечі. Рівень альбумінурії має високу варіабельність - до 30%, на яку впливають: фізична активність, лихоманка, а також супутня патологія: неконтрольована гіпертензія і гіперглікемія, серцева недостатність.

Численні роботи в останні десятиліття присвячені дослідженню клінічної, у тому числі прогностичної, значущості МАУ, методів її виявлення та кількісного визначення, а також лікувальних заходів, спрямованих на боротьбу з даними патологічним станом. Інтерес до проблеми пояснюється тим, що МАУ розцінюється як один з ранніх несприятливих прогностичних ознак і факторів ризику розвитку ураження органів-мішеней при таких широко поширених захворюваннях, як АГ і СД. У той же час, за даними досліджень Copenhagen City Heart Study-3 [10], і більш низька екскреція альбуміну з сечею також може вказувати на підвищений ризик захворювань ССС і кардіоваскулярної смерті. МАУ є найважливішою ранньою ознакою ураження нирок, що відображає початкові стадії патології судин (ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу), і незмінно корелює зі збільшенням захворюваності ССС та смертності. За даними клінічних досліджень, навіть невелике підвищення екскреції альбуміну з сечею асоціюється зі значним зростанням ризику кардіоваскулярних подій, у тому числі фатальних. Прогресуюче збільшення рівня МАУ однозначно вказує на погіршення стану судин і, відповідно, обумовлює додаткове підвищення ризику [86]. У зв'язку з цим МАУ визнана незалежним фактором серцево-судинного ризику і найбільш раннім (доклінічних) ознакою ураження таких вразливих органів-мішеней, як нирки. МАУ - наслідок підвищеної втрати альбуміну з плазми крові через ендотелій і тому визначається як маркер розвитку системної ендотеліальної дисфункції. А ендотеліальна дисфункція характерна для ранніх стадій атеросклерозу і безпосередньо пов'язана з підвищенням серцево-судинного ризику. Нещодавно встановлено зв'язок МАУ з вираженим коронарним атеросклерозом за даними ангіографії [183]. В одному з субдосліджень LIFE [252] було виявлено, що підвищена екскреція білка з сечею чітко асоційоване з

лівошлуночковою гіпертрофією, причому незалежно від віку, статі, раси, рівня артеріального тиску, наявності ЦД, куріння, рівня креатиніну у крові. У великому британському дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) МАУ виявлялася у 12% хворих з вперше виявленим ЦД 2-го типу і майже у 30% хворих з тривалістю захворювання більше 12 років. Поява нових випадків МАУ у хворих на ЦД коливається від 1 до 3% на рік. Під наглядом більшості досліджень, серед нелікованих хворих з м'якою та помірною АГ поширеність МАУ варіює від 15 до 40%, складаючи в середньому близько 25%. Частота виявлення МАУ вище у хворих з вперше виявленою АГ і при неадекватній гіпотензивній терапії. У нещодавно завершеному великомасштабному дослідженні i-SEARCH (2007) за участю близько 22 тис. хворих з 1750 центрів МАУ зустрічалася у більшості пацієнтів з АГ: у 53-71% випадків, при цьому найвищі рівні екскреції білка з сечею реєструвалися при неконтрольованій АГ. У дослідженні DIABHYCAR (2003) достовірно продемонстровано, що виявлення МАУ асоційоване з високим ризиком розвитку СН. У дослідженні MICROHOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes Heart Outcomes Prevention Evaluation) пацієнти з вихідною МАУ мали достовірно вище ризик великих кардіоваскулярних проявів, загальної смертності та госпіталізацій, пов'язаних із СН у порівнянні з хворими, що не мали початково МАУ, причому незалежно від наявності ЦД. В опублікованому нещодавно метааналізі вивчався взаємозв'язок МАУ і кардіоваскулярної захворюваності за даними 26-когортних досліджень, що включали майже 170000 хворих. Пацієнти з МАУ мали на 50% вище ризик розвитку ССЗ, ніж без МАУ. Результати дослідження PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) дали переконливі докази того, що МАУ - потужний предиктор серцево-судинної смертності в популяції, незалежно від інших факторів ризику. Необхідно відзначити, що взаємозв'язок між МАУ та серцево-судинною захворюваністю вдавалося виявити навіть при дуже низьких показниках екскреції білка з сечею. Так, у дослідженні Copenhagen City Heart-3 2004 р. ризик ішемічної хвороби серця і смерті від захворювань серцево-судинної системи підвищувався (причому незалежно від наявності АГ, СД і патології

нирок) вже при рівні альбумінурії > 4.8 мкг / хв, що значно менше загальноприйнятого нижнього порогу для діагностики МАУ (20 мкг / хв) [252]. Численні експериментальні, клінічні та епідеміологічні дослідження вказують на те, що МАУ є одним з найважливіших незалежних факторів ризику серцево-судинних та цереброваскулярних подій, також смерті від них. Таким чином, проведені дослідження ще раз підтвердили, що пацієнти з вихідною МАУ мали вищий ризик загальної смертності, повторних госпіталізацій, пов'язаних із СН, ніж пацієнти без МАУ. На підставі цих даних можна зробити висновок, що МАУ є ранньою доклінічною ознакою ендотеліальної дисфункції судин і достовірним маркером високого серцево-судинного ризику.

Вивчення тромбоцитарного та плазмового гемостазу, порушення яких в першу чергу зумовлюють виникнення атеротромботичних ускладнень активно не виконувалось у пацієнтів зі збереженою функцією нирок (>90 мл·хв⁻¹·1.73м⁻²) та наявною МАУ, тоді як залишається нез'ясованим клінічне та прогностичне значення його параметрів, та їх вплив на ефект лікувальних заходів, зокрема антитромбоцитарного лікування серед жінок. Слід пам'ятати, що незважаючи на значні успіхи у лікуванні ГКС, пацієнти жіночої статі мають більш високу частоту ускладнень та летальності в порівнянні із чоловіками [202, 283, 284, 318], а вивчення активності тромбоцитів серед жінок із МАУ мало би надзвичайно важливе значення. Вивчення та порівняння взаємозв'язку активності судинно-тромбоцитарного та плазмового гемостазу у жінок та чоловіків із збереженою функцією нирок та наявною МАУ та результатів перебігу ГКС із елевацією сегмента ST (ГКСізST). наразі є надзвичайно актуальним, дані такого дослідження дозволили оптимізувати діагностику та лікування порушень реологічних властивостей крові та запобігти розвиткові основних ускладнень.

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

1. Нетяженко Н. В. Відмінності ішемічної хвороби серця у жінок та чоловіків / Н. В. Нетяженко // Укр. наук.-мед. молодіж. журнал. – 2014. – № 4. – С. 95–100.
2. Нетяженко Н. В. Оцінка ефективності антитромбоцитарних препаратів у неврологічній та кардіологічній практиці: стан проблеми, гендерні відмінності, можливості оптимізації / Н. В. Нетяженко // Укр. неврол. журнал. – 2015. – № 2. – С. 14–18.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Дисертаційна робота базується на результатах вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу ІХС, зокрема її гострих форм, та порушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу серед 866 хворих. Ретроспективна частина роботи включає 520 пацієнтів на ІМ із елевацією сегмента ST (ІМзST) (309 чоловіків і 211 жінок). Проспективний аналіз включає в себе комплексне обстеження та лікування 346 хворих: із ризиком розвитку ІХС впродовж наступних 10 років за шкалою SCORE [143]- 92 особи (38 чоловіків і 54 жінки), зі стабільними формами ІХС- 40 осіб (100,0% жінок), із діагнозом ГКСбST- 65 пацієнтів (100,0% жінок), із діагнозом ГКСізST -152 пацієнти (79 чоловіків та 73 жінки).

Нормативні величини досліджуваних показників були отримані при обстеженні 35 практично здорових осіб. Середній вік здорових осіб становив $46,3 \pm 4,7$ років (від 39 до 48 років), в тому числі 17 чоловіків (48,6%) та 18 жінок (51,4%).

В ретроспективний аналіз не ввійшли пацієнти, які мали наступні критерії виключення: вік менше 18 років та старше 70, госпіталізація пізніше 1 доби від початку основних симптомів захворювання, кардіогенний шок, які розвинувся на догоспітальному етапі, гострий перикардит, симптоми гострої розшаровуючої аневризми аорти, ІМ, спровокований аритмією або інфекцією; неконтрольована АГ, ознаки тяжкої серцевої недостатності (СН) III-IV ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, фракція викиду лівого шлуночка менше 45%, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатія, легенева гіпертензія, гострий ішемічний та/або геморагічний інсульт, ЦД типу 1 та типу 2 зі вторинною потребою в інсуліні, тяжкі хронічні захворювання нирок (із розрахованою

швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) та печінки та інші тяжкі супутні захворювання, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців.

Зазначені параметри стали критеріями виключення і для проспективної частини роботи. Крім того, хірургічна або передчасна менопауза (до 35 років), вживання замісної гормональної терапії та порушення функції щитоподібної залози були додатковими критеріями виключення для пацієнтів жіночої статі.

Пацієнти ретроспективної частини роботи знаходились на лікуванні у відділенні кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з 01 січня 2010 року по 01 січня 2011 року з діагнозом ГКСіST, з яких- 211 (40,6%) жінки і 309 (59,4%) чоловіки. Вік пацієнтів варіював від 41 до 75 років і в середньому становив $61,4 \pm 5,7$.

З 01 вересня 2012 року до 30 червня 2015 року пацієнти проспективної частини роботи були госпіталізовані у відділення кардіологічної реанімації та інфарктні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва та у відділення кардіології та денний стаціонар Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня №2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»» м.Києва, бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Хворі на ГКСіST були поділені на 2 групи залежно від статі: групу I склали 211 жінок; середній вік $68,3 \pm 2,1$ років. Серед пацієнтів групи I були виявлені хворі із ожирінням (56 осіб), обтяженою спадковістю щодо ІХС (64 особи), із АГ (113 осіб) та порушенням ліпідного профілю. У 34 пацієнок до розвитку ГКС була встановлена стабільна стенокардія, а у 46 в анамнезі протягом 5 останніх років перенесені гострі порушення коронарного кровообігу. Із супутніх захворювань найбільша кількість осіб мали СН (78 осіб) та порушену функцію нирок (54 особи).

Групу II склали 309 чоловіків, середній вік яких становив $62,7 \pm 3,2$. Серед пацієнтів дано групи були виявлені 97 осіб, які палили, 93 хворих із ожирінням, 178 хворих із АГ та 78 хворих із дисліпідемією. Стабільна стенокардія передувала в 42 осіб розвитку ГКС, а 52 особи зазначили в анамнезі впродовж не менше 5 років серцево-судинні події у вигляді гострого порушення коронарного кровообігу. СН (97 осіб) та порушення функції нирок (59 осіб) склали вагому частину супутніх захворювань.

Розподіл пацієнтів двох груп за віком представлений у табл. 2.1. Клінічна характеристика та порівняльний аналіз між двома статтями детально аналізується в розділі 3.

Таблиця 2.1

Віковий розподіл хворих на ГКС із ST

Показник	Група I Жінки (n=211)	Група II Чоловіки (n=309)	P
Вік ($M \pm \sigma$), роки	$68,3 \pm 2,1$	$62,7 \pm 3,2$	<0,001

Примітки. p – достовірність розбіжностей між групами на ГКС

Усім хворим згідно із чинними рекомендаціями ЄТК було призначене лікування, яке включало в себе: нефракціонований гепарин або еноксапарин натрію, або фондапаринукс натрію (100% пацієнтів); АСК (100% пацієнтів), клопідогрел (100% пацієнтів); β -адреноблокатори – 470 осіб (90,4%); статини (100,0%); нітрати (100,0%); інгібітори ангіотензин перетворювального ферменту – 369 осіб (70,9%). Реперфузійна терапія була виконана 393 хворим (75,6%): ПКВ здійснено 320 пацієнтам (61,5%), з яких 249 пацієнтам (47,8%) із імплантацією стентів; 73 хворим (14,0%) проведений системний тромболізис. Лікування ускладнень за умови їх виникнення здійснювалось відповідно до рекомендацій ЄТК [204].

Середня тривалість перебування пацієнтів у клініці складала $19,4 \pm 4,2$ діб. Клінічне спостереження хворих проводили до моменту виписки із стаціонару. Оцінювали локалізацію та ступінь ураження коронарних судин під час коронарографії і наявність тяжких ускладнень ГКС-аритмій (пароксизми фібриляції передсердь (ФП), фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія (ФС/ШТ), екстрасистолічна аритмія Lown III-V, AV - блокади II-III ступеню), ранньої постінфарктної стенокардії (ПС), гострої лівошлуночкової недостатності ГЛШН (I-IV клас по Killip), розриву серця з гемотампонадою, нефатального реінфаркта міокарда (ІМ), летальність, а також їх комбінацію, яку використовували як комбіновані кінцеві точки (ККТ).

З метою пошуку першочергової причини більш несприятливого перебігу ГКС у жінок нами було вирішено вивчити та порівняти взаємозв'язок статі із безпосередніми результатами ПКВ із стентуванням та тромболітичної терапії у хворих на ІМізST. Крім того, групи були розподілені не лише за видом надання реперфузійної терапії, а і часом її виконання.

Результати ретроспективної частини роботи із розподілом пацієнтів не лише за статтю, а і за наданою терапією для відновлення кровотока (фармаколічна чи механічна реперфузія) підтвердили, що жіноча стать є додатковим чинником ризику розвитку несприятливого перебігу ГКС із виникненням його тромботичних ускладнень, а призначене повноцінне лікування, в тому числі антитромботичне, ймовірно є малоефективним або недостатнім.

Тому, в ході проспективної частини роботи ми дійшли висновку про необхідність у жінок із гострими та хронічними формами ІХС в їх різні фізіологічні періоди життя вивчення стану тромбоцитарного та плазмового гемостазу, зрушення якого могли стати першопричиною зазначених «негативних» результатів ретроспективної частини роботи.

Крім того, ретроспективна частина роботи включала також аналіз впливу порушеної функції нирок на перебіг ГКСізST. Задля вирішення поставленого

завдання нашої роботи було досліджено і проаналізовано результати всіх 520 хворих, клініко-анамнестична характеристика яких наведена в розділі 8.

Для проспективної частини роботи в зв'язку із дослідженням тромбоцитарного та плазмового гемостазу, а також рівнів статевих гормонів під час ПМ, додатковими критеріями виключення, окрім тих, що зазначені в п 2.1, стали наступні: наявність геморагічних ризиків таких, як травма голови або інші травми, які виникли після ІМ, активна або нещодавня кровотеча (<3 місяців), геморагічні діатези або порушення функції тромбоцитів, рівень тромбоцитів <150 та > 450 · 10⁹/л, перенесені геморагічний або ішемічний інсульту і транзиторна ішемічна атака < 1 року, велике хірургічне втручання <3 місяців, серцево-судинна реанімація; попередня тривала терапія антикоагулянтами, зокрема пероральними антикоагулянтами, блокаторами GP IIb/IIIa рецепторів, низькомолекулярними (НМГ) або нефракціонованими гепаринами (НФГ) до моменту госпіталізації з приводу основного захворювання, порушення гормон- продукуючої функції щитоподібної залози, прийом гормональної замісної терапії, час менше 12 місяців з моменту останньої менструації, патологічна аменорея, зокрема яка розвинулась після хірургічного втручання або на тлі синдрому передчасного виснаження яєчників.

Задля виявлення особливостей змін агрегаційної активності тромбоцитів з оцінкою спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів з використанням індукторів АК, АДФ, колагену та адреналіну та показників системи коагуляційного гемостазу у осіб жіночої статі із ризиком розвитку фатального серцево-судинного захворювання протягом наступних 10 років, що стало завданням нашої роботи, в проспективне дослідження були включені 92 хворих, з яких 38 (41,3%) були чоловіки і 54 (58,7%)- жінки. Середній вік хворих становив 58,2±3,4 років. За шкалою SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [143] пацієнти були розподілені на 4 групи, в залежності від наявності низького (<1%), помірного (≥1 до 5%), високого (>5 до <10%) і дуже високого серцево-судинного

ризиком ($\geq 10\%$) впродовж наступних 10 років. Лікування пацієнтів здійснювали згідно чинних рекомендацій [309, 310]

Клінічна характеристика пацієнтів всіх груп наведена в розділі 4. Розподіл пацієнтів двох груп за віком та статтю представлений у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл за статтю та віком хворих чотирьох груп з ризиком розвитку фатального серцево-судинного захворювання за шкалою SCORE впродовж наступних 10 років на момент включення у дослідження

Показник	Група I (n=22)		Група II (n=20)		Група III (n=20)		Група IV (n=30)	
	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	ж	Ч	Ж
Стать								
Число пацієнтів	n=10	n=12	n=8	n=12	n=10	n=10	n=15	n=15
Вік (M \pm σ), роки	50,3 \pm 3,2	53,3 \pm 2,5	56,3 \pm 2,5#	58,2 \pm 1,3#	63,2 \pm 5,2###■	64,5 \pm 2,2###■	67,1 \pm 2,4### ∞	68,2 \pm 2,3### ∞

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, ∞ $p < 0,05$, $\infty\infty$ $p < 0,01$ в порівнянні з групою III

Порівняльна оцінка стану тромбоцитарного та плазмового гемостазу у жінок з хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія напруги) в постменопаузальному періоді, що було одним із завдань роботи, була проведена у 40 жінок. Стабільна стенокардія напруги I-II класу на тлі коронарного атеросклерозу згідно Канадського серцево-судинного товариства була встановлена згідно чинних рекомендацій [72, 308]. Вікові параметри: середній вік

хворих 55 (інтерквартильний розмах (ІКР) 49- 68), середня тривалість захворювання 3.6 (ІКР 0.9-8.1), тривалість ПМ 4.7 (ІКР 1.1-13). Пацієнти були розподілені на наступні дві групи із урахуванням тривалості менопаузи: групу I склали 20 жінок із тривалістю ПМ < 5 років (рання постменопауза), групу II- 20 жінок із тривалістю ПМ >5 років (пізня пост менопауза). Клінічна характеристика хворих вказаних груп представлена в розділі 5.

Розподіл пацієнтів двох груп за віком та тривалістю періоду ПМ представлений у табл. 2.3.

Таблиця 2.3.

Розподіл за віком та тривалістю ПМ пацієнок двох груп з хронічними формами ІХС

Клінічна характеристика	Жінки в ранній ПМ Група I (n=20)	Жінки в пізній ПМ Група II (n=20)
Вік, роки, медіана (25 ^{ий} - 75 ^{ий} персинтіль)	53 (49-56)	63 (55-68)
Тривалість ПМ, роки, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	3.5 (1.1-4.6)	8.4 (5.8-13)#

Примітки: різниця статистично значуща # $p < 0,05$ в порівнянні із групою I.

Для визначення та порівняння функціональної активності тромбоцитів, а також оцінки вираженості змін плазмової ланки системи гемостазу та їх прогностичне значення у жінок із ГКСбСТ, відповідно до завдань дослідження, нами було обстежено 65 жінок, середній вік яких складав $62,4 \pm 2,3$ років (від 58 до 68 років). Діагноз ГКСбСТ встановлювали у відповідності до критеріїв чинних настанов ЄТК [139] на підставі клінічних, електрокардіографічних, біохімічних ознак, а саме на основі наявності у хворого тривалого (>20 хв.) ангінозного болю в спокої; виникнення вперше у житті тяжкої стенокардії (не нижче III класу за класифікацією Канадського товариства серцево-судинних захворювань);

нещодавньої дестабілізації попередньої стабільної стенокардії та підвищення функціонального класу щонайменше до III (прогресуюча стенокардія), які супроводжувались підвищенням біохімічних маркерів некрозу міокарду (серцевого тропоніну I, МВ-КФК) та ішемічними змінами на ЕКГ.

Пацієнти 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)[58, 73, 162, 299].

За шкалою TIMI для хворих на ГКСбСТ враховувались 7 основних чинників ризику: вік старше 65 років, наявність як мінімум 3 чинників ризику (гіперхолестеринемія, сімейний анамнез ішемічної хвороби серця (ІХС), ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ)), виявлений раніше 50% і більше стеноз коронарної артерії, відхилення сегмента ST, два напади стенокардії і більше за 24 години напередодні, вживання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) впродовж останніх 7 діб, підвищений рівень кардіальних біомаркерів. За шкалою GRACE були використані 8 критеріїв: вік, клас гострої серцевої недостатності за Т. Killip, підвищений рівень систолічного артеріального тиску (АТ), зміни сегмента ST на ЕКГ, зупинка серця, збільшення концентрації креатиніну сироватки крові, позитивні кардіальні біомаркери, підвищена ЧСС.

Розподіл пацієнтів за віком, статтю та прогностичними шкалами представлений в таблиці. Клінічна характеристика хворих вказаних груп представлена в розділі 6.

Всім хворим була призначена антикоагулянтна терапія (нефракціонованим гепарином з відповідним контролем АЧТЧ [227] або низькомолекулярним гепарином) (100% хворих), АСК в навантажувальній дозі 150-325 мг, в подальшому в підтримуючій дозі 75-100 мг (100% хворих), клопідогрел в навантажувальній дозі 300 мг і в подальшому в дозі 75 мг (100% хворих), β -адреноблокатори (85,2% хворих), статини (100% хворих), нітрати (100% хворих)

та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (92,6% хворих). Лікування ускладнень за умови їх виникнення (гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН), порушення ритму та провідності) здійснювали у відповідності до рекомендацій ЄТК чинними на час дослідження.

Таблиця 2.4.

Розподіл за статтю та віком пацієнтів жіночої статі із ГКС6ST, стратифікованих за шкалами GRACE та TIMI

Шкала ризику	Група I		Група II		Група III	
	Низький ризик		Помірний ризик		Високий ризик	
Показники	TIMI	GRACE	TIMI	GRACE	TIMI	GRACE
Число пацієнтів	n=20	n=15	n=21	n=24	n=24	n=26
Вік (років) (M± σ)	63,4±2,1	66,1±3,3	62,8±2,4	65,3±4,1	64,2±3,9	63,8±2,8

Початком спостереження, яке тривало весь госпітальний період (в середньому 21±1,4 день) вважали дату госпіталізації. Кінцева точка була комбінованою, яка включала в себе: смерть від всіх причин, розвиток ІМ і стенокардію.

Визначення змін судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу за даними вивчення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, порівняння агрегаційної здатності останніх та їх вплив на клінічний перебіг та найближчі наслідки серед жінок та чоловіків із ГКС3ST, яким була виконана тромболітична терапія, що було завданням даної роботи, виконувалось серед 105 хворих, з яких 45 жінок та 60 чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 64±6,8 років. Діагноз встановлювався у відповідності до критеріїв ЄТК, чинних на час проведення дослідження [139], на підставі характерного підвищення та/або зниження рівня

маркеру пошкодження міокарда (тропоніну, МВ фракції КФК), симптомів ішемії міокарда, виражених нових змін сегмента ST або нової блокади лівої ніжки пучка Гіса БЛНПГ, появи патологічних зубців Q на ЕКГ, нові ознаки некрозу міокарда або нові порушення регіонарної скоротливості за даними методів візуалізації. Додатковими критеріями включення у дослідження став час ≤ 6 годин між появою симптомів ішемії в стані спокою до початку проведення тромболізу та ефективно проведений тромболізис стрептокіназою, тенектеплазою або альтеплазою за даними клінічної картини, гемодинамічних змін та резолюції сегмента ST [139].

Задля розподілу пацієнтів на групи були обрані критерії прогностичної шкали ТІМІ для оцінки пацієнтів на ГКСізST, яка була створена для оцінки ризику розвитку смертності впродовж наступних 30 днів у пацієнтів, яким була проведена фібринолітична терапія [298, 314]. Оцінка за шкалою ТІМІ базувалась на наступних показниках: вік старше 65 та 75 років, ЦД/АГ/Стенокардія, систолічний АТ <100 мм рт ст, ЧСС >100 уд за хв., клас за Killip, вага <67 кг, локалізація елевації сегмента ST на передній стінці ЛШ або повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, час до початку лікування більше 4 годин від початку основних симптомів. Пацієнти обох статей були розподілені на 3 групи: групу I склали хворі із ризиком летальності <1%, групу II - від 1 до 4% і групу III- із ризиком $\geq 4\%$.

Лікування основного захворювання та ускладнень, в разі їх виникнення, здійснювали у відповідності до чинних рекомендацій ЄТК [139]. Клінічна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 2.5. Результати проведених досліджень представлені в розділі 7.

Як видно із даних таблиці пацієнти всіх груп були співставними за віком, виявленими супутніми захворюваннями та призначеним лікуванням до часу госпіталізації. 4 (26,7%) жінки та 6 (30,0%) чоловіків групи I, 5 (33,3%) жінок і 5 (27,8%) чоловіків групи II та 6 (40,0%) жінок і 7 (31,8%) чоловіків групи III в

минулому перенесли ІМ. У 65,0% чоловіків та 66,7% жінок групи І до госпіталізації була діагностовано стабільна стенокардія, в групі ІІ- в 66,7 проти 73,3% та групі ІІІ в 63,6% і 86,7%, відповідно (всі $p>0,05$). Попередня тривала терапія АСК виконувалась у 10-ти (66,7%) хворих групи І, у 11-ти (73,3%) хворих групи ІІ та у 13 (86,7%) – групи ІІІ, лікування клопідогрелем проводилось в групах І та ІІ в 33,3 % і в групі ІІІ в 26,7% (всі $p>0,05$).

Серед клінічних чинників ризику серцево-судинних захворювань у всіх пацієнтів із ГКС превалювала АГ, яка була діагностована у 12 (80,0%) жінок та 17 (85,0%) чоловіків групи низького ризику (група І), у 14 (93,3%) жінок та 13 (72,2%) чоловіків – групи помірного ризику (група ІІ) і у 15 (100,0%) жінок та 16 чоловіків (72,7%) – групи високого ризику смертності впродовж наступних 30 днів. Частота встановленого ЦД була найбільшою серед жінок групи ІІ та ІІІ (3 (20,0%) в кожній групі, відповідно) і серед чоловіків групи ІІІ (4 (18,3%) (всі $p>0,05$). Частота виявленої дисліпідемії була майже однаковою серед пацієнтів всіх трьох груп обох статей і становила для чоловіків і жінок групи І 13 (65,0%) і 7 (46,7%), 14 (77,8%) і 6 (40,0%)- групи ІІ, 6 (27,3%) і 6 (40,0%) групи ІІІ (всі $p>0,05$). Переваги в активних курцях серед трьох досліджуваних груп не було відмічено.

Таблиця 2.5

Клінічна характеристика хворих обох статей на ГКСізСТ на час введення у дослідження

Показник	Група I		Група II		Група III	
	Чоловіки (n=20)	Жінки (n=15)	Чоловіки (n=18)	Жінки (n=15)	Чоловіки (n=22)	Жінки (n=15)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4	5	6	7
Вік, роки (M±σ), роки	63±0,1	58±2,2	65±1,2	60±2,1	66±0,5	63±3,2
Чинники серцево-судинного ризику						
Паління	5 (25,0%)	2 (13,3%)	5 (27,8%)	3 (20,0%)	6 (27,3%)	4 (26,7%)
ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (n, %)	11 (55,0%)	9 (60,0%)	9 (50,0%)	8 (53,3%)	13(59,1%)	9 (60,0%)
ІМТ 25-29,9 кг/м ² (n, %)	5 (25,0%)	4 (26,7%)	6 (33,3%)	5 (33,3%)	4 (18,2%)	3 (40,0%)
ІМТ > 30 кг/м ² (n, %)	4 (20,0%)	2 (13,3%)	3 (16,7%)	2 (13,3%)	5 (22,7%)	3 (20,0%)
ІМТ (M± σ), кг/м ²	26,1±0,6	27,1±0,8	26,8±0,4	27,8 ±1,0	26,4±0,7	25,1±0,3
АГ (n, %)	17 (85,0%)	12 (80,0%)	13 (72,2%)	14 (93,3%)	16 (72,7%)	15 (100,0%)
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (M± σ), г/м ²	100±1,1	99±3,2	106±44,1	101±2,2	105±3,1	102±1,2
САТ за даними анамнезу (M± σ), мм рт. Ст	154±4,4	159±2,2	149±1,6	150±3,9	155±2,1	158±3,2
ДАТ за даними анамнезу (M± σ), мм рт. Ст	99±1,5	101±2,6	96±3,3	104±1,4	97±2,5	102±1,2
ЦД типу 2 (n, %)	2 (10,0%)	1(6,7%)	2 (11,1%)	3 (20,0%)	4 (18,25%)	3 (20,0%)
Глюкоза на момент поступлення (M± σ), ммоль/л	6,6±0,49	6,3±0,09	7,1±0,33	6,8±0,21	6,2±0,49	6,7±0,11
Глюкоза натще (M± σ), ммоль/л	5,8±0,14	5,4±0,09	5,2±0,21	5,5±0,11	5,7±0,12	5,9±0,08
Загальний холестерин (M± σ)	5,0±0,3	4,9±0,1	5,6±1,1	5,9±0,7	5,1±0,2	5,3±0,2

Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4	5	6	7
Гіперхолестеринемія	13 (65,0%)	7 (46,7%)	14 (77,8%)	6 (40,0%)	6 (27,3%)	6 (40,0%)
Обтяжена спадковість щодо ІХС	6 (30,0%)	5 (33,3%)	73 (8,9%)	6 (40,0%)	10 (45,5%)	7 (46,7%)
Дані анамнезу						
Стабільна стенокардія	13 (65,0%)	10 (66,7%)	12 (66,7%)	11 (73,3%)	14 (63,6%)	13 (86,7%)
Інфаркт міокарда	6 (30,0%)	4 (26,7%)	5 (27,8%)	5 (33,3%)	7 (31,8%)	6 (40,0%)
Перкутанне коронарне втручання	7 (35,0%)	5 (33,3%)	6 (33,3%)	4 (26,7%)	7(31,8%)	6 (40,0%)
Транзиторна ішемічна атака	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	3 (20,0)
Лікування до ГКС (амбулаторне)						
Аспірин	13 (65,0%)	10 (66,7%)	12 (60,0%)	11 (73,3%)	18 (81,8%)	13 (86,7%)
Клопідогрель	5 (25,0%)	5 (33,3%)	4 (20,0%)	5 (33,3%)	7 (31,8%)	4 (26,7%)
β –адреноблокатори	6 (30,0%)	6 (40,0%)	5 (25,0%)	7 (46,7%)	6 (27,3%)	7 (46,7%)
Статини	7 (35,0%)	8 (53,3%)	11 (55,0%)	9 (60,0%)	6 (27,3%)	7 (46,7%)
іАПФ	14 (70,0%)	14 (93,3%)	12 (60,0%)	11 (73,3%)	16 (72,7%)	12 (80,0%)
Тіазидні діуретини	4 (20,0%)	5 (33,3%)	6 (30,0%)	6 (40,0%)	7 (311,8%)	6 (40,0%)
Нітрогліцерин	10 (50,0%)	10 (66,7%)	4 (22,2%)	11 (73,3%)	6 (27,3%)	11 (73,3%)
Лікування ГКС в стаціонарі						
Тромболітичне лікування	20 (100,0%)	15 (100,0%)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0%)	15 (100,0%)
Аспірин	20 (100,0%)	15 (100,0%)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0%)	15 (100,0%)
Клопідогрель	20 (100,0%)	15 (100,0%)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0%)	15 (100,0%)
Антикоагулянти (фондапаринукс натрія)	20 (100,0%)	15 (100,0%)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0%)	15 (100,0%)
Статини	20 (100,0%)	15 (100,0%)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0%)	15 (100,0%)
Нітрати	20 (100,0%)	15 (100,0%)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0%)	15 (100,0%)
іАПФ	20 (100,0%)	15 (100,0%)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0%)	15 (100,0%)
β –адреноблокатори	20 (100,0%)	15 (100,0%)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0%)	15 (100,0%)

Примітки: іАПФ-інгібітори ангіотензин перетворювального ферменту, всі $p > 0,05$;

Після включення пацієнтів у дослідження на першу добу після госпіталізації оцінювали клінічний перебіг ГКС за частотою виникнення наступних ускладнень: розвиток ГЛШН, порушення ритму серця (екстрасистолічна аритмія Lown III-IV, фібриляція шлуночків/ шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь, яка вперше виникла), порушення провідності (атріовентрикулярна (AV) блокада II-III ст.), рання постінфарктна стенокардія, нефатальний ре- ІМ, розрив з гемотампонадою, летальність. В середньому період спостереження в стаціонарі склав 18 ± 4 доби.

Порівняльна оцінка впливу МАУ на функціональну активність тромбоцитів та перебіг ГКСізST у пацієнтів жіночої та чоловічої статі та вивчення вираженості змін та взаємозв'язку антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові і МАУ серед пацієнтів обох статей була виконана шляхом дослідження та спостереження 95 хворих. Серед пацієнтів було 45 жінок та 50 чоловіків, віком від 50 до 75 років (в середньому $62 \pm 2,4$ роки). З метою створення співставних за статтю, віком та супутніми захворюваннями груп пацієнтів зі збереженою та порушеною функцією нирок серед 95 хворих додатковими були залучені 32 пацієнти із діагнозом ГКСізST, які не приймали участі в попередньо описаних дослідженнях. Для рішення вказаних завдань було виділено 2 групи хворих для кожної статі. Наявність помірно підвищеної МАУ згідно із критеріями Національного фонду нирок США 2012-2014 року стало основою для їх розподілу [8]. До групи I увійшли 53 пацієнти (28 чоловіків та 25 жінок) - із альбуміно-креатиніновим співвідношенням (АКС) < 3 мг/ммоль, до групи II - 44 (22 чоловіки та 20 жінок) пацієнти із АКС від 3 до 30 мг/ммоль.

Розподіл пацієнтів за віком та статтю наведені в таблиці 2.6. Клінічна характеристика груп хворих на ГКСізST із відсутньою та помірно підвищеною МАУ описані в розділі 8.

**Розподіл пацієнтів двох груп із відсутньою та помірно підвищеною
МАУ за статтю та віком**

Показники	І група АКС <3 мг/ммоль		ІІ група АКС 3- 30 мг/ммоль	
	n=28	n=25	n=22	n=20
Стать	чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Вік (років) (M± σ)	56±1,2	58±1,8	60±0,8	59±1,2

Впродовж всього періоду госпіталізації (в середньому 16±2,6) доби вивчали прояви несприятливого прогнозу ГКС на основі частоти виникнення фатальних та нефатальних серцево-судинних подій: рецидив ІМ, рання постінфарктна стенокардія, порушення ритму та ГЛШН ≥ІІ класу за Кілліп.

Вивчення змін тромбоцитарного та плазмового гемостазу у жінок в постменопаузі та їх взаємозв'язок із рівнями естрадіолу, прогестерону та естрадіол/прогестеронового співвідношення виконувалось серед 40 пацієток віком в середньому 56 (49-68) років, які знаходились на лікуванні у відділенні кардіології Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня №2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»» м.Києва та в інфарктному відділенні №1 Олександрівської міської клінічної лікарні м.Києва із діагнозом стабільна стенокардія напруги І-ІІ класу згідно Канадського серцево-судинного товариства. Діагноз був встановлений на основі результатів проведених неінвазивних або інвазивних досліджень згідно чинних рекомендацій [72].

Клініко-анамнестична характеристика всіх хворих представлена в таблиці 2.7.

**Клінічна характеристика пацієнток зі стабільною стенокардією в періоді ПМ
на момент включення у дослідження**

Клінічна характеристика	Всі жінки n=40
Вік, роки, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	55 (49-68)
ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (n, %)	16 (40,0)
ІМТ 25-29,9 кг/м ² (n, %)	17 (42,5%)
ІМТ > 30 кг/м ² (n, %)	7 (15,0)
Індекс маси тіла, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	30 (23-36)
АГ (n, %)	40 (100,0%)
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (M± σ), г/м ²	106 (87-115)
САТ, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль), мм рт. Ст	130 (110-138)
ДАТ, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль), мм рт. Ст	80 (69-88)
ЦД 2 типу (n,%)	7 (17,5%)
Глюкоза натще, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль), ммоль/л	5,0 (4,2-5,9)
Загальний холестерин, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	4,4 (3,99-5,6)
Гіперхолестеринемія (n,%)	24 (60,0%)
Куріння (n,%)	3 (7,5%)
Хронічна серцева недостатність (n,%)	7 (17,5%)
ПКВ із стентуванням (n,%)	9 (22,5%)
Тривалість ПМ, роки, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	4.7 (1.1-13)
Тривалість ІХС, роки, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	3.6 (0.9-8.1)
Тривалість АГ, роки, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	6.7 (3.6-16.11)
Лікування ІХС на догоспітальному етапі	
АСК (n,%)	40 (100,0%)
Клопідогрел (n,%)	10 (25,0%)
іАПФ (n,%)	32 (80,0%)
Бета –адреноблокатори (n,%)	38 (95,0%)
Діуретики (n,%)	12 (30,0%)
Блокатори кальцієвих каналів (n,%)	7 (17,5%)
Нітрати (n,%)	7 (17,5%)
Статини (n,%)	37 (92,5%)

Примітки: різниця статистично значуща # p<0,05 в порівнянні із групою І
всі інші p>0,05

Як видно із даних таблиці у 42,5% пацієток була діагностована надмірна вага із середнім ІМТ 30 кг/м^2 (ІКР 23-36). У 17,5% та 100,0% хворих були встановлені ЦД типу 2 та АГ, відповідно. Зазначена мала кількість пацієток, які палили (4 жінки (7,5%). В той же час 60,0% пацієнтів мали ознаки дисліпідемії. Серед 40 хворих 9 було виконано ПКВ із імплантацією стента. В зв'язку із вказаними захворюваннями та порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну вагома частка пацієнтів отримували терапію АСК (40 жінок (100,%), іАПФ (32 жінки (80,0%)), бета-адреноблокаторами (38 жінок (95,0%)) та статинами (37 жінки (92,5%)).

Значення рівнів естрадіолу, прогестерону та ЕПС були розподілені на 5 груп у відповідності до квантилей (Q_1 - Q_5). Задля вирішення завдання показники тромбоцитарного та плазмового гемостазу визначались та порівнювались між групами значень кожного гормону та їх співвідношення. Детальне описання розподілу між групами, їх значення та результати дослідження представлені в розділі 9.

Задля вивчення впливу та взаємозв'язку змінених рівнів статевих гормонів впродовж постменопаузального періоду на показники судинно-тромбоцитарного та всіх ланок плазмового гемостазу і вивчення впливу знижених рівнів естрадіолу, прогестерону та їх співвідношення на результати перебігу ГКСізСТ впродовж госпітального періоду нами було обстежено 48 жінок (з яких 12 пацієток не приймали участі в попередньо описаних дослідженнях і були залучені додатково), віком в середньому $58,3 \pm 3,3$ років.

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів наведена в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8.

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів жіночої статі із ГКСізST

Клінічна характеристика	Пацієнти (n=48)
Вік (роки) (M± σ)	58,3±3,3
Індекс маси тіла (M± σ)	26,3±2,0
ЦД 2 типу (n,%)	6 (12,5%)
Артеріальна гіпертензія (n,%)	25 (52,8%)
Куріння (n,%)	3 (6,2%)
Гіпехолестеринемія (n,%)	12 (25,0%)
Хронічна серцева недостатність (n,%)	6 (12,5%)
Тривалість ІХС, роки (M± σ)	2,2±1,4
Стенокардія II-IV ФК	7 (14,6%)
Локалізація ІМ: передньої стінки ЛШ	22 (45,8%)
Лікування до ГКС	
АСК (n,%)	8 (16,7%)
Клопідогрел (n,%)	3 (6,2%)
іАПФ (n,%)	17 (35,4%)
Бета –адреноблокатори (n,%)	10 (20,8%)
Діуретики (n,%)	6 (12,5%)
Блокатори кальцієвих каналів (n,%)	5 (10,4%)
Нітрати (n,%)	4 (8,3%)
Статини (n,%)	8 (16,7%)

Розвитку ІМ передували артеріальна гіпертензія в 52,8%, порушення обміну ліпідів в 25,0%, ЦД та хронічна серцева недостатність в 12,5% та стенокардія напруги в 14,6% випадків. ІМ переважно локалізувався в передній стінці ЛШ (45,8%) хворих. З метою лікування АГ та ІХС іАПФ та бета-адреноблокаторів застосовувались у 35,4% та 20,8% хворих, відповідно. Антитромбоцитарні

препарати, блокатор кальцієвих каналів, нітрати та статини використовувались менше ніж в 20%.

При спостереженні за станом хворих із початку спостереження (дата госпіталізації) впродовж всього госпітального періоду (в середньому $21 \pm 4,6$ доби) оцінювали час до настання комбінованої кінцевої точки, яка включала в себе появу основних несприятливих серцево-судинних подій, серед яких гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН) II-IV клас за T.Killip, повторний інфаркт міокарда, летальність від усіх причин.

Аналіз груп пацієнтів за даними показників тромбоцитарно-плазматичного гемостазу, рівнів естарідолу, прогестерону та їх співвідношення, перебігу ГКС представлений в розділі власних спостережень (Розділ 9).

2.2. Методи досліджень

2.2.1 Клінічне обстеження пацієнтів У відповідності до мети та задач дослідження загальноклінічне обстеження пацієнтів включало збір анамнезу захворювання та життя, оцінку загального соматичного статусу з визначенням основних показників серцево-судинної системи (вимірювання АТ, пульсу, частоти серцевих скорочень) та дихальної системи (частота та характер дихання, наявність додаткових дихальних шумів). Обов'язкові дослідження включали в себе: ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях на час поступлення та в динаміці, доплер ехокардіографію в спокої за загальноприйнятою методикою, з оцінкою морфології клапанів і порожнин серця, фракції викиду лівого шлуночку, ступеня легеневої артеріальної гіпертензії (на ультразвуковому апараті «Aloka SSD-5000 ProSound PHD», Aloka, Японія у відділенні функціональної діагностики), за показаннями рентгенографію органів грудної клітки, загальноприйняте лабораторне обстеження, оцінка спонтанної та індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів та при додаванні індукторів, вивчення всіх ланок системи коагуляційного гемостазу, оцінка порушеної функції нирок шляхом визначення

МАУ, ШКФ і АКС, та вивчення рівня статевих гормонів у жінок, зокрема сироваткового рівня естрадіолу та прогестерону. ПКВ з подальшим стентуванням інфаркт-залежної артерії виконувалось лікарями відділення рентгенваскулярної хірургії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва на установці «Philips Integris NM2000 Cath Lab» , оснащеною програмою для проведення кількісного аналізу. Інвазивні процедури виконували, використовуючи феморальний доступ. Ангіографічну картину вивчали в декількох проекціях для кращої візуалізації уражень і можливості кількісної оцінки стенозів за допомогою штатної програми кількісного аналізу.

Загальноприйняте лабораторне дослідження включало в себе визначення загального аналізу крові із формулою, зокрема загальної кількості тромбоцитів, відповідно до мети дослідження, за допомогою гематологічного аналізатору Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією підрахунку формених елементів, заснованих на кондуктометричному методі. Крім рутинних загальноклінічних і біохімічних аналізів хворим із ГКС визначався сироватковий рівень серцевого тропоніну I із метою діагностики ІМ з та без зубця Q у першу добу та за показаннями у більш віддалені терміни.

2.2.2. Вивчення тромбоцитарного гемостазу

Вивчення агрегації тромбоцитів виконувалось на мікропроцесорному пристрої, лазерному аналізаторі агрегації АЛАТ-2 «Біола» (науково-виробнича фірма Біола, Російська Федерація), який дозволяє реєструвати тромбоцитарну активність, як традиційним турбідиметричним методом (ТДм), запропонованим Борном і О'Брайеном [99, 102, 231], так і методом флуктуацій світлопропускання (ФСПм), заснованим на оцінці середнього розміру агрегатів в реальному часі [232]. Традиційний ТДм дозволяє досліджувати не лише агрегацію, але і зміни форми тромбоцитів [164]. Недоліками даного методу є відсутність реєстрації агрегаційної кривої при утворенні малих агрегатів (менше 50-100 тромбоцитів).

Крім того, зміна форми кров'яних пластинок може маскувати початковий етап агрегації і давати помилкові діагностичні результати. ФСПм відрізняється високою чутливістю, що дозволяє вивчати спонтанну агрегацію, агрегацію під впливом низьких концентрацій індукторів. Розвиток вказаного методичного підходу дозволило також вимірювати концентрацію часток у суміші, яка перемішується. Одночасна реєстрація агрегації тромбоцитів двома методами (ТДм та ФСПм) дозволяла уникати помилкових результатів ступеню та швидкості агрегації тромбоцитів.

При визначенні параметрів агрегації за Борном після калібрування пристрій автоматично вираховував відсотки світлопропускання, при цьому за 0% приймався початковий стан БгТП, а за 100% БдТП. Ступінь агрегації визначався як максимальний приріст після додавання індуктору (вимір у %). Швидкість агрегації визначався як максимальний нахил кривої (вимір у %/хв). При визначенні параметрів агрегації за кривою середнього розміру агрегатів після калібрування пристрою розмір поодиноких тромбоцитів приймався за 1. Ступінь агрегації визначався як максимальне значення середнього розміру агрегатів після додавання індуктору (вимір у відносних одиницях (ВО)). Швидкість агрегації визначалась як максимальний нахил кривої середнього розміру (виміру у ВО/хв). Показник агрегації- значення середнього розміру агрегатів в завчасно заданий час після додавання індуктору (вимір у ВО).

При дослідженні спонтанної агрегації криві агрегації за Борном (ТДм) мали некоректні значення, які зволікались дослідниками. А ступінь і швидкість агрегації могли бути визначені лише за кривими середнього розміру агрегатів (ФСПм).

Забір крові здійснювали з ліктьової вени з дотриманням усіх вимог, які висунуті для коагулологічних досліджень, тобто натще в умовах абсолютного спокою пацієнта полістироловим шприцем у полістиролові центрифужні градуйовані пробірки з короком, що містять 1 об'єм стабілізатора (3,8% розчину натрію цитрату) та 9 об'ємів крові. Перші 0,5 мл крові не підлягали змішуванню у

зв'язку з наявністю в першій порції великої кількості тканинного тромбoplastину [3, 14, 42]. Зразки крові відстоювались впродовж 15 хвилин до початку центрифугування.

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

Агрегацію тромбоцитів вивчали в зразку багатій тромбоцитами плазми (БгТП) стабілізованого цитратом натрію. Для приготування БгТП цільна кров центрифугувалась при швидкості 1000 об./хв. протягом 10 хв. Із кожної пробірки обережно відбирались 2,5 мл поверхневого шару. Для отримання бідної тромбоцитами плазми (БдТП) повторно центрифугували решту крові при швидкості 3000 об./хв. (1500 g) протягом 20 хв, згідно стандартизованої методики дослідження функції тромбоцитів [164]. БдТП додавали для корекції кількості тромбоцитів до $250-450 \cdot 10^9/\text{л}$ в разі перевищення їх кількості в БгТП. Для визначення концентрації тромбоцитів використовувався аналізатор агрегації/лічильник тромбоцитів в НПФ Біола. Підготовлена для дослідження БгТП розливалась по 0,3 мл в кювети для агрегометра, які зберігались при кімнатній температурі до початку дослідження.

Згідно із чинними рекомендаціями по діагностиці розладів тромбоцитарної активності [164] в ході дослідження нами були використані наступні агоністи, які додавали до БгТП у вказаних нижче концентраціях при постійному перемішуванні магнітною мішалкою зі швидкістю 900 об./хв. за температури 37°C: АК, АДФ, колаген та адреналін. Реструвались не тільки ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів, а і % їх приросту від рівня спонтанної агрегації після додавання індукторів.

Додавання індуктора АК (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) здійснювалось в концентрації 1,0 мкмоль.

Індуктор АДФ (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) застосовувався в концентрації 2,0 мкмоль.

Слід зауважити, що використання АК та АДФ сприяла визначенню нечутливих до дії АСК та тієнопіридинів, зокрема клопідогрелю, пацієнтів на тлі їх застосування.

Індуктор колаген (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) використовувався в дозі 1,25 мг/мл, індуктор адреналін (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) -5 мкмоль.

За умов відсутності агрегаційної кривої від 3 до 5 хвилин спостереження, виконували повторне дослідження функціональної активності агрегації тромбоцитів зі збільшенням дози агоністів.

Нормативні величини досліджуваних показників були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб, що не мали перенесеного ІМ, в яких не було клінічних проявів стенокардії, серцевої недостатності, ЦД, АГ. Середній вік здорових осіб становив $46,3 \pm 4,7$ років (від 39 до 48 років), в тому числі 10 чоловіків (50%) та 10 жінок (50%).

2.2.3 Вивчення плазмового гемостазу

У лабораторії гемостазіології кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, відповідно до мети дослідження, співробітниками кафедри та автором особисто у всіх пацієнтів оцінювали показники системи плазмового гемостазу з використанням сучасних стандартизованих лабораторних тестів. Всім хворим одноразово визначали 7 показників системи плазмового гемостазу: АЧТЧ, ТЧ, концентрацію фібриногену за методом Клаусса, кількість РФМК, активність системи протеїну С, час XIIа залежного фібринолізу, активність антитромбіну III. На коагулометрі «Amellung» КС 4А (фірми «Еко-Med-Poll», Австрія) визначали показники плазмового гемостазу з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія). Всі дослідження виконувались в бідній

тромбоцитами плазмі (БдТП) (методика приготування детально описана в розділі 2.2.2), згідно стандартизованої методики дослідження плазмового гемостазу [3, 14, 40].

АЧТЧ визначали відповідно до стандартної методики [3]. Принцип методу АЧТЧ полягав у визначенні часу згортання декальцинованої плазми після додавання до неї каолін-кефалін-кальцієвої суміші. Остання здійснює активацію факторів XII, V та VIII гемокоагуляції. Таким чином, АЧТЧ оцінював здатність формування фібрину шляхом послідовної взаємодії всіх чинників згортання крові- XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I. Для проведення аналізу вносили в кювету аналізатора контрольну (досліджувану) плазму 100мкл, АЧТЧ-реагент 100мкл та інкубували протягом 3 хв при 37 °С. Після чого додавали розчин кальцію хлориду 0,025 М в об'ємі 100 мкл і фіксували час згортання в секундах на коагулологічному аналізаторі. В нормі цей показник становив 24-34с, у пацієнтів на тлі лікування антикоагулянтами, нефракціонованим гепарином –збільшується в 1.5- 2 рази).

Визначення ТЧ виконували відповідно до методики [3, 14]. ТЧ відображає взаємодію тромбіну із фібриногеном - кінцевий етап згортання крові. При додаванні тромбіну до плазми крові, яка досліджувалась, вимірювався час від моменту додавання реагента до утворення згустку. 0,2 мл плазми пацієнта відбирались у реакційну пробірку і інкубувалась протягом 3 хв при температурі 37 °С. Тромбін в дозі 0,1 мл додавався до пробірки із плазмою. Таймер автоматично зупинявся при утворенні згустку. В нормі цей показник знаходиться в межах 10-13 с.

Принцип методу визначення РФМК полягав в оцінці часу появи в досліджуваній плазмі пластівців фібрину після додавання до неї о-фенантроліну. Швидкість їх утворення залежала від концентрації РФМК. Фенантраліновий тест вважається одним із найбільш чутливих для оцінки активності проміжних етапів

тромбоутворення. Метод має велике діагностичне значення, оскільки є маркером тромбінемії.

Для проведення аналізу вносили в скляну пробірку розчин одного з контролю (досліджувана плазма) в об'ємі 100 кл та робочий розчин о-фенантроліна 100мкл. У світлі на темному фоні при безперервному погойдуванні пробірки реєстрували час до початку появи перших пластівців. Якісна оцінка включала в себе (при позитивному контролі) реєстрацію появи "сніжної бурі" протягом перших 30 - 40 секунд після додавання о-фенантроліна. При негативному контролі не повинна спостерігатися поява пластівців протягом перших 120 секунд після додавання о-фенантроліна. Поява в досліджуваній плазмі протягом перших 120 секунд добре видимих пластівців свідчила про наявність у ній РФМК. Кількісна оцінка аналізу досліджуваної плазми включала в себе реєстрацію часу від моменту додавання о-фенантроліна до початку появи перших пластівців. Кількість розчинних фібрин мономірних комплексів була оцінена по таблиці залежності концентрації РФМК (г/л) від часу утворення перших пластівців. В нормі цей показник становить 30-40 с.

Метод визначення фібриногену за Клауссом, полягав у взаємодії фібриногену з тромбіном у високій концентрації (для виключення дії антитромбінів) в плазмі, при цьому за таких умов час реакції утворення згустків залежав лише від кількості фібриногену. Досліджувану плазму хворого розводили робочим буферним розчином у 10 разів. Вносили в кювету аналізатора 100 мкл розведеної плазми та інкубували при температурі 37 ° протягом 2 хв, додавали тромбін для визначення фібриногену об'ємом 50 мкл та фіксували час згортання в секундах на коагулологічному аналізаторі. За графіком калібрування визначали вміст фібриногену в плазмі хворого. В нормі вміст фібриногену складає 1,8-4 г/л.

Антитромбін (АТ) III або кофактор гепарину і є головним інгібітором коагуляції і інформація про нього важлива для призначення ефективної

гепаринової терапії. Інгібуючи протеази коагуляції, особливо тромбін, фактор Ха і фактор IXa, перешкоджає безконтрольній коагуляції плазми. Для дослідження активності АТ III в досліджуваній плазмі тепловою обробкою видаляли фібриноген, вносили стандартну кількість тромбіну, суміш інкубували і потім визначали в ній залишкову (після взаємодії з антитромбіном III) активність тромбіну. Активність тромбіну визначали за часом згортання стандартного розчину фібриногену. Чим вище активність антитромбіну III в досліджуваній плазмі, тим нижча залишкова активність тромбіну, і тим повільніше відбувалось утворення згустку. Показник АТ III в нормі становить 80-120 %.

Активація ендогенного протеїну С відбувалась під дією фракції отрути щитомордника (*Agkistrodon contortrix*), що подовжує час згортання плазми в тесті АЧТЧ. В плазмі хворих з дефіцитом системи протеїну С або при наявності мутантного фактору V подовження АЧТЧ при додаванні активатору було менш виражено, ніж в нормі. Проведення аналізу виконувалось в розведеній плазмі пацієнта в пластикових кюветах, які знаходились в термостаті при температурі 37 °С. В кювету вносились активатор протеїну С об'ємом 400 мкл, досліджувана плазма (або розчин плазми-калібратора), після перемішування і інкубувались при 37°С впродовж 5 хв. Після додавання розчину хромогенного субстрату 200 мкл перемішували і інкубували при 37°С впродовж 5 хв. В кінці додавали оцтову кислоту 50% концентрації об'ємом 400 мкл. Вимірювали оптичну щільність зразка проти кювети порівняння на спектрофотометрі (ФЕКс) при довжині хвилі 405 нм. В нормальній плазмі здорових осіб активність протеїну С складає 70-130%.

Тест визначення фібринолітичної активності плазми крові (XIIa залежний фібриноліз) полягав у вимірюванні часу повного лізису еуглобулінової фракції, отриманої із плазми крові при осадженні в кислому середовищі, яка містить фактори згортання крові та фібринолізу. Із плазми крові виділяли еуглобулінову фракцію, яка містила плізміноген, фібриноген, фактор згортання та не містила інгібітори фібринолізу. При додаванні до цієї фракції хлористого кальцію

утворювався згусток фібрину, який в подальшому лізувався плазміном. Реакція активувалась фактором XIIa. Час від моменту утворення згустку до його розчинення виражав фібринолітичну активність плазми крові. Для проведення аналізу в пробірку вносились дистильована вода об'ємом 8,0 мл, 0,2 мл оцтової кислоти 1% -й розчин, 0,5 мл плазми контрольної (досліджуваної), 0,2 мл каолін 0,5% суспензії. Перемішували отриману суміш при 37°C протягом 30 хвилин. Суміш центрифугували 6 хвилин при 1500 об / хв і відбирали рідину над осадом, не зачіпаючи при цьому самого осаду. До осаду додавали робочий буферний розчин об'ємом 0,5 мл, акуратно піпетуванням перемішували отриману суміш, вносили кальцій хлориду 0,025 М розчин 0,5 мл, через 30-60 с після утворення згустку включали секундомір і відмічали час повного лізису згустку. Час лізису згустку нормальної плазми становить 5-12 хвили.

Таким чином, обраний перелік досліджуваних параметрів дозволяв вивчити та оцінити всі ланки плазмового гемостазу: прокоагулянтну (АЧТЧ, ТЧ, фібриноген, РФМК), фібринолітичну (XII-A залежний фібриноліз) та антикоагулянтну (активність АТ III та протеїну C).

2.2.4. Вивчення порушеної функції нирок та/або МАУ

МАУ згідно існуючих критеріїв [193, 216] зазвичай визначається за концентрацією альбуміну в сечі від 30 до 300 мг/день або АКС від 2,5 до 25 мг/ммоль у чоловіків і від 3,5 до 25 мг/ммоль у жінок.

Для вивчення альбуміну і креатиніну в сечі пацієнтів нами були використані діагностичні стрічки, які дозволяли вимірювати білок в діапазоні концентрацій від 0,01 г/л до 5 г/л . Діагностичні стрічки «Microalbumin» (Erba Mannheim, чехія), призначені для напівкількісного вимірювання МАУ, містять зону для визначення альбуміну і для підвищення точності отриманих результатів зону для визначення креатиніну сечі. Тест для вимірювання альбуміну в сечі заснований на принципі зміни кольору кислотно-основного індикатора під впливом білків. Тест для

вимірювання креатиніну заснований на реакції креатиніну з 3,5-динітробензойною кислотою в лужному середовищі.

Для дослідження використовували свіжу, добре перемішану, проте без центрифугування, ранкову сечу без консервантів, зібрану в чистий посуд без слідів детергентів і дезінфікуючих засобів (використовували одноразовий посуд). Не досліджували сечу, яка відстоювалась більше 4 годин. Не торкаючись руками до реагентних зон занурювали смужку в досліджувану сечу (на 1-2 секунди), так, щоб всі реагентні зони були змочені. Після видалення надлишку сечі, клали смужку в горизонтальне положення і приблизно через 60 секунд проводили оцінку, порівнюючи забарвлення зон з кольоровою шкалою на етикетці. Для інтерпретації результатів розраховували коефіцієнт альбумін/креатинін.

У хворих на ГКС ранкову сечу збирали стерильним сечовим катетером на 2 добу від дати госпіталізації в стаціонар.

На правильність результатів при визначенні альбуміну і креатиніну сечі впливають підвищені значення білірубіну, уробіліногену, крові в сечі, тому перед проведенням дослідження МАУ визначали загальний аналіз сечі з контролем вказаних компонентів.

Концентрація альбуміну більше 0.02 - 0.3 г/л (2 - 30 мг/дл), а також співвідношення результатів від 3,4-33,9 мг/ммоль (30-300 мг/г) вказували на клінічну альбумінурію (протеїнурію).

Принцип методу визначення креатиніну крові полягав в утворенні у лужному середовищі із пікриновою кислотою із креатиніном продукту жовто-червоного кольору (похідне 2,4,6-три-нітроциклогексадієну). Інтесивність забарвлення дослідного розчину прямо пропорційна концентрації креатиніну у пробі. У сироватці крові креатинін досліджується після депротеїнування розчином трихлороцтової кислоти.

ШКФ розраховувалась за формулою СКД-ЕПІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - дослідження епідеміології хронічних хвороб нирок), запропонованою в 2009 р, враховуючи рівень креатиніну сироватки крові,

визначеного на момент госпіталізації у стаціонар та через 24 години після завершення ТЛТ чи ПКВ.

$$\text{ШКФ} = 141 \times \text{мін} (\text{Кс/к}, 1)^\alpha \times \text{макс} (\text{Кс/к}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{вік}} \times 1.018 \text{ [якщо жінка]} \times 1.159 \text{ [якщо афроамериканець]},$$

де Кс- креатинін в сироватці крові (мг/дл), к- 0,7 для жінок і 0,9 для чоловіків, α -0,329 для жінок і для чоловіків -0,411, мін вказує на мінімум Кс/к або 1, і макс вказує максимум Кс/к або 1.

2.2.5. Визначення рівнів статевих гормонів у жінок в період постменопаузи

Дослідження сироваткових рівнів статевих гормонів (естрадіолу та прогестерону) у жінок в періоді ПМ виконувалось в центрі клінічної лабораторної діагностики Олександрівської клінічної лікарні м. Києва заступником завідувача Яременко К.М.

2.2.5.1 Визначення сироваткового рівня естрадіолу

Кількісне визначення естрадіолу «Estradiol ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина), в сироватці крові жінок із ГКС та ІХС в періоді ПМ виконувалось методом імуноферментного аналізу на твердофазному носії. Стероїдний гормон естрадіол (естрадіол-17 β ; 1,3,5 (10) -естратрієн-3,17 β -діол; E2) є найбільш активним природним естрогеном в системі циркуляції, як жінок, так і чоловіків. У жінок дітородного віку естрадіол утворюється в фолікулах яєчників під впливом фолікулостимулюючого гормону) і виділяється в кров. Близько 98% циркулюючого естрадіолу знаходиться у зв'язаному стані, частка, яка залишилась, - вільний естрадіол, є активною формою гормону. Він бере участь у процесі продукування гонадотропіну, стимулює ріст статевих органів і розвиток вторинних статевих ознак.

Принцип методу заснований на твердофазному конкурентному імуноферментному аналізі із застосуванням поліклональних антитіл. На стінках лунок планшета іммобілізовані кролячі поліклональні антитіла прикріплюються до області детермінанти молекули естрадіолу. У лунках планшета ендогенний

естрадіол в зразках досліджуваних сироваток і ферментний кон'югат естрадіолу з пероксидазою з кореня хрону вступають в конкурентну взаємодію з іммобілізованими на твердому носії антитілами, і формується імуноферментний комплекс. Після завершення інкубації надлишок незв'язаних кон'югат видаляють промиванням. Кількість зв'язаного кон'югату обернено пропорційно концентрації естрадіолу в досліджуваному зразку.

Імуноферментні комплекси, які утворилися, виявляють в ході інкубації з субстратом тетраметилбензидином: відбувається фарбування вмісту лунок в синій колір. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна концентрації естрадіолу в досліджуваних зразках.

Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувального графіка визначають концентрацію естрадіолу в досліджуваних зразках. Нормальні рівні сироваткового естрадіолу в періоді перименопаузи становлять 13-191 пг/мл, в період ПМ- 11-65 пг/мл.

2.2.5.2. Визначення сироваткового рівня прогестерону

Прогестерон імуноферментний аналіз «Progesterone ELISA» (DAI, США) ґрунтується на принципі конкурентоспроможного зв'язування між прогестероном в аналізованому зразку і прогестероном-HRP кон'югатом, в стабільній кількості анти-прогестерону кролика. У процесі інкубації лунки, покриті цапиним анти-кролячим IgG інкубують при кімнатній температурі (18-25°C) протягом 90 хвилин з 25 мкл стандартів прогестерону, контролями, зразками пацієнтів, 100 мкл реагенту прогестерон-HRP кон'югату 50 мкл реагенту анти-прогестерону кролика. Протягом інкубації, закріплена кількість HRP-міченого прогестерону конкурує з ендogenous прогестероном в стандарті, зразку, або сироватці контролю якості на визначених місцях зв'язування специфічного антитіла прогестерону. Таким чином, кількість кон'югату пероксидази прогестерону, імунологічно пов'язаного з лункою, інтенсивно зменшується, так як концентрація прогестерону в зразку збільшується. Потім незв'язаний кон'югат пероксидази прогестерону видаляється і

лунки промиваються. Після того, додається розчин тетраметилбензидин реагенту і інкубується при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, приводячи до утворення синього кольору. Розвиток кольору зупиняється додаванням стоп розчину, і абсорбція вимірюється спектрофотометрично при 450 нм. Інтенсивність утворення кольору пропорційна кількості присутнього ферменту і протилежна кількості непоміченого прогестерону у зразку. Калібрувальна крива виходить шляхом складання графіка концентрації стандарту проти заходів поглинання світла. Нормативні значення прогестерону в сироватці крові в період ПМ становить від 0,06 до 1,60 нг/мл.

2.2.6. Статистичні методи

Комп'ютерна база даних була створення для збереження та обробки отриманих в ході дослідження даних. Статистичний аналіз результатів дослідження виконувався 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 інтерквартильного розмаху (показники 25-го та 75-го персентиля). Р-значення 0,05 вважалося статистично значущим. Визначений тип та характер розподілу даних був основою для обрання статистичного критерію.

Для непарних вибірок при підпорядкуванню закону нормального розподілу та співставності в обох групах дисперсії ознаки в кожній групі нами був застосований t-критерій Стьюдента. Для перевірки нормальності розподілу для малих вибірок застосували критерій Шапіро-Уїлка, для великих-Колмогорова-Смірнова. Для перевірки співставності дисперсій в SPSS проводився тест Левене. Непараметричний критерій Манна-Уїтні застосовувався в разі нормального розподілу. U-тест Манна-Уїтні застосовувався також при порівнянні значень кожної квантилі із тими, що були найменшими на 20%. Багатофакторний та однофакторний дисперсійний (ANOVA) аналізи були використані при порівнянні між різними групами. Парний критерій Стьюдента (paired t-test)

використовувався для порівняння двох залежних (парних) вибірок. Враховували значення критерію, кількість ступенів свободи та досягнутий рівень значимості. З метою аналізу відсоткових співвідношень використовували критерій χ^2 Пірсона. Непараметричний метод критерій χ^2 Пірсона дозволяє оцінити значимість відмінностей між фактичною (виявлених в результаті дослідження) кількістю результатів або якісних характеристик вибірки, що потрапляють в кожну категорію, і теоретичною кількістю, яку можна очікувати в досліджуваних групах при справедливості нульової гіпотези. Метод дозволяє оцінити статистичну значущість відмінностей двох або декількох відносних показників (частот, часток). Критерій χ^2 застосовувався при аналізі таблиць спорідненості 2×2 , які містили відомості про частоту результатів в залежності від наявності фактора ризику. При малому числі спостережень критерій χ^2 не застосовувався. В цьому випадку використовували точний критерій Фішера, принцип якого полягає в переборі всіх можливих варіантів заповнення таблиці спорідненості при вказаній чисельності груп.

За допомогою багатофакторного аналізу оцінювали чи всі предиктори були незалежними, починаючи від найбільш значущих предикторів. З оцінкою силою впливу зі значенням з встановлювали інтенсивність сили того чи іншого предиктору.

Непараметричний метод - коефіцієнт рангової кореляції Спірмена використовувався з метою статистичного вивчення зв'язку між явищами. Визначалась фактична ступінь паралелізму між двома кількісними рядами досліджуваних ознак і давалась оцінка сили встановленого зв'язку за допомогою кількісно вираженого коефіцієнта. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена використовувався для виявлення та оцінки сили зв'язку між двома рядами співставних кількісних показників. У тому випадку, якщо ранги показників, упорядкованих за ступенем зростання або зменшення, в більшості випадків збігаються робиться висновок про наявність прямого кореляційного зв'язку. Якщо ранги показників мають протилежну спрямованість (більшому значенню одного

показника відповідає менше значення, то мова йде про зворотній зв'язок між показниками. Коефіцієнт кореляції може приймати значення від мінус одиниці до одиниці, причому при $r_s = 1$ має місце строго прямий зв'язок, а при $r_s = -1$ - строго зворотний зв'язок. Якщо коефіцієнт кореляції дорівнює нулю, то зв'язок між величинами практично відсутній. Чим ближче модуль коефіцієнта кореляції до одиниці, тим більш сильною є зв'язок між вимірюваними величинами. Значення r від 1 до 0,7 говорить про сильну взаємодію, для значень $r = 0,7-0,4$ характерна помірна, а для $r = 0,4$ - дуже слабка кореляційна залежність [35]. Для аналізу виживаності використовували методи описової статистики: показники виживання були оцінені за допомогою методу Каплана-Майєра. Метод регресійного аналізу за Коксом із використанням моделей однофакторних та багатфакторних покрокових процедур із оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ) застосовували для визначення впливу окремих змінних на результат перебігу ІМ (ймовірність розвитку основних несприятливих подій та серцево-судинної смертності).

Високий ступінь достовірності отриманих результатів застосування вказаних методів і показників статистичної обробки даних дав можливість детально проаналізувати наявність або відсутність числених взаємозв'язків в ході проведеного даного дослідження.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ІЗ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST У ЖІНОК ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

3.1 Гендерні особливості перебігу та найближчих наслідків ІМ з елевацією сегменту ST за даними ретроспективного дослідження

Провідну роль серед причин смерті у жінок всього світу відіграє ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема гострі її форми [12]. Зростаючий інтерес до серцево-судинних захворювань серед жіночої статі зумовлений необхідністю проведення аналізу наявних документованих даних для відповіді на питання щодо факту успішного зниження летальності у чоловіків, проте не у жінок [93, 101]. Розроблена програма вивчення «жіночого серця» ставила перед собою мету обґрунтувати однаковий принцип лікування обох статей згідно рекомендацій, заснованих на дослідженнях, в які переважно залучались чоловіки [12, 186]. Встановлені раніше гендерні відмінності клінічного перебігу ІХС полягали в тому, що досить часто дебютом ІХС у чоловіків стає ГКСізST, в той час як у жінок першим найбільш частим проявом є стенокардія. Жінки частіше чоловіків звертаються до лікарів у зв'язку з болем в грудній клітці, однак їм набагато рідше виконуються навантажувальні проби, ЕКГ в стані спокою, що частково пов'язано з нетиповим описанням симптомів, як, наприклад, пронизуючого болю, пов'язаного із задишкою та серцебиттям [7]. Крім того, у ряді робіт виявлені гендерні розбіжності в будові коронарного дерева та основних патофізіологічних механізмах атеросклерозу. Так, менший розмір епікардіальних судин у жінок негативно впливає на результати особливо хірургічного лікування, а прискорене прогресування ІХС у жінок може бути обумовлено меншою кількістю та діаметром колатеральних судин, що знайшло своє підтвердження при ангіографічному дослідженні [85, 189].

Здебільшого наукові праці присвячені вивченню особливостей гендерних відмінностей стабільних форм ІХС. Роботи, які б порівнювали та вивчали перебіг ГКСізСТ у жінок та чоловіків малочисельні, а їх результати і досі лишаються суперечливими. Подальшого детального вивчення потребує визначення та оцінка гендерної різниці чинників ризику, проявів основних симптомів, ефективності лікування, перебігу та ускладнень ГКСізСТ, що і стало завданням цієї частини нашого дослідження.

Задля вирішення даної задачі в ході ретроспективного аналізу знаходились 520 хворих, які поступили до відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з 01 січня 2010 року по 01 січня 2011 року з діагнозом ГКСізСТ. Діагноз встановлювався відповідно до рекомендацій ЄТК, чинних на час дослідження, на підставі клінічних, електрокардіографічних, біохімічних ознак [71, 203].

В ретроспективний аналіз не ввійшли пацієнти, які мали наступні критерії виключення: кардіогенний шок, які розвинувся на догоспітальному етапі, гострий перикардит, симптоми гострої розшаровуючої аневризми аорти, ІМ, спровокований аритмією або інфекцією; наявність геморагічних ризиків таких, як травма голови або інші травми, які виникли після ІМ, активна або нещодавня кровотеча (<3 місяців), геморагічні діатези або порушення функції тромбоцитів, рівень тромбоцитів <150 та $>450 \cdot 10^9/\text{л}$, перенесені геморагічний або ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака <1 року, велике хірургічне втручання <3 місяців, неконтрольована АГ, серцево-судинна реанімація; попередня тривала терапія антикоагулянтами, зокрема пероральними антикоагулянтами, блокаторами Пв/Ша рецепторів, низькомолекулярними (НМГ) або нефракційними гепаринами (НФГ) до моменту госпіталізації з приводу основного захворювання; ознаки тяжкої серцевої недостатності (СН) III-IV ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, фракція викиду лівого шлуночка менше 45%, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатія, легенева гіпертензія, ЦД типу 1 та типу 2 зі вторинною потребою в інсуліні, тяжкі хронічні захворювання нирок

(із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) та печінки, порушення гормон- продукуючої функції щитоподібної залози, та щитоподібної залози із порушенням їх функцій та іншими тяжкими супутніми захворюваннями, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців. За даними архівних історій хвороб до моменту включення у дослідження пацієнти не вживали систематично нестероїдні протизапальні препарати >6 місяців.

Критерієм для розподілу на групи стала стать пацієнтів. Групу I склали 211 (40,6%) пацієнтів жіночої статі (група I) і 309 (59,4%)– чоловічої (група II), $p < 0,001$.

Усі хворі отримували лікування згідно з рекомендаціями ЄТК [203]. Реперфузійна терапія була виконана в 75,6% випадків, з яких в 61,5% проводилась КВГ з подальшим ПКВ і в 14,0%- системний тромболізис. Антикоагулянтна терапія (100% хворих) включала в себе нефракціонований гепарин (НФГ), еноксапарин та фондапаринукс. В разі проведення ПКВ НФГ призначався в дозі 70-100 Од/кг в/в болюсно (за умови відсутності призначення інгібіторів глікопротеїнових рецепторів (ГП) IIb/IIIa), еноксапарин 0,5 мг/кг в/в болюсно, фондапаринукс не призначався. Антикоагулянтна терапія разом із фібринолітичною терапією виконувалась наступним чином: НФГ призначався в дозі 60 Од/кг в/в болюсно (максимум 4000 Од) з подальшою в/в інфузією 12 Од/кг (максимум 1000 Од/год) впродовж 24-48 год із досягненням цільового АЧТЧ 50-70 сек або у 1,5-2,0 рази більше вихідного рівня, поточний контроль якого здійснювався через 3, 6, 12 та 24 години, еноксапарин у пацієнтів віком < 75 років: 30 мг в/в болюсно, а через 15 хв 1 мг/кг п/ш кожні 12 годин до виписки з лікарні (максимум 8 днів). Перші дві дози не перевищували 100 мг. У пацієнтів віком > 75 років: в/в болюс не призначався, прийом розпочинався з першої дози 0,75 мг/кг п/ш (максимум 75 мг для перших двох доз п/ш). У пацієнтів із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв., незалежно від віку, підшкірно вводили один раз на добу. Ацетилсаліцилова кислота призначалась в навантажувальній дозі 150-325

мг, в подальшому в дозі 75-100 мг (100% хворих), клопідогрел при проведенні ПКВ з навантажувальною дозою 300-600 мг, при фібринолітичній терапії в дозі 300 мг у пацієнтів ≤ 75 років і 75 мг > 75 років, без реперфузійної терапії-75 мг, і в подальшому в дозі 75 мг (100% хворих), β -адреноблокатори (90,4% хворих), статини (100% хворих), нітрати (100% хворих) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ). Лікування ускладнень здійснювали відповідно до рекомендацій ЄТК [203].

Клінічне спостереження хворих проводили до моменту виписки із стаціонару. Оцінювали локалізацію та ступінь ураження коронарних судин під час коронарографії і наявність тяжких ускладнень ГКС - аритмій (пароксизми фібриляції передсердь (ФП), фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія (ФС/ШТ), екстрасистолічна аритмія Lown III-V, AV - блокади II-III), ранньої постінфарктної стенокардії (ПС), гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) (I-IV клас по Killip), розриву серця з гемотампонадою, нефатального ре-інфаркта міокарду (ІМ), летальність, а також їх комбінацію, яку використовували як клінічні кінцеві точки (ККТ).

За результатами проведеного дослідження жінки із діагнозом ГКСізST були госпіталізовані в 1,5 рази рідше до відділення кардіологічної реанімації в порівнянні з чоловіками ($p < 0,05$), при цьому вони були в середньому майже на 6 років старші від протилежної статі. Отримані в ході дослідження результати порівняльного аналізу клінічної характеристики пацієнтів обох статей наведено в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Клінічна характеристика хворих з ГКСізСТ, що увійшли у ретроспективне дослідження, та попереднє лікування

Показник	Жінки (n=211)		Чоловіки (n=309)		P
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Вік (M± σ), роки	68,3±2,1		62,7±3,2		<0,001
Чинники серцево-судинного ризику					
Паління (n, %)	20 (9,5%)		97	31,4	<0,001
ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (n, %)	59	28,0	120	38,8	>0,05
ІМТ 25-29,9 кг/м ² (n, %)	96	45,5	120	38,8	>0,05
ІМТ > 30 кг/м ² (n, %)	56	26,5	93	30,1	>0,05
ІМТ (M± σ), кг/м ²	29,2±0,2		26,3±0,7		>0,05
Обтяжена спадковість щодо ІХС (n, %)	64	30,3	32	10,4	<0,001
АГ (n, %)	113	53,6	178	57,6	>0,05
САТ (M± σ), мм рт. Ст	121±1,2		128±2,8		>0,05
ДАТ (M± σ), мм рт. Ст	72±1,5		80±2,7		>0,05
ЦД типу 2 (n, %)	34	16,1	39	12,6	>0,05
Глюкоза на момент поступлення (M± σ), ммоль/л	7,8±1,5		8,2±3,7		>0,05
Глюкоза натще (M± σ), ммоль/л	4,9±0,07		5,0±0,12		>0,05
Гіперхолестеринемія (n, %)	59	28,0	78	25,2	>0,05
Загальний холестерин (M± σ)	5,9±0,07		5,3±0,06		>0,05
Дані анамнезу (n, %)					
Стабільна стенокардія	34	16,1	42	13,6	>0,05
Перенесені гострі порушення коронарного кровообігу за останні 5 років	46	21,8	52	16,8	>0,05
Нестабільна стенокардія	27	12,8	53	17,2	>0,05

продовження таблиці 3.1.1

1	2	3	4	5	6
Не-Q інфаркт міокарду	31	14,7	39	12,6	>0,05
Q-інфаркт міокарду	13	6,2	16	5,2	>0,05
Повторний інфаркт міокарду	15	7,1	21	6,8	>0,05
Проведені інтервенційні втручання в анамнезі (ПКВ із/без стентування)	14	6,6	16	5,2	>0,05
Супутні захворювання					
Серцева недостатність	78	37,0	97	31,4	>0,05
Тромбоемболії в анамнезі	12	5,7	15	4,9	>0,05
ГПМК в анамнезі	15	7,1	18	5,8	>0,05
Захворювання нирок	54	25,6	59	19,1	>0,05
ХОЗЛ	8	3,8	9	2,9	>0,05
Лікування до ГКС					
Систематичне лікування	43	20,4	87	28,2	<0,05
Аспірин	66	31,3	96	31,1	>0,05
Клопідогрел	6	2,8	11	3,6	>0,05
Статини	27	12,8	32	10,4	>0,05
β –адреноблокатори	45	21,3	78	25,2	>0,05
іАПФ	67	31,8	91	29,4	>0,05
Тіазидні діуретини	33	15,6	54	17,5	>0,05

Як видно із даних таблиці пацієнти двох порівнюваних груп не відрізнялись між собою за наступними чинниками серцево-судинного ризику- ожиріння, АГ, ЦД, та порушення ліпідного профілю. В той же час, чоловіки достовірно частіше палили, а жінки мали обтяжену спадковість щодо ІХС ($p < 0,001$).

За частотою перенесених гострих та хронічних порушень коронарного кровообігу, які передували ГКС, достовірних відмінностей між жінками та чоловіками встановлено не було ($p > 0,05$). Хоча тенденція до їх збільшення була відмічена в групі жінок, щоправда статистично ця різниця значущою не була ($p > 0,05 < 1$). Слід зазначити, що жінки до ГКС частіше страждали на стабільну стенокардію (в 16,1% випадків), а чоловіки (в 16,8% випадків) на нестабільну стенокардію.

КВГ із проведенням ПКВ була виконана в низькому відсотковому співвідношенні пацієнтам обох статей, що не відповідало кількості перенесених гострих порушень коронарного кровообігу в анамнезі. Так, у жінок ці показники склали 6,6 % і 21,8% і 5,2 і 16,8%, - у чоловіків, відповідно, без достовірної різниці в двох групах. Пацієнти двох груп були співставними за наявними супутніми захворюваннями ($p > 0,05$). У 37,0% жінок і в 31,4% чоловіків відмічали високу частоту СН, ймовірно обумовленої супутньою АГ, яку мали 53,6% жінок і 57,6%-чоловіків ($p > 0,05$) або гострі та хронічні форми ІХС, які передували виникненню ГКС.

В ході проведеного дослідження виявлена менша частота дотримання систематичного лікування з приводу основного захворювання до моменту госпіталізації жінками (на 27,6% в порівнянні з чоловіками) (див. 3.1.1). Важливо відмітити, що враховували лише лікування, яке тривало не менше останніх 6 місяців до моменту надходження до стаціонару і передбачало щоденний прийом препарату. При цьому як жінки, так і чоловіки з низькою частотою приймали препарати з доведеною ефективністю щодо первинної та вторинної профілактики [110, 134, 154, 167, 281, 282,], серед яких аспірин в 31,3% випадків у жінок, і в 31,1% - у чоловіків, статини в 12,8% і 10,4% і клопідогрел 2,8% і 3,6%, відповідно (всі $p > 0,05$).

Отримані дані результатів детального аналізу локалізації та поширеності ІМ у пацієнтів обох статей стали цікавою знахідкою і продемонстровані на рисунку 3.1.1. Так, було виявлено, що у жінок в 1,5 рази частіше зустрічається ураження міокарда в ділянці передньо-перетинково-верхівково-бокової стінки і в 1,6 разів рідше- задньо-бокової, в порівнянні з чоловіками, $p < 0,05$. В той же час, за локалізацією ішемічних змін на інших ділянках групи не відрізнялись ($p > 0,05$).

При аналізі частоти та вибору використання реперфузійної терапії у хворих двох порівнюваних груп була виявлена перевага застосування як у жінок, так і у чоловіків ПКВ над тромболізисом (57,3 і 64,4% проти 14,2 і 13,9%, відповідно, $p < 0,001$). При цьому частота їх використання в обох групах була майже однаковою без достовірної різниці ($p > 0,05$).

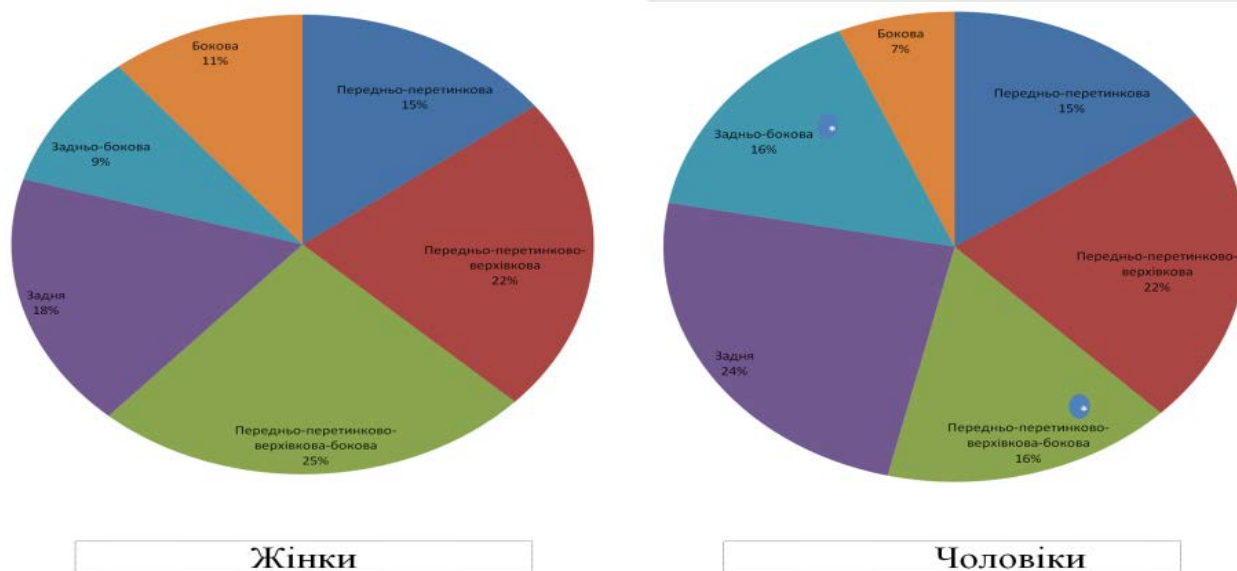


Рис. 3.1.1 Локалізація та поширеність інфаркту міокарда у жінок та чоловіків
Примітки:

* $p < 0,05$ в порівнянні з групою жінок різниця статистично значуща

ПКВ виконувалось із стентуванням інфаркт-залежної артерії у 46,9% жінок і 48,5% чоловіків ($p > 0,05$), що становило достовірну різницю із проведенням ангіопластики без стентування на 36,5% і 34,9% відповідно. ($p < 0,001$). Важливо відмітити, що реперфузійна терапія в цілому виконувалась однаково рідко в перші 2 години від початку симптомів як у чоловіків, так і у жінок, що становило

4,3 і 5,8%, відповідно ($p>0,05$). Реперфузійна терапія у пацієнтів обох груп найчастіше проводилась у проміжок від 2 до 6 годин від появи перших симптомів і переважало у чоловіків майже на 9% в порівнянні із жінками. Слід зазначити, що пацієнтам чоловічої статі проведення реперфузійної терапії в проміжок більше ніж 6 годин виконувалось також із високою частотою, що і в термін від 2 до 6 годин від початку симптомів, що достовірно відрізнялось від жінок в тому ж часовому інтервалі (45,0 проти 27,0%, $p<0,001$).

Пацієнти обох груп не відрізнялись за призначеним лікуванням, яке включало антитромбоцитарні препарати, антикоагулянти, статини, β -блокатори, іАПФ і нітрати ($p>0,05$).

В таблиці 3.1.2 представлені використані методи лікування ГКС впродовж госпітального періоду.

Аналіз даних ангіографії, отриманих в ході проведенного ургентного ПКВ із ангіопластикою, надав можливість порівняти кількість уражених коронарних судин, а також оцінити коронарний кровотік за шкалою ТІМІ у жінок ($n=121$) та чоловіків ($n=199$) (табл.3.1.3). Встановлено, що серед пацієнтів жіночої статі більше ніж в 7 разів переважали ті, що мали односудинне ураження, в той час як у чоловіків частіше реєструвалось множинне атеросклеротичне ураження коронарного русла. Таким чином, було встановлено достовірну перевагу односудинного ураження серед жіночої статі (53,7% проти 36,2%, відповідно, $p<0,01$) і трисудинного – у чоловічої (34,7 проти 7,4%, відповідно, $p<0,01$). При цьому розподіл чоловіків за кількістю залучених артерій був відносно однаковим ($p>0,05$).

Таблиця 3.1.2

Частота використання різних методів лікування ГКС в умовах стаціонару

Показник	Жінки (n=211)		Чоловіки (n=309)		P
	абс.	%	абс.	%	
Реперфузійна терапія	151	71,6	242	78,3	>0,05
<2 годин від початку симптомів	9	4,3	18	5,8	>0,05
>2 <6 годин від початку симптомів	85	40,3	152	49,2	<0,05
>6 годин від початку симптомів	57	27,0	139	45,0	<0,001
≥12 годин від початку (без реперфузійної терапії)	60	28,4	67	21,7	<0,05
Перкутанне коронарне втручання	121	57,3	199	64,4	p>0,05
Ангіопластика із стентуванням ураженої судини	99	46,9	150	48,5	p>0,05
Ангіопластика без подальшого стентування	22	10,4	42	13,6	p>0,05
Тромболісис	30	14,2	43	13,9	p>0,05
Аспірин	211	100,0	309	100,0	p>0,05
Клопідогрел	211	100,0	309	100,0	p>0,05
НФГ або НМГ	211	100,0	309	100,0	p>0,05
Статини (симвастатин 40 мг/добу)	211	100,0	309	100,0	p>0,05
Нітрати в/в	211	100,0	309	100,0	p>0,05
iАПФ	144	68,2	225	72,8	p>0,05
β-адреноблокатори	195	92,4	275	89,0	p>0,05

Пацієнти не відрізнялись за шкалою ТІМІ до та після виконання ПКВ, всім пацієнтам обох груп в більшості вдалось відновити коронарний кровотік до ТІМІ 3 (p>0,05).

Порівняльний аналіз даних локалізації та ступеню ураження коронарних артерій у пацієнтів із ГКС продемонстрований в таблиці 3.1.3

Таблиця 3.1.3

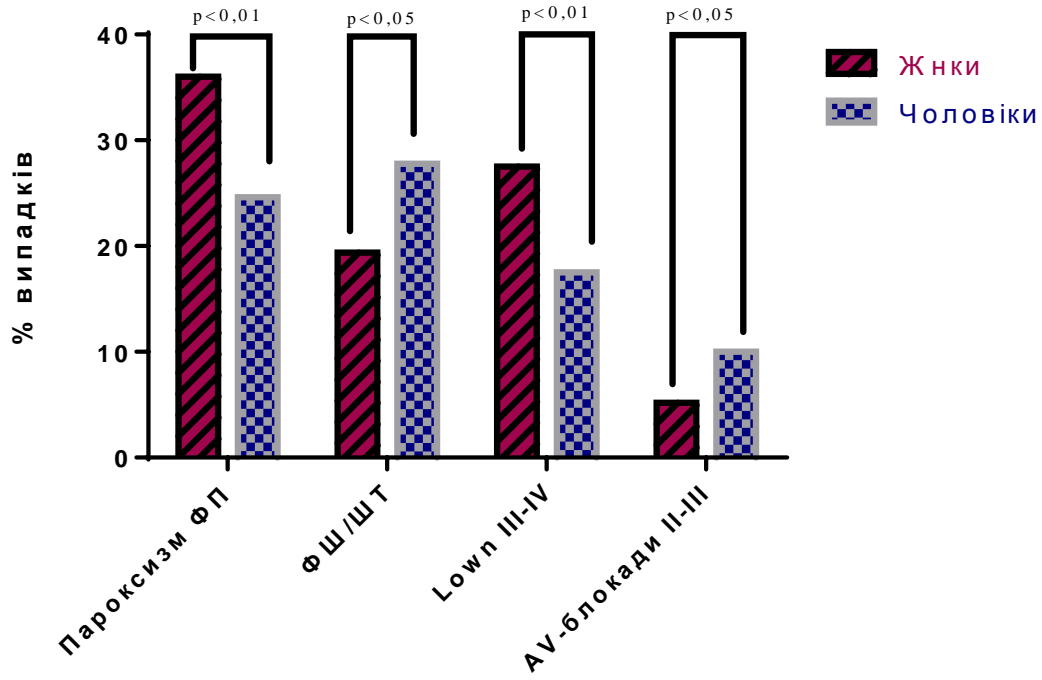
Ступінь ураження коронарних судин у хворих на ГКС, яким було виконано ПКВ

Показник	Жінки (n=121)		Чоловіки (n=199)		P
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Кількість уражених судин					
1-о судинне ураження	65	53,7	72	36,2	p<0,01
2-х судинне ураження	47	38,8	58	29,1	p>0,05
3- х судинне ураження	9	7,4	69	34,7	p<0,001

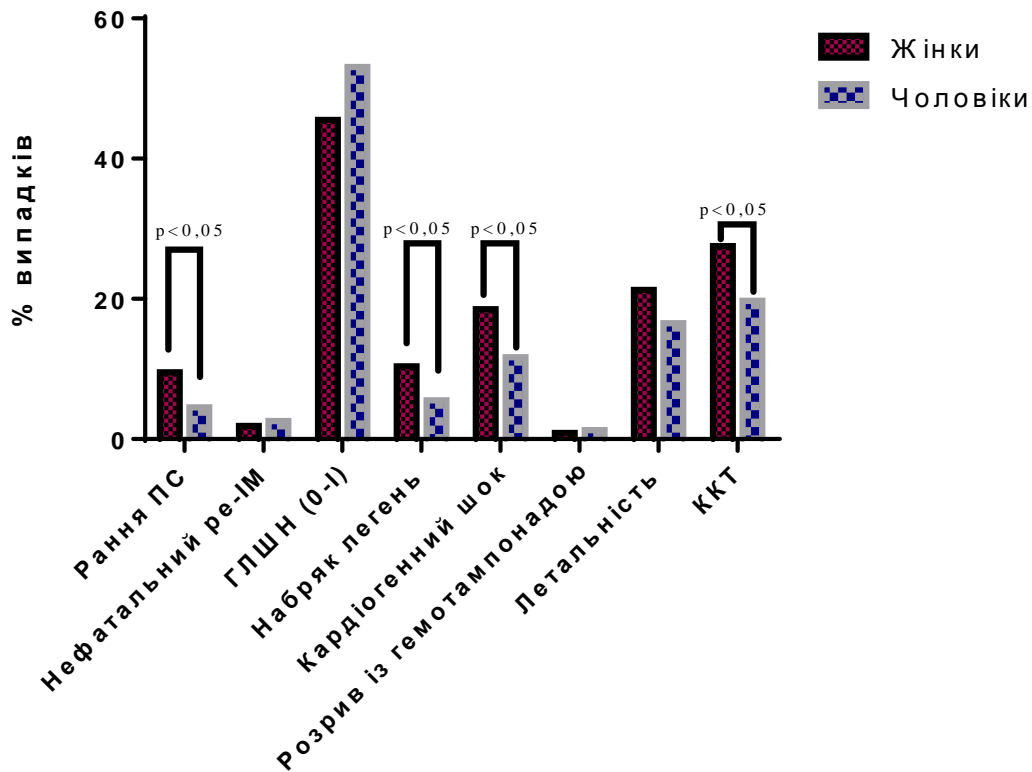
Порівняльний аналіз показників клінічного перебігу ГКС надав можливість виявити, що в групі пацієнтів жіночої статі частіше, ніж у чоловіків виникали такі ускладнення як пароксизм ФП і екстрасистолічна аритмія Lown III-IV (p<0,01), а також рання ПС та ГЛШН III-IV клас за Killip (p<0,05). У чоловіків частіше реєстрували ФШ/ШТ та АВ-блокади II-III (p<0,05, рис. 3.1.2). При практично однаковій летальності група жінок з достовірною різницею відрізнялись від чоловіків на 28,3% за ККТ (p<0,05, рис.3.1.2).

При аналізі таких ускладнень, як нефатальний ре-ІМ, ГЛШН 0-I клас по Killip, розрив з гемотампонадою, встановлено, що їх частота в групах жінок та чоловіків не мала достовірних відмінностей (p>0,05).

Отримані дані порівняльного аналізу клінічного перебігу та найближчих наслідків ГКС наведені на рисунку 3.1.2. А і В.



A



B

Рис.3.1.2 Частота виникнення порушень ритму та провідності (А) та інших ускладнень та летальності (В) у хворих з ГКСiзСТ

Примітки: ФП- фібриляція передсердь, ФШ/ШТ- фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія, ПС- постінфарктна стенокардія, ККТ- комбінована кінцева точка

Таким чином, у даній частині нашої роботи було відзначено достовірно старший вік жінок із ГКСізСТ, що знайшло підтвердження в інших дослідженнях [7, 199, 321]. Такі зміни можуть бути пояснені гормональними відмінностями двох статей. В середньому початок менопаузи у жінок відмічається у віці старше 50 років і вважається кризовим етапом на межі виникнення серцево-судинних «подій» від відносно низької до високої ймовірності. Підставою негативного впливу на розвиток і прогресування ІХС у жінок є вікові інволютивні зміни ендокринної функції яєчників в постменопаузальному періоді зі зниженням продукції естрогенів і їх захисного впливу на ендотелій та органи-мішені.

Єдиним чинником ризику, що достовірно переважав у жінок нашого дослідження, була обтяжена спадковість. На жаль, в архівних історіях хвороб ця інформація не деталізувалась, однак, відомо, що наявність родичів жіночої статі з ранньою ІХС є більш вагомим чинником ризику для жінок, ніж для чоловіків. Так, за даними одного із досліджень обтяжена спадковість щодо ІХС має несприятливий вплив не тільки на саму пацієнтку, але і на появу ранньої ІХС у її найближчих родичів-жінок [7].

Відсутність переважання чинників ризику в двох групах, за виключенням паління у чоловіків і обтяженої спадковості у жінок ($p < 0,001$), відрізняє отримані результати від даних європейських реєстрів ГКС, за якими жіноча стать мала більш несприятливі показники [95, 210, 135]. Звертає на себе увагу також низький рівень в обох групах АГ, ЦД та порушення ліпідного профілю. Поясненням цього є ймовірна неосвіченість пацієнтів щодо стану їх здоров'я внаслідок несвоєчасності або взагалі відсутності звернення до лікарів і недостатнього рівня знань щодо наявності чинників ризику ІХС та її профілактики. Крім того, слід пам'ятати, що більшу значимість у розвитку ІХС для жіночої статі має рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності,

особливо їх субфракцій, ніж у чоловіків, а поєднання підвищеного рівня тригліцеридів з низьким холестеринем ліпопротеїдів високої щільності є незалежним чинником ризику коронарної смерті у жінок [7, 12]. Така знахідка наголошує на необхідності проведення ретельної диспансеризації пацієнтів старшої вікової групи, особливо жінок старше 50 років, які, як відомо, мають додатковий «жіночий» чинник ризику при серцево-судинних захворюваннях під час перименопаузи та постменопаузи [16, 156].

Лікування до госпіталізації пацієнтів обох статей було вочевидь недостатнім. Звертає на себе увагу той факт, що жінки систематично рідше притримувались призначеної терапії, ніж чоловіки. Всі ці дані ще раз підкреслюють необхідність контролю амбулаторного лікування, особливо жінок зі стабільною стенокардією та тих, які перенесли ІМ.

В ході даної роботи нами було ретроспективно виявлено переважну локалізацію ІМ в ділянці передньо-перетинково-верхівково-бокової стінки лівого шлуночка у жінок і задньо-бокової стінки у чоловіків, причиною чого може бути перевищення частоти лівого типу кровопостачання у жінок і правого типу у чоловіків. Поняття «переважний тип кровопостачання» хоча і умовне, однак базується на анатомічній будові і розподілі коронарних артерій в серці. За даними окремих досліджень, стало відомо, що ліва і передня нисхідна артерії менші у жінок незалежно від розмірів їх тіла, а за даними ультразвукового дослідження були підтверджені менші в порівнянні з чоловіками їх діаметри [300].

Незважаючи на те, що більшості хворих була проведена КВГ з ПКВ, значна кількість жінок (60 осіб (28,4%)) і чоловіків (67 осіб (21,7%)), які надійшли у стаціонар після 12 годин не отримали жодної реперфузійної терапії. За даними літератури жінки з ГКС пізніше звертаються за допомогою перше за все через атипову симптоматику. Клінічні прояви у вигляді нестачі повітря та переважна локалізація болю в ділянці лопаток та шиї у жінок може стати основною причиною несвоєчасного встановлення діагнозу [158, 199, 260, 261].

Дані нашої роботи щодо кількості уражених судин відображають результати реєстрів ангіографічної картини хворих зі стабільною стенокардією [16, 262,

291]. Так, жінкам більш притаманне односудинне ураження коронарних артерій, а чоловікам-множинне, причому незрілі бляшки коронарних артерій переважали над зрілими. За даними окремих досліджень у жінок ГКС може бути ініційований не класичним розривом, а ерозією бляшки, яка характеризується прямим контактом тромбу з фібрином, що вкриває бляшку, а не з некротичним ядром. Деякі дослідники припускають існування гендерних відмінностей щодо складу бляшки - у жінок вона «більш молода», менш щільна і менш кальцинована в порівнянні з чоловіками [125]. Зважаючи на більшість пацієнтів жіночої статі з односудинним ураженням, можна припустити відсутність типових ангінозних болей до розвитку ГКС та отримання хибнонегативних результатів під час навантажувальних тестів, в разі їх виконання.

Значущим результатом нашого дослідження стало встановлення більш несприятливого перебігу ГКС у жінок в порівнянні з чоловіками. Було виявлено, що у пацієнтів жіночої статі з високою достовірною різницею в 1,5 рази частіше виникав пароксизм ФП, який за даними літератури асоціюється із збільшенням ризику кровотеч та інсультів у жінок [80, 224], та тяжкі ускладнення порушення ритму в вигляді екстрасистолічної аритмії Lown III-IV ($p < 0,01$).

Цікавим є той факт, що більшу частоту ускладнень у пацієнтів жіночої статі спостерігали, незважаючи на адекватне лікування ГКС: усі хворі отримували антикоагулянти (НФГ, еноксапарин чи фондапаринукс натрія), статини, аспірин та клопідогрел, у більше ніж 70% була проведена реперфузійна терапія з виконанням ПКВ в 57,3% випадків. Таких чином, застосованих методів було недостатньо для запобігання у них ішемічних ускладнень. Слід пам'ятати, що серед жінок зі стабільними формами ІХС зустрічається більша кількість хворих резистентних до дії аспірину та клопідогрелю [80], тому доцільним було б вивчення ефективності антитромбоцитарної терапії саме у цієї ж категорії пацієнтів з ГКС у масштабному дослідженні.

Переважає (більше ніж вдвічі) ранньої постінфарктної стенокардії у жінок пояснюється можливою складністю виконання ангіопластики, під час якої жінкам з притаманними їм малими за розмірами коронарними артеріями більш

складно виконується імплантація стенту і частіше спостерігається дисекція коронарних артерій в порівнянні з чоловіками [125].

Підставою для першості жінок у такому ускладненні, як гостра лівошлуночкова недостатність у вигляді набряку легень та кардіогенного шоку, може бути затримка у швидкості відкриття інфаркт-залежної артерії та високого відсотку пацієнтів, яким не проводилось будь-яке реперфузійне лікування, адже відомо, що ступінь «рятування» міокарда суттєво знижується, коли тривалість симптомів ішемії становить більше 90 хвилин [95].

Серцево-судинне «здоров'я» жінок останнім часом все частіше привертає увагу суспільства, через появу фактів щодо зростання їх смертності внаслідок серцево-судинних захворювань. Задля ознайомлення популяції з даною проблемою, яку справедливо називають «вбивцею №1» у світі створюються настанови з профілактики ІХС у жінок та спеціальні освітнянські програми [250]. Дані щодо перебігу та лікування серцево-судинних захворювань, а саме ГКСізСТ, становлять особливий інтерес для лікарів загальної практики та кардіологів, в тому числі інтервенційних. Індивідуалізований підхід у лікуванні пацієнтів з ГКС з урахуванням статі щороку отримує все більше обґрунтувань.

Проведений нами ретроспективний порівняльний аналіз перебігу гострих форм ІХС у пацієнтів обох статей, на відміну від попередніх, дали можливість з'ясувати середній вік розвитку ІМ у жіночої статі, виявити особливості анатомічної будови та ступеню ураження атеросклерозом коронарних артерій, розвитку ускладнень впродовж періоду госпіталізації, локалізації та поширеності ІМ у жінок, а саме: 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 стінки лівого шлуночка у жінок порівняно із чоловіками (відповідно у 24,6% жінок та 16,2% випадків), і рідшою – в задньо-боковій ділянці (відповідно у 9,5 та 15,5% випадків); в 76,0% випадків причиною ГКС у жінок виявилась оклюзія коронарної артерії внаслідок порушення цілісності гемодинамічно незначимих стенозів (50-70% в 40,5% і <50%-в 35,5%).

Гемодинамічно значимі стенози переважали у чоловіків ($p < 0,05$). 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 ФП 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%.

Таким чином, жіночу стать можна вважати важливим додатковим чинником ризику розвитку несприятливого перебігу ГКСізST. Виникає необхідність в більш ретельному вивченні причин розвитку несприятливих серцево-судинних «подій» у жінок зі стабільними і гострими формами ІХС з оцінкою чинників ризику, отриманого лікування, супутніх захворювань, змін коагуляційно-плазмовеого гемостазу та ефективності відповіді на антитромбоцитарне лікування в проспективному дослідженні.

3.2 Взаємозв'язок статі з безпосередніми результатами перкутанного коронарного втручання у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

Більш висока смертність серед жінок внаслідок ГКС за даними окремих робіт була пов'язана із запізненням госпіталізації, часом виконання ПКВ, неадекватного призначення антитромбоцитарної терапії, зокрема ацетилсаліцилової кислоти, і статинів впродовж госпітального та позагоспітального періоду [287]. В той же час, інші дослідження, стверджують про незалежний зв'язок жіночої статі із зростанням смертності внаслідок даного захворювання. Так, більш несприятливий перебіг ІМ з летальним наслідком спостерігався серед жінок, в яких розвинувся ГКСізST у порівнянні з чоловіками. При цьому, серед пацієнтів із ГКСбST стать не впливала на результат захворювання [182].

Таким чином, зважаючи на результати окремих досліджень, можна припустити, що жіноча стать є додатковим чинником ризику несприятливого перебігу ІМізST, а ретельне вивчення питання ефективності реперфузійної

терапії, зокрема ПКВ, у жінок та чоловіків є надзвичайно актуальним. Проте, дослідження, в яких би виконувалась порівняльна оцінка вказаної тактики лікування та його вплив на перебіг ІМ у співставних за віком, супутніми захворюваннями та призначеним лікуванням чоловіків та жінок раніше практично не виконувалось.

Фрагментом даної частини нашої роботи було вивчення та порівняння взаємозв'язку жіночої та чоловічої статі із безпосередніми результатами ПКВ у хворих на ІМізСТ.

Для вирішення поставленої задачі із 520 ретроспективно досліджених хворих, які послідовно були госпіталізовані для обстеження і лікування з приводу ГКСізСТ у відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, за період із 01 січня 2010 року по 01 січня 2011 року, були виділені 156 (30,0%) хворих, яким було виконане ПКВ із стентуванням ураженої артерії. Діагноз та лікування основного захворювання та його ускладнень здійснювалось у відповідності із рекомендаціями ЄТК, чинними на той час [203].

Додатковими критерієм виключення, крім тих, які описані в розділі 3.1, стала проведена тромболітична терапія в зв'язку із основним захворюванням.

Для подальшого вивчення були виділені групи хворих співставних за віком, супутніми захворюваннями, даними анамнезу та призначеним лікуванням: I група (n=42 чоловіків, n= 38 жінок)- пацієнти, яким виконано ПКВ із стентуванням інфаркт –залежної артерії у терміни $>2 <6$ годин від початку симптомів і II група (n= 36 чоловіків, n= 40 жінок)- пацієнти, яким виконано ПКВ із стентуванням інфаркт –залежної артерії у терміни $>6 <12$ годин від початку симптомів. Клініко-анамнестичні дані пацієнтів чоловічої та жіночої статі групи I та II на ГКСізСТ із виконанням ПКВ в різні терміни наведені в таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1

Клініко-анамнестичні дані в групах хворих на ГКСізST із виконанням ПКВ в різні терміни від початку основних симптомів захворювання

Показники	І група 6 год < ПКВ > 2 год від початку симптомів		ІІ група 12 год <ПКВ > 6 год від початку симптомів		P
	Чоловіки (n=42)	Жінки (n=38)	Чоловіки (n=36)	Жінки (n=40)	
	1	2	3	4	
Вік (років) (M± σ)	62±2,2	64±1,3	61±1,6	58±2,2	всі p>0,05
ІМТ (кг/м ²) (M± σ)	28,3±0,9	27,4±1,2	27,9±0,4	28,1±0,8	всі p>0,05
АГ (n, %)	32 (76,2)	27 (71,1)	25 (69,4)	28 (70,0)	всі p>0,05
Куріння (n, %)	9 (21,4)	6 (15,8)	8 (22,2)	4 (10,0)	всі p>0,05
ІМ в анамнезі (n, %)	4 (9,5)	3 (7,9)	4 (11,1)	3 (7,5)	всі p>0,05
ТІА в анамнезі (n, %)	1 (2,4)	1 (2,6)	1 (2,8)	0	всі p>0,05
ЦД типу 2 (n, %)	6 (14,3)	4 (10,5)	5 (13,9)	5 (12,5)	всі p>0,05
Стенокардія II-IVФК (n, %)	19 (45,2)	16 (42,1)	18 (50,0)	18 (45,0)	всі p>0,05
ПКВ в анамнезі (n, %)	4 (9,5)	2 (5,3)	3 (8,3)	2 (5,0)	всі p>0,05
Систематичне лікування до ГКС					
Ацетилсаліцилова кислота (n, %)	12 (28,6)	10 (26,3)	11 (27,5)	9 (25,0)	всі p>0,05
Клопідогрель (n, %)	4 (9,5)	3 (7,9)	4 (10,0)	4 (11,1)	всі p>0,05
Статини (n, %)	6 (14,3)	6 (15,8)	6 (15,0)	5 (13,9)	всі p>0,05
β –адреноблокатори (n, %)	20 (47,6)	18 (47,4)	21 (52,5)	17 (47,2)	всі p>0,05
іАПФ (n, %)	28 (66,7)	21 (55,3)	25 (62,5)	20 (55,6)	всі p>0,05
Тіазидні діуретини (n, %)	3 (7,1)	2 (5,3)	2 (5,0)	1 (2,8)	всі p>0,05

Примітки: ТІА-транзиторна ішемічна атака

Як видно з даних таблиці 3.2.1 пацієнти обох статей двох груп були співставними за наступними чинниками серцево-судинного ризику- надмірна вага, артеріальна гіпертензія, ЦД, куріння ($p>0,05$). За частотою перенесених гострих та хронічних порушень коронарного кровообігу, які передували ГКС, достовірних відмінностей між жінками та чоловіками в кожній групі та між групами встановлено не було ($p>0,05$). Слід зазначити, що незважаючи на наявність відносно великої кількості пацієнтів із стабільною стенокардією в анамнезі, ПКВ в анамнезі було виконане в низькому відсотковому співвідношенні пацієнтам всіх груп обох статей. Крім того, використання препаратів із доведеною ефективністю щодо первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, серед яких антитромбоцитарні препарати, статини, β -блокатори, іАПФ, були зазначені в значному меншому відсотковому співвідношенні, ніж це було би потрібно за даними анамнезу.

Всім хворим була призначена антикоагулянтна терапія (нефракціонованим гепарином з належним контролем або еноксапарином) (100,0% хворих), ацетилсаліцилова кислота (100,0% хворих), клопідогрел (100,0% хворих), β -адреноблокатори (91,0% хворих), статини (100,0% хворих), нітрати (100,0% хворих) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (89,1% хворих).

Безпосередньо після проведення ПКВ впродовж госпітального періоду оцінювали розвиток у пацієнтів фатальних та нефатальних серцево-судинних подій: рецидив болю, ГЛШН II-IV клас за Killip, порушення ритму та провідності, рецидиви ІМ, геморагії, летальність. Розвиток у пацієнтів вказаних подій розцінювали як прояв несприятливого перебігу.

Порівняльний аналіз локалізації ІМ та ступінь ураження коронарних артерій у пацієнтів обох статей двох груп наведений в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

**Локалізація ІМ та ступінь ураження коронарних судин у хворих на ГКС,
яким була виконана ПКВ в різні проміжки часу**

Показники	І група 6 год < ПКВ < 2 год від початку симптомів		ІІ група 12 год <ПКВ <6 год від початку симптомів		Р
	Чоловіки (n=42)	Жінки (n=38)	Чоловіки (n=36)	Жінки (n=40)	
	1	2	3	4	5
Локалізація ІМ					
Передня стінка ЛШ	24 (57,1)	27 (71,1)	30 (83,3)	28 (70,0)	всі p>0,05
Задня стінка ЛШ	15 (35,7)	9 (23,7)	6 (16,7)	9 (22,5)	всі p>0,05
Інша	3 (7,1)	2 (5,3)	0	3 (7,5)	всі p>0,05
Кількість уражених судин					
1-о судинне ураження	18 (42,9)	17 (44,7)	9 (25,0)	18 (45,0)	всі p>0,05
2-х судинне ураження	5 (11,9)	10 (26,3)	5 (13,9)	6 (15,0)	всі p>0,05
3- х судинне ураження	19 (45,2)	11 (28,9)	22 (61,1)	16 (40,0)	всі p>0,05
ТІМІ оцінка коронарного кровотоку					
до ПКВ 0-2	42 (100)	38(100)	36 (100)	40 (100)	всі p>0,05
після ПКВ 3	40 (95,2)	36 (94,7)	35 (97,2)	36 (90,0)	всі p>0,05

Міжгрупових відмінностей за локалізацією ІМ та його поширеністю не було. Більш часто у пацієнтів обох статей двох груп відмічалось ураження передньої стінки лівого шлуночка.

Результати оцінки найближчих наслідків ГКС впродовж госпітального періоду у пацієнтів обох статей двох груп, яким було виконано ПКВ, зображено на рис. 3.2.1.

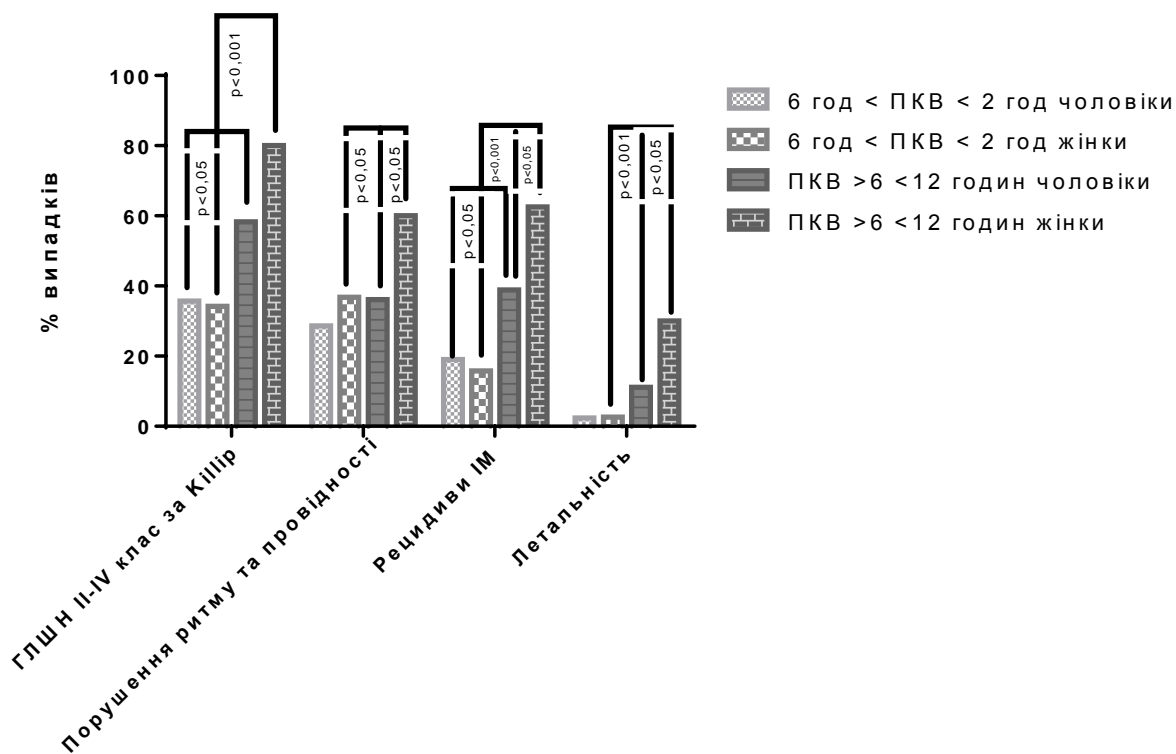


Рис.3.2.1. Ускладнення госпітального періоду в групах хворих на ГКС із елевацією сегмента ST, яким була виконана ПКВ в різні проміжки часу

При аналізі безпосередніх результатів клінічного перебігу ГКС було виявлено, що серед пацієнтів обох статей, яким ПКВ виконувалось пізніше 6 годин від початку симптомів, перебіг ГКС був більш несприятливим, в порівнянні із групою, де ПКВ виконувалось до 6 годин. Останнє проявлялось зростанням частоти розвитку ГЛШН та рецидиву ІМ. Так, серед чоловіків групи II ГЛШН розвивалась в 21 (58,3%) випадку, в той час як в групі I в 15 (35,7%) ($p < 0,05$). Серед жінок ця відмінність була більш статистично виражена і виникала у 32 (80,0%) осіб групи II в порівнянні із 13 осіб (34,2%)-групи I ($p < 0,001$). Рецидив ІМ зустрічався в групі II у 14 (38,9%) чоловіків та 25 (62,5%) жінок і у 8 (19,0%) чоловіків і 6 (15,8%) жінок групи I ($p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно).

В групі II лише серед жінок достовірно частіше розвивались порушення ритму та провідності та летальність при порівнянні із групою I, всі $p < 0,05$.

При порівняльному аналізі ускладнень госпітального періоду вдалось виявити виражену гендерну різницю з перевагою жінок проти чоловіків лише в групі з віддаленим ПКВ (група II) за такими показниками, як ГЛШН II-IV клас за Killip (58,3 % проти 80,0%), порушення ритму та провідності (36,1 проти 60,0%), рецидиви ІМ (38,9% проти 62,5%) та летальність (11,15 проти 30,0%), всі $p < 0,05$.

В сучасній кардіологічній практиці не викликає сумнівів слушність теорії «відкритої коронарної артерії». Головною задачею лікування пацієнтів із ГКС із ST є найбільш рання реперфузія інфаркт-залежної коронарної артерії. Досягти останнє можна двома методами: або первинним ПКВ або тромболітичною терапією із подальшим ПКВ. Згідно сучасним клінічним рекомендаціям [139], у пацієнтів в перші 12 годин захворювання рішення про вибір реперфузійної терапії повинно прийматись в залежності від часу очікування від першого медичного контакту до можливого ПКВ. Якщо цей час менше 120 хвилин, хворого слід транспортувати в ангіографічну лабораторію.

Проблема заключається в тому, що в реальній клінічній практиці в абсолютній більшості випадків відсутня можливість такого швидкого виконання ПКВ, а час від первинного звернення за лікарською допомогою до введення балону зазвичай більший. Відтермінування проведення ПКВ при ГКС призводить до зростання частоти ускладнень, зокрема летальності, в ранньому та віддаленому госпітальному періоді ГКС [93, 111]. Всім пацієнтам нашого дослідження було виконано ПКВ із стентуванням інфаркт-залежної артерії, проте, в дійсності, із затримкою >6 годин від появи перших симптомів основного захворювання у виконанні ПКВ із стентуванням інфаркт-залежної артерії достовірно збільшувалась частота наступних ускладнень: ГЛШН II-IV клас за Killip та рецидиву ІМ - у пацієнтів обох статей, і порушення ритму та провідності та летальності лише серед жінок.

Питання відмінностей у перебігу ГКС, пов'язаних із статтю, турбує лікарів та дослідників вже тривалий час. Раніше були зроблені спроби порівняти рівень летальності при ІМ серед жінок та чоловіків, результати яких виявилися суперечливими [157, 287]. Основним результатом нашого дослідження – встановлення вираженої гендерної відмінності ускладнень госпітального періоду ІМ із переважанням більш несприятливого перебігу ІМ серед жінок в порівнянні із чоловіками в групі із виконанням ПКВ >6 годин від початку перших симптомів. Так, у пацієнтів жіночої статі частота виникнення ГЛШН зростає на 37,2%, порушення ритму та провідності на 66,2% та рецидиви ІМ на 60,2% в порівнянні із чоловічою ($p < 0,05$). Варто підкреслити, що частота летальності внаслідок ІМ, навіть після проведеного ПКВ >6 годин, зростала саме у жінок у 2,7 рази ($p < 0,001$) порівняно із чоловіками. Нами були обрані групи обох статей, співставних за супутніми захворюваннями, призначеним лікуванням та часом виконання ПКВ. Таким чином, попередні пояснення високого ризику летальності у жінок на ІМ, пов'язаних із високою частотою супутніх захворювань, меншої кількості виконаних ПКВ та неадекватного призначення антитромбоцитарних препаратів не знайшли відображення в результатах нашого спостереження.

Клінічне значення даного частини нашої роботи полягає в тому, що встановлений факт взаємозв'язку віддаленого ПКВ (>6 годин) із безпосередніми результатами ІМ може допомогти у зменшенні ризику госпітальних ускладнень, особливо серед жінок, шляхом обов'язкового скорочення терміну проведення інтервенційного втручання щонайменше до 6 годин. Жіночу стать слід розглядати додатковим чинником ризику несприятливого перебігу ІМ із розвитком ускладнень, зокрема летальності, впродовж госпітального періоду при виконанні ПКВ в термін від 6 до 12 годин від появи перших симптомів захворювання. За результатами даного дослідження жінкам необхідно надавати перевагу у якомога ранньому відкритті коронарної артерії, пов'язаної із розвитком ІМ.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що відтермінування >6 годин у виконанні ПКВ із стентуванням інфаркт- залежної артерії у жінок

асоціюється із збільшенням частоти виникнення ГЛШН на 37,2%, порушення ритму та провідності на 66,2%, рецидивів ІМ на 60,2%, рівня летальності у 2,7 рази в порівнянні із чоловіками ($p < 0,05$). Проведення інвазивної реперфузійної терапії при ІМ у жінок після 6 годин призводить до зростання 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 ($p < 0,001$) та летальності у 11,5 раз ($p < 0,001$) порівняно із жінками, яким ПКВ виконувалось в проміжок $>2 < 6$ годин.

3.3. Вплив статі на найближчі прогнози та ефективність тромболітичної терапії у пацієнтів із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST

Найближчий прогноз ГКС в більшості випадків визначається механічною та фармакологічною реперфузією. Вибір конкретного методу відновлення коронарного кровотоку, визначається перш за все термінами госпіталізації хворого в стаціонар, ЕКГ-картиною та наявністю показань до того чи іншого методу. Тромболітична терапія (ТЛТ) при гострому коронарному синдромі є реперфузійним методом вибору при лікуванні пацієнтів, особливо, коли виконання ПКВ не можливо виконати в короткий термін (до 120 хвилин) від першого медичного контакту [139, 255]. Фармакологічна реперфузія –найбільш простий та доступний метод реваскуляризації у хворих із ГКСізST, проте ефективний за даними числених робіт до 70% [122]. Первинна ангіопластика без сумніву має свої переваги на ТЛТ, проте і суттєві обмеження методики. Наявність кардіохірургічної клініки з досвідом роботи та її розташуванням, зручною для госпіталізації хворого в короткий термін - в реальній клінічній практиці в Україні обмежують можливість швидкого виконання ПКВ.

Питання порівняльної оцінки ефективності тромболітичної терапії у жінок та чоловіків із ГКСізST та її вплив на найближчі наслідки основного захворювання залишається відкритим і дискусійним, тому проведений нами

аналіз ставив за собою мету вивчити та порівняти результати фармакологічної реперфузії та її вплив на перебіг ГКС серед обох статей.

Із ретроспективного аналізу 520 послідовно госпіталізованих у відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва хворих за період із 01 січня 2010 року по 01 січня 2011 року з діагнозом ГКС із ST (дивись розділ 3.1) 320 (61,5%) пацієнтів, для яких тактика ведення хворих була переглянута на користь ПКВ із та без стентування інфаркт-залежної артерії та 127 пацієнтів (24,4%), яким реперфузійна терапія не виконувалась через пізнє звернення за медичною допомогою або протипокази, були вилучені і не ввійшли в спостереження в даній частині нашої роботи.

Таким чином, згідно поставленої задачі нами були проаналізовані 73 історії хвороби пацієнтів, серед яких (30 (41,1%) жінок і 43 (58,9%) чоловіків), яким була проведена тромболітична терапія в термін до 6 годин від перших симптомів захворювання. Критерії виключення детально описані в розділі 3.1.)

Для подальшого вивчення були виділені групи хворих співставних за віком, супутніми захворюваннями, даними анамнезу та призначеним лікуванням: I група (n=14 чоловіків, n= 14 жінок)- пацієнти, яким проведена тромболітична терапія до 4 годин від початку перших симптомів і II група (n= 20 чоловіків, n= 20 жінок)- пацієнти, яким проведена тромболітична терапія у термін >4 <6 годин від початку перших симптомів. Обстеження і лікування основного захворювання та ускладнень здійснювались у відповідності із рекомендаціями ЄТК р [204].

Клінічна характеристика пацієнтів наведена в табл.3.3.1.

Таблиця 3.3.1

Клініко-анамнестичні дані в групах хворих на ГКСізST, яким була виконана тромболітична терапія в різні проміжки часу

Показники	I група ТЛТ <4 годин від початку симптомів		II група <6 ТЛТ >4 годин від початку симптомів		P
	Чоловіки (n=14)	Жінки (n=14)	Чоловіки (n=20)	Жінки (n=20)	
Вік (років) (M±σ)	64±2,4	66±2,8	65±2,1	62±1,4	всі p>0,05
ІМТ (кг/м ²) (M±σ)	27,6±1,3	28,3±0,2	28,1±0,6	29,1±0,4	всі p>0,05
АГ (n, %)	9 (64,3)	11 (78,6)	14 (70,0)	13 (65,0)	всі p>0,05
Куріння (n, %)	3 (21,4)	2 (14,3)	4 (20,0)	3 (15,0)	всі p>0,05
ІМ в анамнезі (n, %)	1 (7,1)	0	1 (5,0)	0	всі p>0,05
ТІА в анамнезі (n, %)	0	0	0	0	всі p>0,05
ЦД типу 2 (n, %)	2 (14,3)	3 (21,4)	2 (10,0)	3 (15,0)	всі p>0,05
Стенокардія II- IVФК (n, %)	5 (35,7)	4 (28,6)	6 (30,0)	4 (20,0)	всі p>0,05
ПКВ в анамнезі (n, %)	1 (5,0)	0	0	0	всі p>0,05

Примітки: ІМТ-індекс маси тіла, АГ-артеріальна гіпертензія, ПКС-постінфарктний кардіосклероз, ТІА-транзиторна ішемічна атака, іАПФ-інгібітор ангіотензин перетворювального ферменту;

Пацієнти двох груп були порівнянними за віком, масою тіла та супутніми захворюваннями. Найбільш часто розвитку ГКС передували АГ в 47 (69,1%) випадках та стабільна стенокардія напруги – в 19 (27,9%) випадках.

Всім хворим виконувалась внутрішньовенна системна ТЛТ препаратом стрептокіназою в дозі 1500000 ОД внутрішньовенно крапельно впродовж 60 хвилин. Показання та протипоказання для проведення ТЛТ були традиційними. [204] В якості непрямого методу оцінки реперфузії застосовувався контроль динаміки електрокардіограми. Критерієм реперфузії коронарної артерії вважали зниження сегмента ST $\geq 50\%$ від вихідного рівня у відведенні, де його елевація була максимальною, через 90 хвилин після введення препарату. Всім хворим була призначена антикоагулянтна терапія (нефракціонованим гепарином або низькомолекулярним гепарином) з відповідним контролем (100% хворих), ацетилсаліцилова кислота - в навантажувальній дозі 150-325 мг, в подальшому в дозі 75-100 мг (100% хворих), клопідогрел в навантажувальній дозі 300 мг і в подальшому в дозі 75 мг (100% хворих), β -адреноблокатори (85,2% хворих), статини (100% хворих), нітрати (100% хворих) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (92,6% хворих).

Безпосередньо після проведення ТЛТ впродовж госпітального періоду оцінювали розвиток у пацієнтів фатальних та нефатальних серцево-судинних подій: рецидив болю, ГЛШН II-IV клас за Killip, порушення ритму та провідності, рецидиви ІМ, кровотечі, летальність. Розвиток у пацієнтів вказаних подій розцінювали як прояв несприятливого перебігу.

У таблиці 3.3.2 наведені результати вивчення частоти уражень різних стінок ЛШ внаслідок перенесеного ІМ та ефективності тромболітичної терапії.

Таблиця 3.3.2

**Локалізація ІМ та ефективність тромболітичної терапії у хворих на ГКС,
яким була виконана ПКВ в різні проміжки часу**

Показники	І група ТЛТ <4 годин від початку симптомів		ІІ група 6 год<ТЛТ <4 год від початку симптомів		Р
	Чоловіки (n=14)	Жінки (n=14)	Чоловіки (n=20)	Жінки (n=20)	
Локалізація ІМ					
Передня стінка ЛШ (n, %)	9 (64,3)	7 (50,0)	9 (45,0)	8 (40,0)	всі p>0,05
Задня стінка ЛШ (n, %)	4 (28,6)	7 (50,0)	6 (30,0)	9 (25,0)	всі p>0,05
Інша (n, %)	1 (7,1)	0	5 (25,0)	7 (35,0)	всі p>0,05
Ефективність тромболітичної терапії за ЕКГ критеріями	11 (78,6%)	14 (100,0%)	16 (80,0%)	17 (75,0%)	всі p>0,05

Примітки: ЛШ- лівий шлуночок

Представлені відомості демонструють, що ефективність тромболітичної терапії з відтермінуванням у часі знижується однаково для обох статей, проте ці зміни не мали достовірної різниці. При порівнянні результатів жінок та чоловіків в обох групах нами не було виявлено суттєвих відмінностей (p>0,05). При порівнянні локалізації ІМ суттєвих відмінностей між групами та статями не було в оцінці ефективності репер фузійної терапії.

На рисунку 3.3.1 продемонстрована частота ускладнень госпітального періоду у досліджуваних пацієнтів.

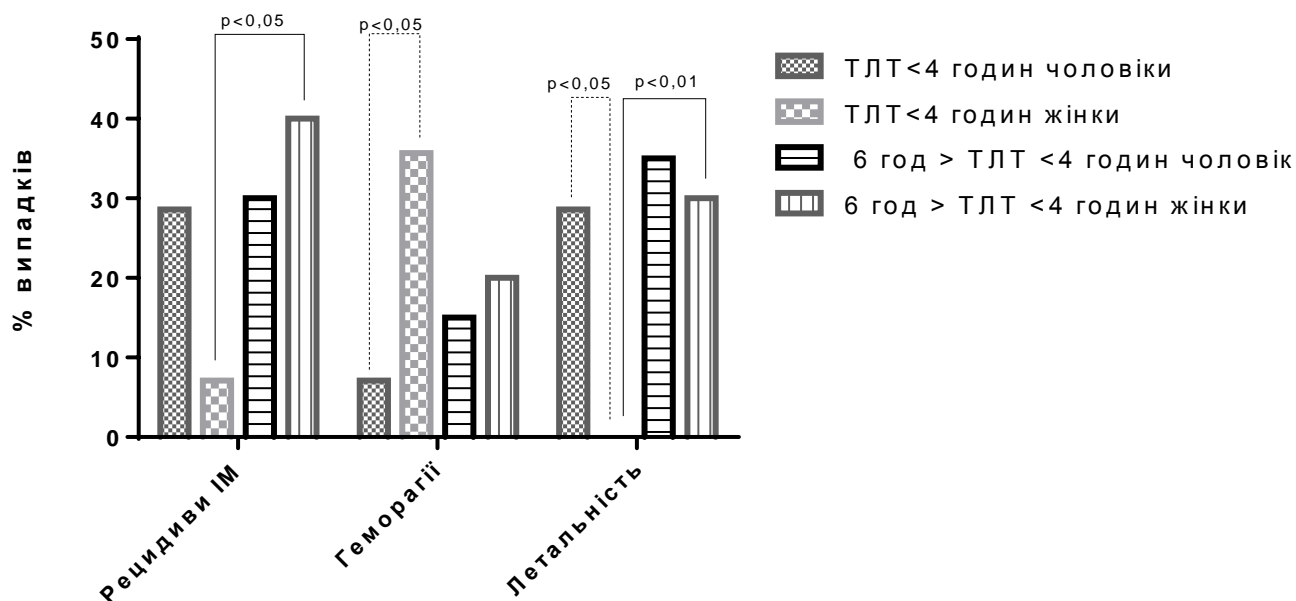


Рисунок 3.3.1 Ускладнення госпітального періоду в досліджуваних групах хворих обох статей на ГКСізST, яким була виконана тромболітична терапія в різні проміжки часу

При аналізі безпосередніх результатів з'ясувалось, що серед пацієнтів, яким виконувалась ТЛТ до 4 годин від початку симптомів (І група), геморагічні ускладнення виникали у 5 (35,7%) жінок, в той час як серед чоловіків- лише у 1 (7,1%), $p < 0,05$. В той же час, летальний наслідок розвинувся серед 4 (28,6%) чоловіків і не виникав серед жінок, $p < 0,05$. В групі пацієнтів із віддаленною ТЛТ, не було виявлено міжстатевих відмінностей. Проте, серед жінок групи ІІ в порівнянні із групою І відмічено зростання частоти рецидивів ІМ та летальності (40,0% проти 7,1% ($p < 0,05$) і 30,0% проти 0 ($p < 0,01$), відповідно. У відношенні інших ускладнень госпітального періоду різниці не виявлено.

За останнє десятиріччя, ПКВ витіснило тромболізис, як стратегію реваскуляризації для багатьох пацієнтів із ГКСізST. Однак, труднощі, які виникають із вчасною доставкою пацієнта в центр з наявною катетеризаційною

лабораторією в терміни, регламентовані доказовою медициною, сприяють продовженню застосування фібринолітичних препаратів не тільки в Україні, а і у всьому світі [223, 255]. Затримка у проведенні ТЛТ асоціюється зі збільшенням зони ІМ, виникненням ускладнень, зокрема смертності, та зменшує її ефективність [223]. Проте, чи однаковий такий вплив для чоловіків та жінок, нами було вивчено в ході даного дослідження.

Раніше були зроблені спроби порівняти ефективність механічної реперфузії у обох статей при лікуванні ІМ [126, 183, 287]. Досліджень, які би порівнювали фармакологічну реперфузію та її вплив на перебіг ІМ, практично не проводились.

Після застосування ТЛТ відновлення коронарного кровотоку в інфаркт-залежній артерії виникає не миттєво, а в середньому складає 30-45 хвилин. При цьому реканалізація досягається навіть при найбільш сприятливих обставинах від 60 до 80%, при цьому у 5-15% виникає реоклюзія. Таким чином, найбільш раннє, повне і стійке відновлення кровообігу повинно бути першочерговим при лікуванні пацієнта із ГКС. За даними окремих досліджень, відтермінування у часі проведення фармакологічної реперфузії асоціюється із збільшенням ризику летального наслідку [225]. За результатами даної роботи нам не вдалось виявити достовірний зв'язок між часом проведення тромболізису і ефективністю останнього. Проте, серед жінок групи I така тенденція мала місце ($p=0,06$). Слід зауважити, що жінки та чоловіки обох груп не мали відмінностей у локалізації ІМ, що додатково підкреслювало зв'язок статі із ризиком ускладнень госпітального періоду.

В даному дослідженні вдалось виявити, що виконання ТЛТ в проміжок до 4 годин від появи перших симптомів супроводжувався зростанням ризику кровотеч у 5 разів серед жінок в порівнянні із чоловіками. Факт більш високої летальності серед жінок порівняно із чоловіками на ГКС не знайшов свого відображення за даними нашої роботи. Серед чоловіків в групі ранньої ТЛТ, навпаки, виявилось, що летальний наслідок розвинувся у 4 (22,6 %), в той час як серед жінок взагалі

не мав місце (всі $p < 0,05$). За іншими ускладненнями в групі I достовірних відмінностей не визначалось.

Гендерної різниці не було виявлено в групі з віддаленою ТЛТ ($>4 < 6$ годин). Важливою знахідкою даного дослідження є зростання частоти рецидивів ІМ ($p < 0,05$) та летальності ($p < 0,01$) лише серед жінок групи II (ТЛТ $>4 < 6$ годин) в порівнянні із жінками групи I (ТЛТ < 4 годин). Таким чином, збільшення часу від появи перших симптомів до проведення ТЛТ асоціюється із більш несприятливим перебігом ГКС серед жінок, в той час, як для чоловіків такої закономірності виявлено не було.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження встановлено, що виконання ТЛТ в термін до 4 годин від початку симптомів ГКС із ST асоціюється із зростанням ризику кровотеч у 5 разів серед жінок порівняно із чоловіками ($p < 0,05$). Летальний наслідок серед чоловіків є достовірним вищим ніж у жінок, яким було виконана рання фармакологічна реперфузія (< 4 годин), і виникає в 28,6% ($p < 0,05$).

Ризик розвитку ускладнень у вигляді рецидиву ІМ ($p < 0,05$) та летальності ($p < 0,01$) зростає із часом від появи перших симптомів до початку виконання тромболізу в 3,9 та 11,5 разів лише серед жіночої статі.

Ефективність тромболізу серед жінок та чоловіків із ранньою (< 4 годин) та віддаленою ТЛТ ($> 4 < 6$ годин) достовірно не відрізняється.

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

1. 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. праць. – К., 2014. – Вип. 21. – С. 243–257. *(Особисто автором здійснено*

обстеження пацієнтів, статистична обробка і аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

2. 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. журнал. – 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).*
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.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК БЕЗ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ІЗ РІЗНИМИ РИЗИКАМИ РОЗИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ

4.1. Порівняльне оцінювання стану судинно-тромбоцитарного гемостазу у жінок з різним ризиком розвитку серцево-судинних подій

Пояснення гендерної різниці в розвитку та перебігу атеросклеротичного процесу намагаються знайти в соціальних, анатомічних і фізіологічних механізмах, проте й досі це явище залишається в значній мірі невивченим.

Адгезивно-агрегаційна функція тромбоцитів справляє негайний і домінуючий центральний вплив останніх на утворенні тромбу в оклюзійній атеросклеротичній коронарній артерії на етапі судинно-тромбоцитарного гемостазу і відіграє чи не найголовнішу роль в розвитку таких гострих станів, як інфаркт міокарда або інсульт [34, 53]. Тому, останнім часом в кардіології не зменшується зацікавленість вивчення механізмів формування тромбу та можливості запобігання його утворення, передусім антитромбоцитарними засобами.

Відомо, що пошкодження ендотелію судинної стінки гемодинамічним і оксидативним стресом, гіперглікемією, гіперхолестеринемією та палінням, призводить до оголення адгезивних білків ендотелію і стимуляція тромбоцитів. Ендотелій втрачає притаманну йому тромборезистентність. Активацію і наступну агрегацію тромбоцитів викликають різні за природою речовини: тромбін, колаген, аденозиндифосфат (АДФ), адреналін, арахідонова кислота (АК), тромбоксан A_2 та ін. Під впливом індукторів агрегації виникає зміна форми тромбоцитів з утворенням псевдоподій та їх склеювання-адгезія. Окрім індукованої, виділяють і, так звану, спонтанну агрегацію тромбоцитів, обумовлену змінами складу плазми (підвищення в крові ряду біологічно активних речовин) і збільшенням здатності тромбоцитів до формування агрегатів [121, 170, 191, 195, 289].

В 2011 році Британським комітетом зі стандартизації в гематології для оцінки функції тромбоцитів «золотим» стандартом для оцінки функції тромбоцитів визнано агрегометрію з світлопропусканням [164], яка дозволяє оцінювати люмінісцентність при настанні спонтанної або індукованої агоністами агрегації в багатій на тромбоцити плазмі. В якості агоністів агрегації тромбоцитів були запропоновані такі як гамма тромбін, пептидний активатор тромбінового рецептору, колаген-зв'язаний пептид, аналог ендопероксидів U46619 і кальцієвий іонофор A23187. Однак, всі ці дослідження можуть бути використані при поглибленому вивченні тромбоцитарного дефекту. Для відтворення процесу тромбоутворення *in vitro*, особливо серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця, прийнято використовувати в якості індукторів АК, АДФ, колаген та адреналін,

Відомо, що у хворих з діагностованим ураженням коронарних судин відбуваються зміни агрегаційної здатності тромбоцитів в бік їх зростання [175, 233], при цьому невідомою залишається гемостазіологічна картина у осіб, що входять до груп ризику розвитку серцево-судинних «подій» і не мають встановленої ІХС (ІХС). Зважаючи на вагому роль тромбоцитів у процесах формування тромбу при гострих форах ІХС, для ідентифікації пацієнтів високого ризику тромбоутворення важливим було б вивчення тромбоцитарного гемостазу з метою вирішення питання щодо первинної профілактики атеротромбозів.

Крім того, прямі порівнювані дослідження змін агрегації тромбоцитів із різними індукторами серед пацієнтів з ризиком серцево-судинних «подій» без ІХС та без прийому антитромбоцитарних засобів виконані не були. Такі дослідження стали би надзвичайно корисними при встановленні додаткових критеріїв ризику тромботичних ускладнень, а також показань для призначення антитромбоцитарної терапії та оцінки її ефективності.

Серед небагаточисленних досліджень, проведених з цією метою, були зареєстровані статеві відмінності в реактивності тромбоцитів, а саме гіперреактивності жіночих тромбоцитів у жінок в порівнянні із чоловіками [191].

Однак, ці дослідження були досить обмежені, виконувались серед пацієнтів із вже діагностованими серцево-судинними захворюваннями. Порівняльний аналіз результатів спонтанної та індукованої агрегації серед жінок та чоловіків з ризиками розвитку ІХС дозволив би дати часткову відповідь на питання відносно приналежності жіночої статі до додаткового ризику серцево-судинних подій та їх ускладнень.

Оцінці спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів з використанням АК, АДФ, колагену та адреналіну у пацієнтів з ризиком розвитку фатальних серцево-судинних «подій» та виявленню особливостей агрегаційної активності тромбоцитів у осіб жіночої статі присвячена дана частина нашої роботи.

Задля здійснення поставленої задачі в проспективне дослідження було включено 92 хворих, в т.ч. 38 (41,3%) чоловіків і 54 (58,7%) жінок віком від 51 до 72 років (в середньому $58,2 \pm 3,4$). За сукупністю критеріїв згідно шкали SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [143], зокрема як стать, вік, рівень систолічного тиску, паління і рівень загального холестерину, чоловіки та жінки були розподілені на 4 наступні групи ризику розвитку фатального серцево-судинного захворювання протягом наступних 10 років: група I (n=22) з низьким ризиком <1%, група II (n=20) з помірним ризиком ≥ 1 до 5%, група III (n=20) з високим ризиком >5 до <10 % і група IV (n=30) з дуже високим серцево-судинним ризиком $\geq 10\%$.

Клінічна характеристика пацієнтів 4 груп з ризиком розвитку серцево-судинного захворювання протягом наступних 10 років наведена в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

Клінічна характеристика хворих чотирьох груп з ризиком розвитку фатального серцево-судинного захворювання за шкалою SCORE впродовж наступних 10 років на момент включення у дослідження та попереднє лікування

1	Група I (n=22)		Група II (n=20)		Група III (n=20)		Група IV (n=30)	
	2	3	4	5	6	7	8	9
Показник	ч (n=10)	ж (n=12)	Ч (n=8)	Ж (n=12)	Ч (n=10)	Ж (n=10)	Ч (n=15)	Ж (n=15)
Вік	50,3±3,2	53,3±2,5	56,3±2,5#	58,2±1,3#	63,2±5,2##■	64,5±2,2##■	67,1±2,4###■■∞	68,2±2,3###■■∞
Чинники серцево-судинного ризику								
Паління	0 (0%)	1(8,3)	0 (0%)	2 (16,7%)	2 (20,0%)	3 (30,0)###■	9 (60%)###■■∞	10 (66,7%)###■■∞
ІМТ 18,5- 24,9 кг/м ² (n, %)	6 (60,0%)	9 (75,0%)	2 (25,0%)#	4 (33,3%)#	4 (40,0%)#	2 (20,0%)#	4 (26,7%)#	3 (20,0%)#
ІМТ 25-29,9 кг/м ² (n, %)	2 (20,0%)	2 (16,7%)	4 (50,5%)#	6 (50,0%)	4 (40,0%)	6 (60,0)###	9 (60,0%)	10 (66,7%)
ІМТ > 30 кг/м ² (n, %)	2 (20,0)	1 (8,3%)	2 (25,0%)	2 (16,7%)	2 (20,0)	2 (20,0%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
ІМТ (M± σ), кг/м ²	21,0±0,6	24,0±0,2	25,2±0,17	26,3±0,22	28,2±0,33	25,5±1,0	27,4±0,55	26,2±0,32

продовження табл. 4.1.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Обтяжена спадковість щодо ІХС	3(30,0%)	4 (33,3%)	4 (50,5%)#	6 (50,0%)	5 (50,0%)	4 (40,0%)	11 (73,3%)	12 (80,0%)
АГ (n, %)	0 (0%)	2(16,7%)	8 (100,0%)# ##	12 (100,0%)# ##	10 (100,0%)# ##	10 (100,0%)# ##	15 (100,0%)###	15 (100,0%)
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (M±σ), г/м ²	88±1,4	84±2,1 2	103±4,2	105±3,7	103±4,2	102±1,2	108±1,2	110±3,4
САТ (M±σ), мм рт. Ст	124±4,4	126±1,4	130±2,6	125±2,1	132±3,1	128±3,2	124±1,4	129±2,1
ДАТ (M±σ), мм рт. Ст	77±1,1	75±3,6	79±2,1	71±1,3	69±1,1	72±2,2	74±1,1	78±2,1
Гіперхолестеринемія (n, %)	0 (0%)	1(8,3)	1 (12,5)#	5 (41,7%)##	8 (80,0%)## #■	8 (80,0%)## #■	15 (100,0%)### ■■	15 (100,0%)### ■∞
Загальний холестерин (M±σ)	4,8±0,2	5,1±0,4	5,4±1,3	5,7±0,6	4,8±0,3	5,5±0,4	5,1±0,6	5,2±1,1

продовження табл. 4.1.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЦД типу 2 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Глюкоза натще (M±σ), ммоль/л	4,4±0,2	5,3±0,7	5,0±1,2	4,8±0,7	5,2±0,4	5,3±0,8	5,4±0,7	5,3±1,6
Попереднє лікування								
β-адреноблокатори	0 (0%)	0 (0%)	4 (50,0%)###	5 (41,7%)###	3(30,0%)###	3(30,0%)###	6 (40,0%)###	7(46,7%)###
іАПФ	0 (0%)	0 (0%)	6 (75,0%)###	5 (41,7%)###	6(60,0%)###	5(50,0%)###	8 (53,3%)###	9 (60,0%)###
Антагоністи кальцію	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)###	3(30,0%)###	4(40,0%)###	12(80,0%)###	10 (66,7%)###
Статини	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3(30,0%)###	2 (20,0%)	5(33,3%)###	4(26,7%)
Тіазидні діуретики	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (26,7%)###	3 (20,0%)

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, ∞ p<0,05, ∞∞ p<0,01 в порівнянні з групою III,

Пацієнти всіх груп були співставні за статтю та супутніми захворюваннями проте відрізнялись за віком, що підвищувало ризик виникнення захворювань згідно шкали SCORE. Так, середній вік пацієнтів групи I склав $52,5 \pm 2,1$, групи II - $57,1 \pm 1,1$, групи III - $62,2 \pm 3,2$, групи IV - $68,3 \pm 3,1$ років (всі $p < 0,05$). Всередині кожної групи пацієнти обох статей не відрізнялись за чинниками серцево-судинного ризику та попереднім лікуванням.

У чоловіків II групи частіше були виявлені ожиріння, обтяжена спадковість та АГ, а серед обох статей - порушення ліпідного обміну в порівнянні із групою I ($p < 0,05$). Групу високого ризику відрізняло від групи низького частота паління (30,0% проти 8,3%, $p < 0,001$) і ожиріння (60,0% проти 16,7%, $p < 0,001$) серед жінок та наявна АГ і порушення ліпідного обміну серед обох статей ($p < 0,001$). Від групи II групу III відрізняло наступне- паління у жінок і гіперхолестеринемія як у жінок, так і у чоловіків ($p < 0,05$). Загалом, групу високого ризику склали пацієнти, які достовірно частіше палили в порівнянні зі всіма групами і мали обтяжену спадковість ($p < 0,05$), АГ і порушення ліпідного обміну ($p < 0,001$) в порівнянні з пацієнтами низького ризику. Групу дуже високого ризику від пацієнтів помірною ризику, окрім віку, відрізняло паління ($p < 0,001$ у чоловіків і $p < 0,05$ у жінок, відповідно) і підвищений рівень загального холестерину ($p < 0,001$ і $p < 0,01$, відповідно).

Групу низького ризику з іншими трьома групами відрізняли суттєві розбіжності щодо попереднього постійного лікування, з щоденним прийомом препарату тривалістю не менше 6 місяців до моменту включення у дослідження з приводу основного захворювання. Зважаючи на дані табл.4.1.1, всі пацієнти помірною, високого та дуже високого ризику мали АГ, що вочевидь зумовило вживання β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та тiazидних діуретиків, та дисліпідемію, з приводу якої проводилось лікування статинами [15, 16]. Помітної різниці щодо використання вказаних засобів в групах II, III і IV виявлено не було.

При лабораторному обстеженні, пацієнти всіх груп не відрізнялись за середньою кількістю тромбоцитів у венозній крові ($289 \pm 5,2 \cdot 10^9/\text{л}$ в група I, $296 \pm 6,3 \cdot 10^9/\text{л}$ в групі II, $280 \pm 4,3 \cdot 10^9/\text{л}$ в групі III, $285 \pm 6,1 \cdot 10^9/\text{л}$ в групі IV), що відповідала такій в контрольній групі $292 \pm 3,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$).

Результати аналізу функціональної активності тромбоцитів без додавання індукторів, визначеного двома методами (ФСПм і ТДм) пацієнтів всіх груп, наведені на рис.4.1.1.

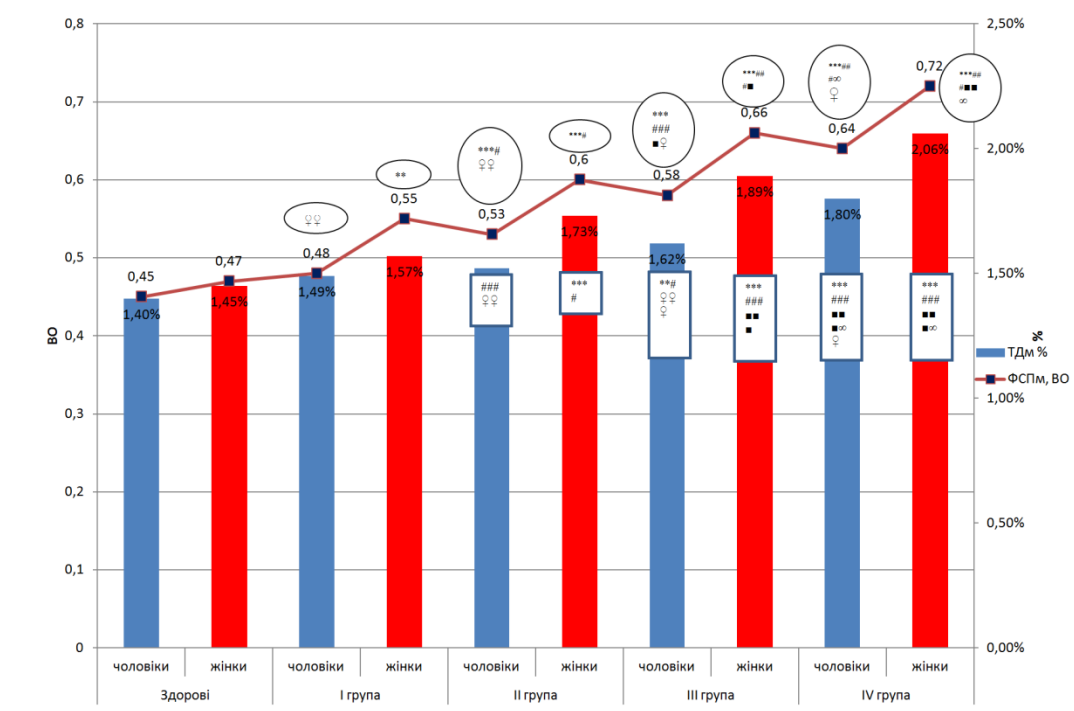


Рис.4.1.1. Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів у пацієнтів всіх груп, % і ВО

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ∞ $p < 0,05$, ∞∞ $p < 0,01$, ∞∞∞ $p < 0,001$ в порівнянні з групою III, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками ○-порівняння достовірності ТДм, □- порівняння достовірності ФСПм.

При вивченні спонтанної агрегації (рисунок 4.1.1) ТДм її ступінь у порівнянні зі здоровими особами виявився вищим у кожній наступній групі,

починаючи з жінок помірного ризику і чоловіків високого ризику, досягаючи найбільшого значення в групі дуже високого ризику як у чоловіків, так і у жінок ($p < 0,001$). При цьому результати ФСПм дозволили раніше виявити відмінності від здорових осіб вже в групі I у жінок ($p < 0,01$) і в групі II у чоловіків ($p < 0,001$). За даними ФСПм жінки мали достовірно вищий ступінь спонтанної агрегації в порівнянні з чоловіками на 14,5% в групі I ($p < 0,01$), в групі II- на 13,2% ($p < 0,01$), в групі III на 13,7% ($p < 0,001$) і в групі IV на 12,5% ($p < 0,05$). На відміну від ФСПм, ТДм виявив різницю в ступені спонтанної агрегації у жінок лише в групі II на 13,8% ($p < 0,01$), на 16,6% ($p < 0,001$) в групі III і на 14,4% ($p < 0,05$) в групі IV в порівнянні з чоловіками, при цьому в групі I таких відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$).

Результати аналізу функціональної активності тромбоцитів із додаванням АК, визначеної двома методами (ФСПм і ТДм) пацієнтів всіх груп, наведений на рис.4.1.2.

Як видно з наведених даних, ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої АК, була достовірно вищою в порівнянні зі здоровими в групі II лише у жінок, а в групах III та IV- серед обох статей ($p < 0,01$) за даними ТДм, в той час як при визначенні середнього розміру агрегатів, жінки відрізнялись від здорових осіб вже в групі I, а чоловіки лише в групі II ($p < 0,01$). Слід зазначити, що ступінь агрегації тромбоцитів пропорційно зростав в кожній наступній групі з достовірною різницею не тільки зі здоровими, але й між порівнювальними групами. За даними ФСПм, ступінь індукованої агрегації з АК був більшим у жінок I групи в 1,17 рази ($p < 0,01$), II групи-1,26 рази ($p < 0,01$), III групи –в 1,31 рази і в IV групі в 1,24 ($p < 0,01$) рази в порівнянні з чоловіками тієї ж групи. За допомогою традиційного методу визначення агрегації за Борном відмінність всередині кожної групи не була виявлена серед здорових та I групи, а у групах II, III та IV виявлене достовірне підвищення ступеню агрегації серед жінок у 1,13 рази ($p < 0,01$), 1,23 рази ($p < 0,001$) і 1,24 ($p < 0,001$), відповідно, у порівнянні з чоловіками.

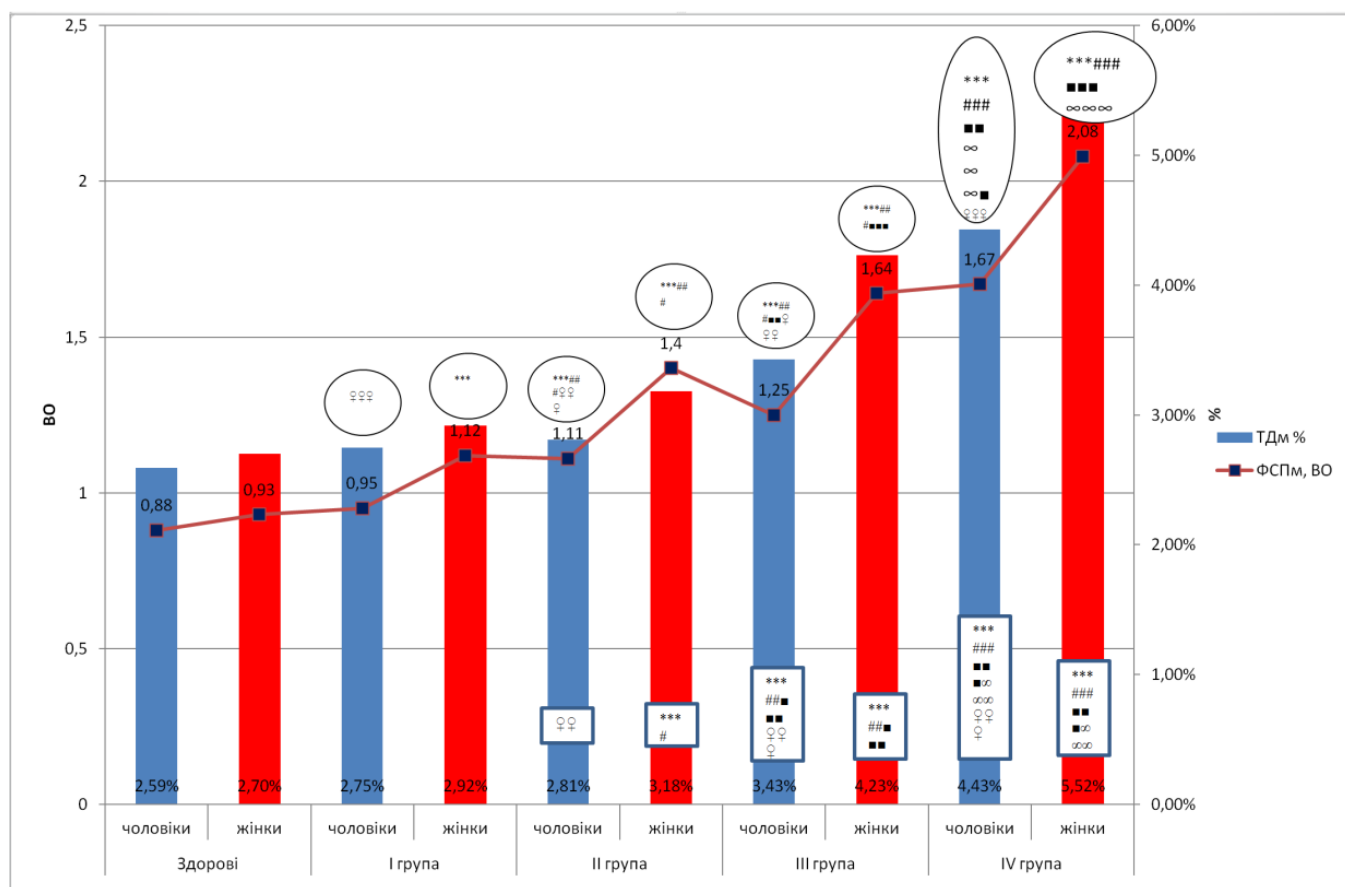


Рис.4.1.2. Ступінь агрегації тромбоцитів з арахідоною кислотою в дозі 1,0 ммоль у пацієнтів всіх груп, % і BO

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ∞ $p < 0,05$, ∞∞ $p < 0,01$, ∞∞∞ $p < 0,001$ в порівнянні з групою III, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками, жінками ○-порівняння достовірності ТДм, □-порівняння достовірності ФСПм.

Результати вивчення агрегації тромбоцитів при використанні в якості індуктору АДФ наведені на рисунку 4.1.3.

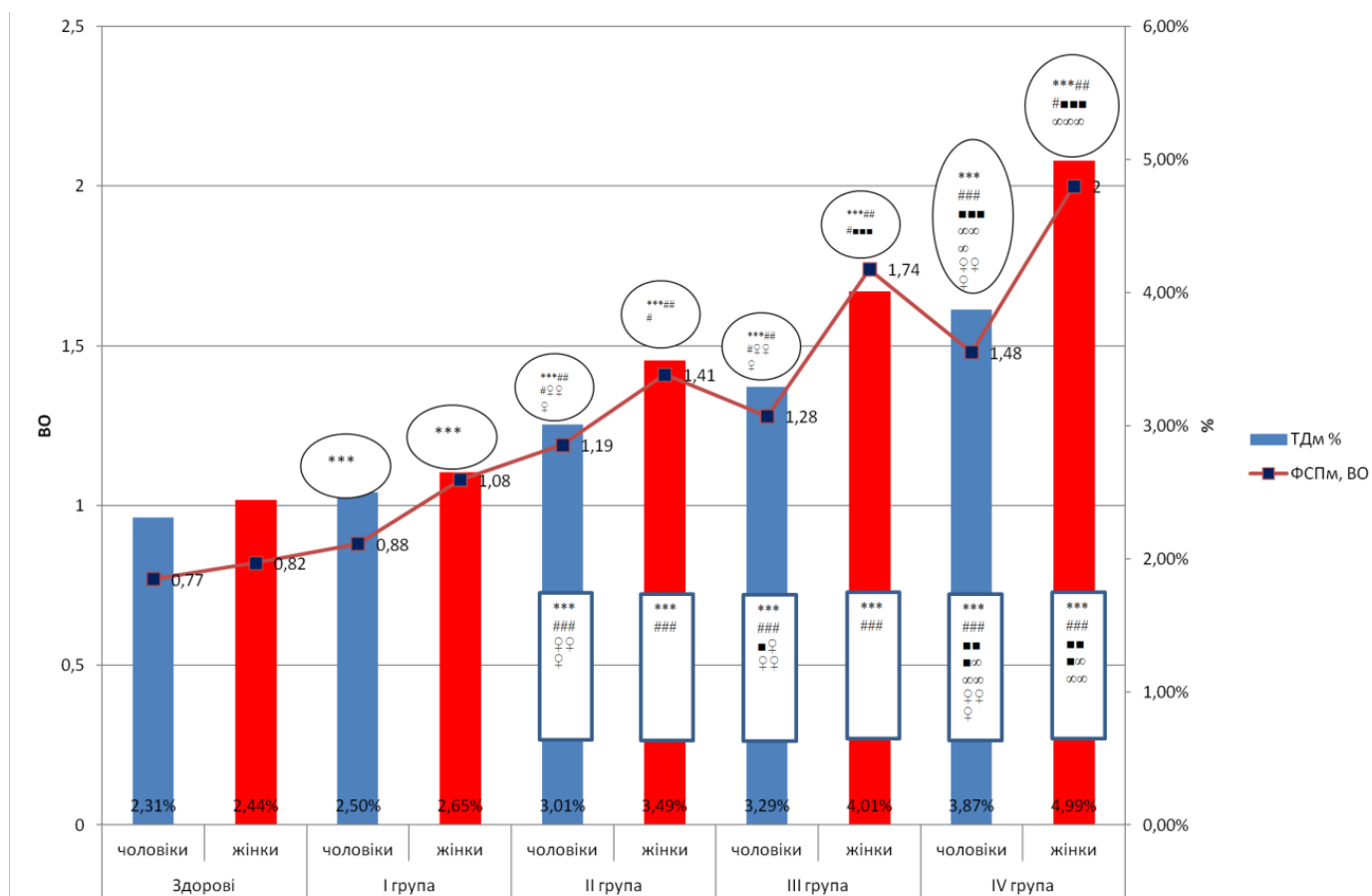


Рис. 4.1.3. Ступінь агрегації тромбоцитів з АДФ в дозі 2.5 мкмоль/л у пацієнтів всіх груп, % і BO

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ∞ $p < 0,05$, ∞∞ $p < 0,01$, ∞∞∞ $p < 0,001$ в порівнянні з групою III, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками, ○-порівняння достовірності ТДм, □- порівняння достовірності ФСПм.

При порівнянні індукованої агрегації, оціненої за допомогою ФСПм, з додаванням АДФ в дозі 2,5 мкмоль було встановлено підвищений ступінь агрегації тромбоцитів, як у чоловіків, так і у жінок групи низького, помірного, високого та дуже високого на 14,2 % і 31,7%, на 54,5% і 71,9%, на 66,2 і 112,2% і на 92,2 і 143,9 %, відповідно, в порівнянні зі здоровими (всі $p < 0,001$). Пацієнти обох статей груп II, III та IV мали достовірно більший ступінь АДФ-індукованої

агрегації в порівнянні з групою I (всі $p < 0,001$). Група високого ризику відрізнялась за показником АДФ агрегації тромбоцитів від групи помірною ризику лише серед жіночої статі - на 21,2% ($p < 0,001$). Пацієнти групи дуже високого ризику мали найвищий ступінь агрегації серед всіх порівнюваних груп ($p < 0,001$). Обидва методи виявили достовірну різницю в АДФ-індукованій агрегації між статтю в групах II, III і IV.

На рисунку 4.1.4 наведені результати колаген-індукованої агрегації у здорових осіб та пацієнтів всіх 4 груп. За результатами ФСПм, пацієнти всіх груп ризику мали підвищений ступінь агрегації в порівнянні зі здоровими. Агрегація тромбоцитів достовірно зростала в кожній групі як серед чоловіків, так і жінок. ТДм виявив збільшення ступеню агрегації тромбоцитів лише в трьох групах - помірною, високою та дуже високою ризику в порівнянні з групою здорових. Найбільший ступінь агрегації тромбоцитів за даними обох методів був виявлений в групі IV, як в порівнянні з іншими групами пацієнтів, так і зі здоровими особами (всі $p < 0,001$). Отримані результати ФСПм продемонстрували перевагу жіночої статі у збільшеній індукованій агрегаційній здатності тромбоцитів при використанні колагену в кожній із порівнюваних груп, а дані ТДм – в групах II, III та IV (всі $p < 0,001$).

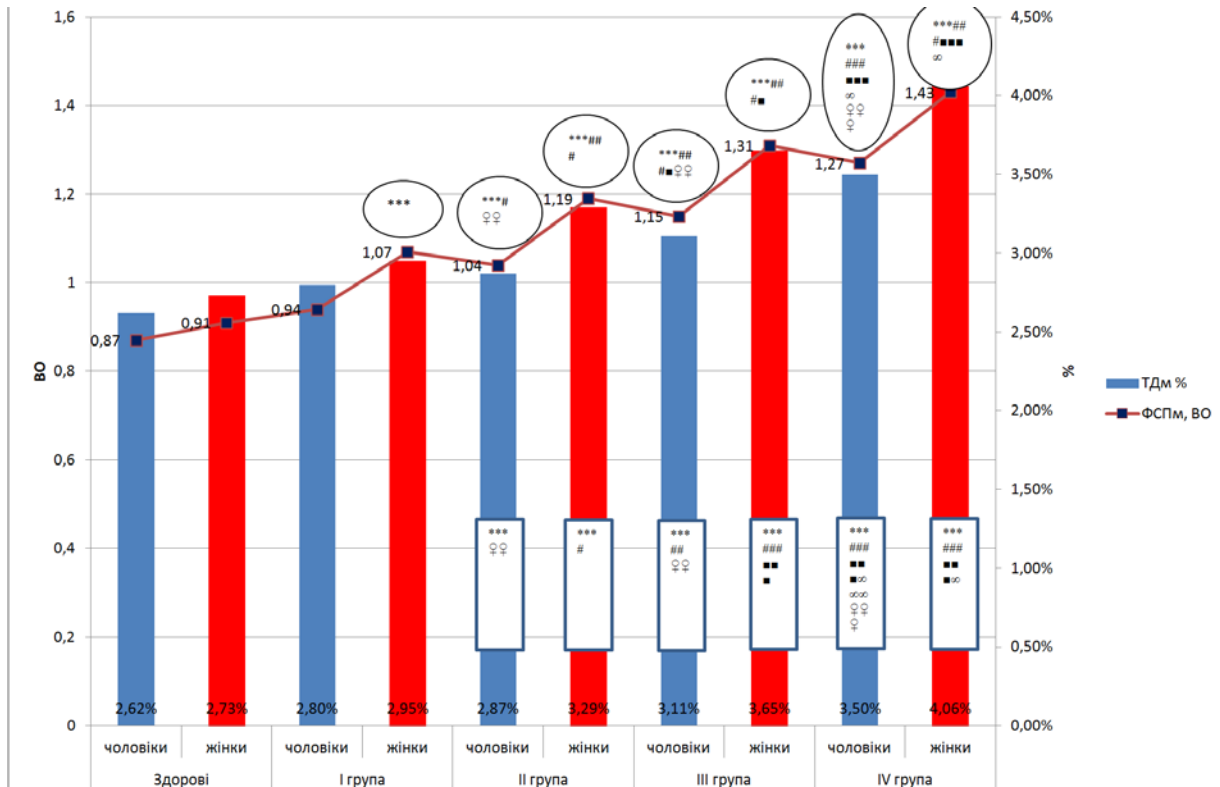


Рис.4.1.4. Ступінь агрегації тромбоцитів з колагеном в дозі 1,25 мг/мл у пацієнтів всіх груп, % і ВО

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ∞ $p < 0,05$, ∞∞ $p < 0,01$, ∞∞∞ $p < 0,001$ в порівнянні з групою III, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками, ○-порівняння достовірності ТДм, □- порівняння достовірності ФСПм.

Результати вивчення агрегації тромбоцитів при використанні в якості індуктору адреналіну наведені на рисунку 4.1.5.

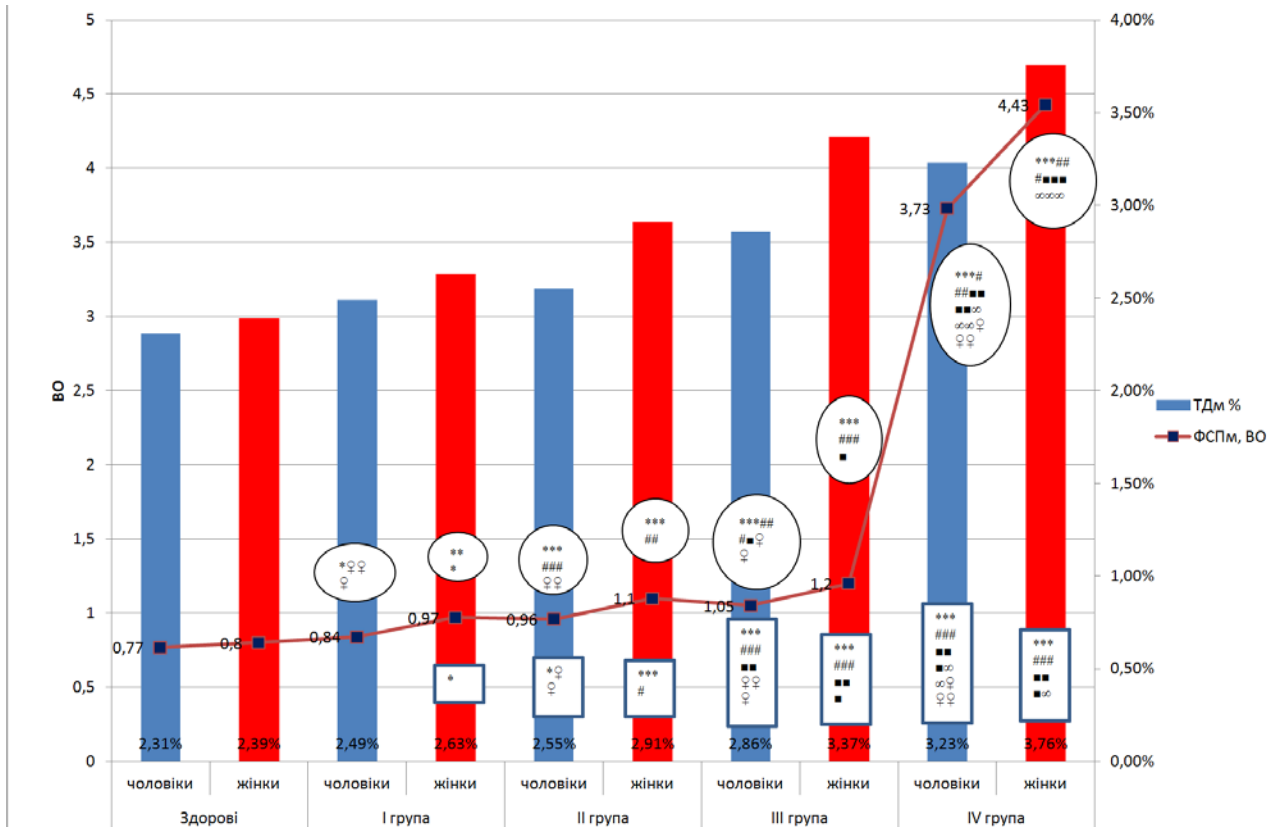


Рис.4.1.5. Ступінь агрегації тромбоцитів з адреналіном в дозі 5мкмоль у пацієнтів всіх груп, % і ВО

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ∞ $p < 0,05$, ∞∞ $p < 0,01$, ∞∞∞ $p < 0,001$ в порівнянні з групою III, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками, ○-порівняння достовірності ТДм, □- порівняння достовірності ФСПм.

Вивчення за допомогою обох методів індукованої адреналіном агрегації дозволило виявити, підвищений ступінь агрегації в групах помірного, високого та дуже високого ризику обох статей, причому за допомогою ФСПм була виявлена достовірна різниця лише серед жіночої статі низького ризику в порівнянні зі здоровими (всі $p < 0,001$). Достовірно зростаючий в кожній групі ступінь агрегації в порівнянні з попередньою групою досяг максимального значення серед пацієнтів обох статей дуже високого ризику. Жінки мали вищий ступінь

адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, виявлений при застосуванні ФСПм і ТДм, в групі помірного, високого ($p < 0,01$) та дуже високого ризику ($p < 0,05$) в порівнянні з чоловіками відповідної групи.

Важливо також відмитити, що відсоток приросту ступеню агрегації від спонтанної до індукованої для всіх індукторів, за даними різних літературних джерел [208, 236], в середньому коливається в межах від 60 до 100%,. В нашому дослідженні додавання АК призвело до підвищення ступеню агрегації в групі високого ризику на 112% у жінок і 124 % у чоловіків, а в групі дуже високого ризику на 146% і 168%, відповідно. Використання АДФ зумовило збільшення агрегаційної здатності на 102% у жінок групи помірного ризику з поступовим збільшенням до 142 % в групі дуже високого ризику в порівнянні із спонтанною агрегацією тромбоцитів.

Нами підраховані кореляційні коефіцієнти задля порівняння ступенів агрегації з використанням різних індукторів. Отримані результати засвідчили наявність вірогідної кореляції між ступенями агрегації з усіма використаними індукторами в групі жінок помірного, високого та дуже високого ризику і в групі чоловіків дуже високого ризику. Між ступенями агрегації у пацієнтів жіночої статі вищевказаних груп були виявлені тісні, а у чоловічої- помірні кореляції. Так, наприклад, у жінок пряма тісна кореляція була виявлена 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 ($r=0,31$).

Минуло більше 30 років з часу першої доповіді щодо гендерної відмінності у формуванні тромбоцитарного тромбу, проте ця тема залишається маловивченою [191]. Статеву приналежність, як правило ігнорують під час оцінювання тромбоцитарної активності, хоча відомо, що реактивність

тромбоцитів глибоко залучається у процес формування тромбу, запалення і прогресування атеросклерозу і може мати суттєві відмінності переважно у жінок [30]. Основним висновком нашого дослідження стало те, що тромбоцити жінок мають більшу реактивність як при спонтанній, так і при індукованій всіма агоністами агрегації в порівнянні з тромбоцитами чоловіків. Слід зазначити, що наші пацієнти не мали документованої ІХС на момент включення у дослідження, а лише додаткові чинники ризику фатальних серцево-судинних подій.

Використання різних методів дослідження тромбоцитарного гемостазу розширило можливості оцінки тромбоцитарної агрегації і дозволило уникати хибнонегативного результату при зміні форми тромбоциту і маскуванні початкового етапу агрегації з утворенням малих агрегатів (менше 100 тромбоцитів), яке могло не позначатися на світлопропусканні суспензії (ТДм). Метод заснований на аналізі флуктуацій світлопропускання (ФСПм), відрізняється високою чутливістю, що робить його придатним для дослідження спонтанної агрегації, агрегації під дією низьких концентрацій індукторів, а також агрегації субклітинних частинок і макромолекул [99, 164, 195].

Визначення активності тромбоцитів за допомогою двох методів, при спонтанній агрегації виявило пряму залежність між зростанням ступеню агрегації і групою ризику. Так, чим більшою була ймовірність виникнення серцево-судинних «подій» в групі, тим вища реактивність тромбоцитів реєструвалась, 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 оцінки неіндукованої активності тромбоцитів.

Підвищення спонтанної агрегації спостерігається в ряді різних патологічних станів, в тому числі при АГ. Пацієнти всіх груп, окрім І, мали в 100% випадків підвищення систолічного артеріального тиску (АТ), в той же час

тенденція до зростання ступеню агрегації була прямо пропорційною групі ризику, що свідчило про наявність додаткових, окрім АГ, причин, підвищення реактивності тромбоцитів. В ряді робіт виявлено зростання частоти та вираженості спонтанної агрегації з віком [191], що знайшло відображення і в нашому дослідженні. За даними проспективного багатоцентрового дослідження НАPARG спонтанна агрегація тромбоцитів, поряд із загальноприйнятими чинниками атеротромбозу (паління, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, підвищення діастолічного АТ, гіперглікемії), виділяється як незалежний чинник ризику подій. Підвищена спонтанна агрегація тромбоцитів, за цими ж даними, мала високу кореляцію із ризиком тромботичних ускладень у хворих на ЦД, захворювання периферійних та коронарних судин [34].

При додаванні агоністів агрегації у жінок встановлено більш низький поріг реактивності, в порівнянні з чоловіками цієї групи. Нами, згідно настанов [225], були використані низькі дози індукторів для більш точної оцінки порушень тромбоцитарної відповіді, які викликали підвищення ступеню агрегації серед жіночої статі в групах II, III та IV при додаванні АДФ та адреналіну, а також і у всіх чотирьох групах з використанням АК і колагену, в порівнянні з чоловіками цих же груп. При цьому такі результати не були викликані відсутністю реактивної здатності тромбоцитів чоловіків, перевіреною в подальшому відповіддю на агоністи.

Результати окремих досліджень та настанов щодо профілактики ІХС вважають недоцільним призначення антитромбоцитарних препаратів, в тому числі аспірину та клопідогрелю, пацієнтам з метою первинної профілактики. Результати нашого дослідження, а саме висока тромбоцитарна активність обох статей, особливо жіночої, в групах низького, помірного, високого та дуже високого ризику при використанні всіх чотирьох індукторів агрегації в порівнянні зі здоровими, спрямовує проведення подальших досліджень на вивчення ефективності антитромбоцитарної і, можливо, подвійної терапії щонайменше серед жінок в останніх двох групах, зважаючи на результати зростання у них

ступеню агрегації в порівнянні зі спонтанною. Обмеження інгібуючого впливу аспірину лише на окремі функції тромбоцитів і його неспроможність пригнічувати адгезію цих клітин до субендотелію (колагену) і адреналін-агрегацію розширюють пошук антитромбоцитарного засобу, якій би пригнічував не лише АДФ-, а і адреналін-, і колаген- агрегацію тромбоцитів [102]

Закономірність і взаємозв'язок виявленого нами підвищення ступеню агрегації в групах ризику підтверджує наявність щільних кореляційних зв'язків між усіма індукторами в групах II, III та IV серед жіночої статі та помірних в групі IV серед чоловіків. 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 $\geq 10\%$ певною мірою порушена тромбоцитарна агрегація, а саме її індукована гіперреактивність.

У дослідженні було виявлено зростання ризику серцево-судинних подій, яке супроводжується прогресивним посиленням тромбоцитарної відповіді на стимуляцію біологічно активними речовинами і спостерігається в 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 флуктуацій світопропускання, дозволяє адекватніше оцінювати функцію тромбоцитів вже при наявності низького ризику, що розширює можливості своєчасного початку тромбопрофілактики та контролю за антитромбоцитарним лікуванням.

За результатами спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із АК, АДФ, колагеном та адреналіном встановлений високий ступінь агрегації серед жінок в групах помірного, високого та дуже високого ризику в порівнянні із чоловіками та контрольною групою, що зумовлює віднесення жіночої статі до додаткового ризику фатальних серцево-судинних подій впродовж 10 років за шкалою SCORE.

Між ступенем агрегації тромбоцитів із різними індукторами серед жінок помірного, високого та дуже високого ризику, існує в основному тісна кореляція, при цьому найбільш тісні кореляційні зв'язки виявлено між АК і АДФ. Наявність кореляційних зв'язків ступеня агрегації з усіма індукторами серед жінок свідчить про закономірність і взаємозв'язок виявленої нами гендерної різниці гіперреактивності тромбоцитів в групах помірного, високого та дуже високого ризику.

4.2. Зміни активності згортуючої та протизгортуючої систем крові у жінок із різними ризиками серцево-судинних подій

Тісний зв'язок атеросклерозу із процесами підвищеного тромбоутворення, які зазвичай обумовлені активацією плазмово-тромбоцитарного гемостазу на сьогодні не викликають жодних сумнівів. Це знайшло відображення в дослідженнях останніх десятиріч [63, 296].

Так, дестабілізація ІХС внаслідок ерозій, розриву атеросклеротичної бляшки поглиблюють процеси коронаротромбозу, клінічним проявом яких є гострий коронарний синдром (ГКС). Лавиноподібність тромбоутворення зазвичай ініціюють етапи коагуляції на тлі виснаженого фібринолізу. Епідеміологічні дослідження, які вивчали ризик розвитку раннього та прогресуючого атеросклерозу, найбільш вагомими предикторами серед чинників гемостазу визначили наступні: підвищення фібриногену та ліпопротеїдів, а також низький рівень антитромбіну, мутація гену V фактору та тромбоцитоз [89, 277]. Такі дослідження переважно виконувались серед здорових чоловіків, пацієнтів зі стабільною стенокардією та серед тих, які мали в анамнезі гострий інфаркт міокарда.

Останнім часом в літературі все більше уваги приділяється поширеності серцево-судинних захворювань та пов'язаних з ними більшої летальності серед жінок [20, 250]. Несприятливий перебіг атеросклеротичного ураження судин частково може бути обумовлений особливостями змін коагуляційного гомеостазу

у жінок внаслідок вікових змін, а саме – впливом значно зменшеної секреції естрогенів. Так, за даними окремих авторів, у фізіологічному клімактеричному періоді відбувається вікова перебудова системи гемостазу, яка характеризується підвищенням згортання крові та зміною функціональної активності тромбоцитів. У той же час, порівняльна оцінка показників гемокоагуляції факторів коагуляційного гемостазу з оцінкою основних ланок системи гемостазу, -зокрема активності прокоагулянтів, ланки фібринолізу та інгібіторів згортання крові, серед пацієнтів обох статей практично не виконувалась або носила досить обмежений характер, отже, вивчення плазмового гемостазу у хворих жіночої статі без ІХС з ризиком розвитку фатальних серцево-судинних подій дозволило б оцінити їх тромбогенний стан та визначити пацієнтів з підвищеним ризиком атеротромботичних ускладнень.

Оцінці показників системи коагуляційного гомеостазу у пацієнтів, які входять до груп ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій впродовж 10 років та виявленню їх особливостей серед жіночої статі присвячена дана частина нашої роботи.

Задля здійснення поставленої задачі в проспективне дослідження увійшли 92 хворих, серед яких 38 (41,3%) чоловіків і 54 (58,7%) жінки у середньому віці від $58,2 \pm 3,4$ років. За шкалою SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [143] пацієнти були розподілені на 4 групи ризику розвитку фатального серцево-судинного захворювання протягом наступних 10 років. Детальна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів описана в таблиці 4.1.1, критерії включення та виключення- в розділі 4.1. Відповідно до мети дослідження, у всіх пацієнтів оцінювали 7 показників системи гемостазу, які дозволяли вивчити та оцінити всі ланки плазмового гемостазу: прокоагулянтну (АЧТЧ, ТЧ, концентрація фібриногену за методом Клауса, РФМК), фібринолітичну (ХІІ-А ЗФ) та антикоагулянтну (активність АТІІІ та протеїну С).

Значення показників плазмового гемостазу серед досліджуваних груп пацієнтів наведені в табл.4.2.1.

При оцінці коагуляційною ланки гемостазу було визначено вкорочення АЧТЧ серед жінок в групі помірного ризику майже на 9% ($p<0,05$) в порівнянні зі здоровими, в той час як чоловіки мали достовірну різницю лише в групі високого та дуже високого ризику. Жінки ж вказаних груп ризику відрізнялись не лише від здорових на 17,8% та на 24,9%, відповідно, а і від попередніх груп ($p<0,01$ та $p<0,001$). За даними результатів дослідження показник АЧТЧ був достовірно прискореним у порівнянні із чоловіками серед жінок групи III та IV, при цьому в групі IV виходив за нижню межу референтних значень. У 35,0% пацієнтів жіночої статі групи дуже високого ризику спостерігалось вкорочення АЧТЧ менше 28 сек.

Оцінка тромбінового часу виявила суттєві відмінності у результатах в групі високого та дуже високого ризику. Так, серед пацієнтів жіночої статі на 8,0% та 11,2% швидше утворювався згусток в порівнянні з чоловіками цієї ж групи ($p<0,05$ та $p<0,01$). У жінок групи III та IV достовірно вкоротився тромбіновий час як у порівнянні із контрольною групою, так і з попередніми групами. При цьому серед чоловіків достовірних зрушень у результатах в жодній групі виявлено не було.

Вміст фібриногену був більшим у жінок груп високого та дуже високого ризику (на 9,1% та 10,8%) у порівнянні із чоловіками цих же груп ($p<0,05$), при цьому від контрольної групи відрізнявся лише ТЧ у чоловіків в групі дуже високого ризику.

Таблиця 4.2.1

Значення показників плазмового гемостазу у пацієнтів чотирьох груп з ризиком розвитку фатального серцево-судинного захворювання впродовж наступних 10 років за шкалою SCORE

Групи Показник	Контрольна група (n=20)		Група I (n=22)		Група II (n=20)		Група III (n=20)		Група IV (n=30)	
	ч (n=10)	Ж (n=10)	ч (n=10)	Ж (n=12)	ч (n=8)	ж (n=12)	Ч (n=10)	Ж (n=10)	ч (n=10)	Ж (n=20)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
АЧТЧ, с (35-45)	35,3±0,4	35,4±0,6	34,4±0,4	33,1±0,3	33,2±0,1	32,4±0,7 *	31,9±0,8* ♀	29,1±0,6 ***##■	30,0±0,7 ***##■♀ ♀	26,6±0,3 ***##■ ■
Тромбіновий час, с 10-13	12,0±0,2	11,4±0,4	33,1±0,3	32,4±0,5	32,2±0,4	30,2±0,7 *	31,5±0,4♀	28,9±0,7 ***## ♀♀	31,1±0,8 ♀♀	27,6±0,4 ***###■
Фібриноген, г/л (2-4)	2,32±0,0 5	2,33±0,0 5	2,40±0,0 2	2,44±0,0 1	2,49±0,0 3	2,51±0,0 4	2,51±0,08 ♀	2,74±0,0 7 ***##■	2,58±0,05* ♀	2,86±0,0 3 ***###■

Продовження таблиці 4.2.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
АТ Ш, % (80- 120)	104±1, 6	105±1, 4	103,1±1, 1	95,2±1,5 *	101±1,2	92,1±1,9* *	95,1±2,4♀	87,1±1,1 ***#	94,3±2,0 *♀	85,2±1,3 ***#
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	1,2±0,1	1,2±0,6	1,18±0,4	1,17±0,3	1,14±0, 5	1,1±0,3*	1,12±0,4♀	1,02±0,5 ***###	1,1±0,4*♀	1,0±0,7 ***###∞∞∞
РФМК, x10 ⁻² , г/л (3-4)	3,3±0,3	3,4±0,5	3,41±0,2	3,55±0,1	3,51±0, 3	3,71±0,8*	3,6±0,7*♀	3,95±0,8 ***###	3,95±0,3 ***###■■■ ♀	4,3±0,8 ***###■■■ ∞
ХПа ЗФ, хв (4-12)	8,2±1,2	8,4±1,3	8,7±1,1	9,2±1,6*	8,9±1,6	9,5±1,2**	9,1±1,8*♀ ♀	11,1±1,4 ***###■■ ■	9,9±1,2 ***##■∞♀	12,2±1,8 ***###■■■ ∞

Примітки: різниця статистично значуща * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 в порівнянні з групою здорових, # 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, ∞ p<0,05, ∞∞ p<0,01, ∞∞∞ p<0,001 в порівнянні з групою III, ♀ p<0,05, ♀♀ p<0,01, ♀♀♀ p<0,001 в порівнянні з жінками

В якості показників активності протизгортуючої системи крові визначались активність антитромбіну III та антикоагулянтна система протеїну C. Активність антитромбіну III хоча і знаходилась у всіх хворих в межах референтних значень, була достовірно нижчою від контролю вже в групі I на 8,5% ($p < 0,05$) у жінок із поступовим прогресуючим зменшенням в кожній наступній групі на 11,4% ($p < 0,01$), 16,3% і 18,1% ($p < 0,001$) в порівнянні із контрольною групою та виявилась на 8,4% та 10,7% меншою в групі жінок високого та дуже високого ризику в порівнянні із чоловіками ($p < 0,05$).

Достовірне зниження активності антикоагулянтної системи протеїну C було виявлено в групах серед жінок від помірного до високого ризику та лише в групі високого ризику серед чоловіків. Протромбогенні зсуви системи гемостазу мали достовірну вираженість серед жінок III та IV груп в порівнянні із чоловіками, що проявлялось зниженням активності протеїну C на 9% в обох випадках.

Концентрація РФМК в групі помірного ризику була достовірно вищою лише серед жінок, і зростала з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних подій серед обох статей. В той же час, вище вказаний показник виходив за межі референтних значень у жінок групи дуже високого ризику. Гендерні відмінності, як і в попередніх випадках, були виявлені в групах високого та дуже високого ризику з достовірним збільшенням концентрації РФМК серед жінок на 9,2% та 8,8%.

Характер змін фібринолітичної системи, оцінений часом XIIa- залежного лізису, був подібним до попередніх показників, а саме- достовірне пригнічення активності Хагеман-залежного фібринолізу було виявлене серед жінок по відношенню до чоловіків у групах високого та дуже високого ризику. У жінок групи IV цей показник виходив за межі референтних значень.

На рис. 4.2.2 представлені результати проведеного кореляційного аналізу аналізу між параметрами гемостазу віком, артеріальною гіпертензією та рівнем холестерину у жінок чотирьох груп з ризиком розвитку фатального серцево-судинного захворювання за шкалою SCORE впродовж наступних 10 років.

Таблиця 4.2.2

Результати кореляційного аналізу між ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, параметрами коагуляційно-плазмового гемостазу та віком, артеріальною гіпертензією та рівнем холестерину у жінок чотирьох груп з ризиком розвитку фатального серцево-судинного захворювання за шкалою SCORE впродовж наступних 10 років

Показник	Група I			Група II			Група III			Група IV		
	Вік, роки	АТ, мм рт.ст	Холестерин, ммоль/л	Вік, роки	АТ, мм рт.ст	Холестерин, ммоль/л	Вік, роки	АТ, мм рт.ст	Холестерин, ммоль/л	Вік, роки	АТ, мм рт.ст	Холестерин, ммоль/л
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
СтСА	0,14	0,27	0,28	0,22	0,31	0,41	0,74	0,37	0,65	0,21	0,66*	0,81
<i>Індукована агрегація тромбоцитів :</i>												
СтІАз	0,72	0,56	0,31	0,44	0,26	0,51	0,31	0,44*	0,29	0,34	0,42	0,61*
АДФ, %	39	35	34	51	47	44	25	21	58	37	36	71
<i>Показники плазмового гемостазу:</i>												
АЧГЧ, с (35-45)	-0,36	-0,47	-0,51	-0,34	-0,57	-0,41	-0,42	-0,67	-0,30	-0,24	-0,55	-0,91

продовження таблиці 4.2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ТЧ, с (10-13)	- 0,4 8	- 0,4 2	- 0,1 9	- 0,5 1	- 0,4 9	- 0,3 3	- 0,6 6	- 0,6 7	-0,51	-0,88	-0,76	-0,44
АТ ІІІ, % (80- 120)	- 0,2 1	- 0,3 9	- 0,6 1	- 0,6 5	- 0,3 2	- 0,2 5	- 0,8 8	- 0,3 9	0,33 *	-0,74*	-0,59	0,46 *
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	- 0,1 8	- 0,4 6	- 0,5 4	- 0,2 6	- 0,3 1	- 0,5 1	- 0,4 7	- 0,5 1	0,45	-0,37*	- 0,21 *	0,39 *
ХІІа ЗФ, хв (4-12)	0,2 2	0,3 7	0,2 8	0,76	0,4 3	0,5 8	0,7 1	0,7 6	0,52	0,62* *	0,34 *	0,91

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

При аналізі взаємозв'язку між досліджуваними показниками гемостазу була виявлена значима негативна кореляція РФМК з АЧТЧ у жінок в групах високого ($r = -0,31$, $p = 0,01$) та дуже високого ($r = -0,71$, $p = 0,03$) ризиків. Крім того, в групі високого ризику серед жінок визначався тісний кореляційний зв'язок між АТ ІІІ та протеїном С з АЧТЧ ($r = 0,74$, $p = 0,05$ та $r = 0,82$, $p = 0,02$, відповідно). Позитивна асоціація рівнів фібриногену та АЧТЧ була визначена в групах жінок високого ($r = 0,83$, $p = 0,02$) та дуже високого ризику ($r = 0,91$, $p = 0,04$). Взаємозв'язку параметрів гемостазу з віком виявлено не було.

У сучасній медицині особливо актуальною проблемою є зростання серцево-судинної патології серед жінок, особливо в постменопаузальному періоді. [158].

Причиною таких зрушень, за думкою окремих авторів, є різке зниження рівнів естрогенів в організмі жінки, що призводить до таких негативних змін, як проатерогенні зміни ліпідного профілю, прогресування АГ та порушення коагуляційного гомеостазу. Згідно останніх даних, атеросклеротичне ураження судин супроводжується змінами гемостазу та фібринолізу ще до появи клінічних проявів серцево-судинних захворювань [174]. У цих випадках, особливу увагу слід приділяти лабораторним методам виявлення гіперкоагуляції, яка є предиктором тромбоутворення.

При порівнянні показників системи гемостазу хворих із різним ризиком серцево-судинних «подій» і контрольною групою серед пацієнтів високого та дуже високого ризику, зокрема у жінок, нами були виявлені наступні протромбогенні порушення: вкорочення АЧТЧ та тромбінового часу, збільшення рівня фібриногену, зниження антикоагулянтної активності протеїну С та антитромбіну III, збільшення РФМК та подовження XIIa залежного фібринолізу.

Визначення АЧТЧ використовується в якості скринінгового тесту для оцінки внутрішнього каскаду згортання крові і відображає активність високомолекулярного кініногену, прекалікреїну, факторів коагуляції XII, XI, IX, VIII, X і V, протромбіну та, в деякій мірі, вміст фібриногену [187]. Виявлене нами вкорочення АЧТЧ у жінок високого та помірного ризику найбільш ймовірно свідчить про активацію зовнішнього механізму згортання крові і відображає наявність у них тромбофілії, яка найчастіше пов'язана із резистентністю фактора V до активованого протеїну С, підвищеним рівнем фактору V або активований коагулологічний фактор, як маркер артеріального тромбозу [87].

Відомо, що фібриноген, хоча і бере активну участь у коагуляційному каскаді, відображає не стільки прокоагулянтний стан, в більшості випадків він є маркером запалення [184]. Незважаючи на відсутність у нашому дослідженні гіперфібриногенемії серед пацієнтів всіх груп, жінки високого та дуже високого ризику мали достовірно вищий рівень фібриногену, ніж пацієнти контрольної

групи та хворі із низьким ризиком серцево-судинних подій. Крім того, тісний кореляційний зв'язок жінок серед груп високого та дуже високого ризиків між фібриногеном та АЧТЧ свідчить про потенційну небезпеку тромбоутворення, яка при наявних інших чинниках ризику може спровокувати виникнення тромбів. Важливо також пам'ятати, що фібриноген є незалежним чинником ризику розвитку інфаркта міокарда та ішемічного інсульту [168, 174].

Примітно, що серед жінок нашого дослідження були виявлені не тільки протромбогенні зміни показників плазмового гемостазу, але й зміни в потенціалі протизгортуючої системи крові, а саме - зниження активності антикоагулянтної системи протеїну С серед жінок групи помірного, високого та дуже високого ризику та антитромбіну III, вже починаючи з групі низького ризику. Вказані показники відрізнялись не лише від попередніх за ризиком груп, а мали і достовірні гендерні відмінності, при тому, що у всіх випадках не виходили за межі референтних значень. Зауважимо, що у вказаних досліджуваних групах всі жінки знаходились у тривалому постменопаузальному періоді, а отримані нами результати співпадають із даними літератури [74, 75, 130, 156] та підтверджують, що постменопаузальний період асоціюється із зниженням антикоагулянтної активності протеїну С, що може бути обумовлено збільшенням резистентності до активованого протеїну С (не пов'язаного із мутацією Лейдена фактора коагуляції V) і/або зниженням активності його ко-фактора протеїну S.

Достовірний тісний кореляційний зв'язок між антитромбіном III і протеїном С з АЧТЧ в групі лише високого ризику серед жінок вказує на наявність в їх крові великої кількості активованих чинників згортання, що можуть бути причиною зниження активності системи протеїну С.

На переважання активації згортання крові серед жінок, у порівнянні із чоловіками, вказують збільшена кількість РФМК та зростання тривалості XIIa залежного фібринолізу в групах високого та дуже високого ризику. Достовірно вищий рівень РФМК, хоча і в межах референтних значень, свідчить про

активацію процесів тромбоутворення, наявність великої кількості тромбіну та інших неспецифічних протеолітичних ферментів в плазмі крові і потенційну небезпеку розвитку тромбозів. Важливо, що РФМК є маркерами тромбінемії і внутрішньосудинного згортання крові, на що непрямо вказує їх негативна кореляція з АЧТЧ.

Таким чином, постменопаузальний період у жінок, незалежно від віку, супроводжується зростанням тромбогенного потенціалу, що проявляється підвищенням активності коагуляційної ланки гемостазу на тлі виснаження природних антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, вираженість яких знаходиться у безпосередньому зв'язку із ступенем серцево-судинного ризику.

Отримані результати порушень в системі згортання крові у жінок із високим серцево-судинним ризиком свідчать про наявність у них тромбофілічних змін, що створює додаткову небезпеку тромботичних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

Збільшення серцево-судинного ризику за шкалою SCORE асоціюється із поглибленням гендерних відмінностей показників гемостазу, які найяскравіше проявляються в групах високого та дуже високого ризику і свідчить про більшу вразливість жінок щодо виникнення тромбофілії, що підтверджується наявністю тісних кореляційних зв'язків між показниками АЧТЧ та компонентами антикоагулянтної системи і маркерами активації тромбоутворення саме в цих досліджуваних групах.

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

1. 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. журнал. – 2015. – № 3. – С. 48–54. *(Дисертант приймав участь в обстеженні пацієнтів, написанні та підготовці статті до друку)*

2. 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).*

РОЗДІЛ 5

СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО І ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ФОРМОЮ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ІЗ РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

Зважаючи на тенденцію росту тривалості життя, за попередніми прогнозами особливо небезпечними будуть захворювання серцево-судинної системи, поширеність яких зростає пропорційно віку, зокрема для жіночої статі [172]. Ефективні профілактичні та лікувальні заходи дозволили скоротити рівень смертності порівняно із 1980 роками лише для чоловічої статі, при цьому для жінок цей показник не тільки не зупинився, а продовжує неухильно зростати [250]. Причини такого «феномену» продовжують бути нез'ясованими та маловивченими. В той час, як ССЗ залишаються вбивцями номер один у жінок старше 25 років [172, 269, 308], пацієнти зазначеної статі залишаються осторонь численних клінічних досліджень; не виділені, зв'язані із статтю, чинники ризику подальших серцево-судинних подій, а заходи первинної та вторинної профілактики не враховують особливостей гормональних змін представниць слабкої статі і не відрізняються від чоловіків. Оскільки дві третини жінок помирають щороку від ГКС здебільшого клінічно безсимптомного для пацієнток із вже встановленою ІХС важливо визначити додаткові провокуючі чинники розвитку серцево-судинних подій. МенOPAузу та період ПМ слід розглядати окремим провокуючим чинником розвитку серцево-судинних подій [149,]. Відомими наслідками фізіологічного зниження продукуючої функції яєчників є порушення обміну глюкози та ліпідів, зростання артеріального тиску, збільшення ваги, остеопороз із ризиком переломів кісток та ін. Варто згадати, що головною причиною смерті від ССЗ є атеротромбоз, причиною якого можуть бути зрушення тромбоцитарного та плазмового гемостазу. Проте, подібні дослідження не виконувались серед пацієнток із вже відомою ІХС та не ставили перед собою мету порівнювати ранній та пізній постменопаузальний період.

Порівняння особливостей змін стану тромбоцитарного та плазмового гемостазу на тлі прийому антитромбоцитарного лікування у жінок із хронічними формами ІХС в ранньому та пізньому ПМ періоді стало завданням даної частини нашої роботи.

В проспективному дослідженні взяли участь 40 жінок, віком в середньому 55 (ІКР 49-68) років, які знаходились на лікуванні у відділенні кардіології Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня №2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»» м.Києва та в інфарктному відділенні №1 Олександрівської міської клінічної лікарні м.Києва. Критерієм включення у дослідження були стабільна стенокардія напруги I-II функціонального класу згідно Канадського серцево-судинного товариства, встановлена на основі результатів проведених неінвазивних або інвазивних досліджень згідно чинних рекомендацій [308], та період ПМ, який визначався як період фізіологічної аменерої тривалістю не менше 12 місяців з моменту останньої менструації, за відсутністю інших патологічних причин [181], які могли зумовити виникнення останньої. Критерії виключення детально описані в розділі 2.1. Тривалість постменопаузального періоду стало основою для розподілу пацієнок на групи: Групу I склали 20 пацієнок із ранньою ПМ (до 5 років), групу II- із пізньою ПМ (≥ 5 років). Клініко-анамнестичні дані двох груп наведені в табл.5.1.1. Достовірних відмінностей пацієнтів двох порівнюваних груп за віком, супутніми захворюваннями та призначеним лікуванням виявлено не було. 100% жінок кожної групи мали АГ, надмірна вага була виявлена у 9 (45,0%) осіб групи I та у 8 (40,0%) осіб групи II. Середні значення індексу маси тіла пацієнок обох груп виходили за межі нормативних значень В надзвичайно малій кількості виявлені особи, що регулярно палили (2 (10,0%) групи I проти 1 (5,0%) групи II), в той же час порушення обміну холестерину встановлене у 11 (55,0%) та 13 (65,0%) груп I та II, відповідно. Лікування основного захворювання здійснювалось згідно із чинною настановою [216].

Таблиця 5.1.

**Клінічна характеристика пацієток із стабільною стенокардією I-II
функціонального класу в ранньому і пізньому постменопаузальному періоді**

Клінічна характеристика	Жінки в ранній ПМ Група I (n=20)	Жінки в пізній ПМ Група II (n=20)
1	2	3
Вік, роки, медіана (25 ^{ий} - 75 ^{ий} персинтіль)	55 (49-68)	63 (55-68)
ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (n, %)	7 (35,0%)	8 (40,0%)
ІМТ 25-29,9 кг/м ² (n, %)	9 (45,0%)	8 (40,0%)
ІМТ > 30 кг/м ² (n, %)	4 (20,0%)	4 (20,0%)
Індекс маси тіла, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	29.5 (23-36)	29 (24-31)
АГ (n, %)	20 (100,0%)	20 (100,0%)
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (M± σ), г/м ²	101 (99-112)	105 (94-108)
САТ, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль), мм рт. Ст	129 (105-139)	121 (110-132)
ДАТ, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль), мм рт. Ст	84 (66-87)	85 (61-80)
ЦД 2 типу (n,%)	4 (20%)	3 (15,0%)
Глюкоза натще, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль), ммоль/л	5,0 (4,2-5,9)	5,5 (3,8-6,2)
Загальний холестерин, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	4,8 (3,9-6,8)	5,3 (4,8-7,1)
Гіперхолестеринемія (n,%)	8 (40,0%)	12 (60,%)
Куріння (n,%)	3 (7,5%)	4 (20%)
Хронічна серцева недостатність (n,%)	7 (17,5%)	13 (65,0%)
ПКВ із стентуванням (n,%)	4 (20,0%)	5 (25,0%)
Хронічна серцева недостатність (n,%)	3 (15,0%)	4 (20,0%)
Тривалість ПМ, роки, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	3.5 (1.1-4.6)	8.4 (5.8-13)#

продовження таблиця 5.1

1	2	3
Тривалість ІХС, роки, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	2.4 (0.9-6.1)	4.4 (1.5-8.1)
Тривалість АГ, роки, медіана (25 ^{ий} -75 ^{ий} персинтіль)	8.3 (3.6-15.1)	9.4 (4.8-16.11)
Лікування ІХС		
АСК (n,%)	20 (100,0%)	20 (100,0%)
Клопідогрел (n,%)	5 (25,0%)	5 (25,0%)
іАПФ (n,%)	17 (85,0%)	15 (75,0%)
Бета –адреноблокатори (n,%)	18 (90,0%)	20 (100,0%)
Діуретики (n,%)	6 (30,0%)	6 (30,0%)
Блокатори кальцієвих каналів (n,%)	4 (20,0%)	3 (15,0%)
Нітрати (n,%)	3 (15,0%)	4 (20,0%)
Статини (n,%)	18 (90,0%)	19 (95,0%)

Примітки: різниця статистично значуща # $p < 0,05$ в порівнянні із групою І

всі інші $p > 0,05$

Згідно поставленої задачі нами проводилось вивчення функціональної активності тромбоцитів в стані спокою та індукованою АК, АДФ, колагеном та адреналіном [164]. Серед показників коагуляційно-плазмове гемостазу вивчали АЧТЧ, ТЧ, концентрацію фібриногену, АТ III та НС протеїну С, час XIIa ЗФ, концентрацію РФМК. Методика вивчення параметрів гемостазу детально описана в розділі 2.2

На рис. 5.1 зображені показник середнього ступеню спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитіву жінок двох порівнюваних груп.

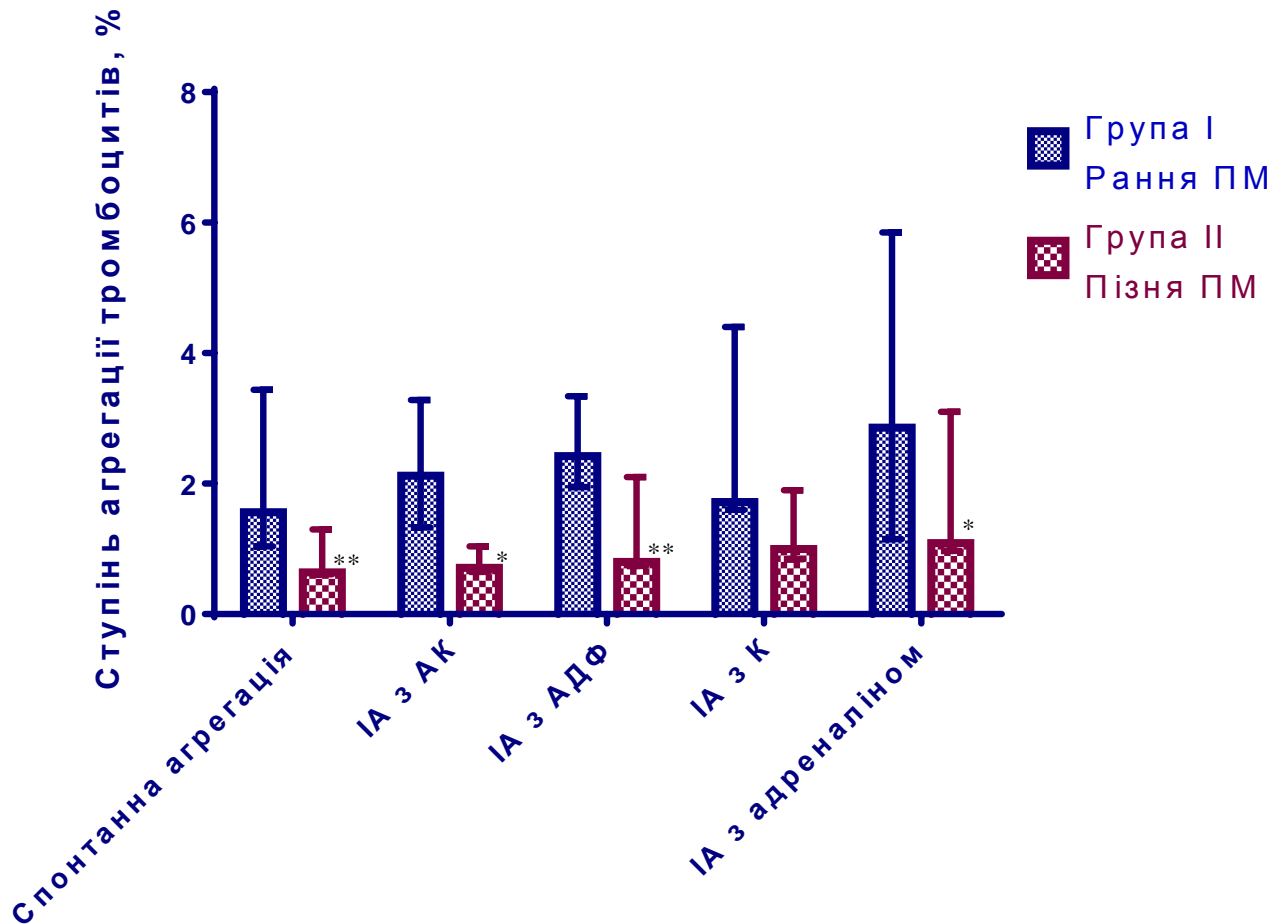


Рис. 5.1. Порівняння середніх значень ступеню спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів із стабільною стенокардією I-II функціональних класів

Примітки: ІА-індукована агрегація, К-колаген

Різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ в порівнянні із групою I.

Як видно із даних рис. 5.1. у жінок групи I виявились достовірно вищою функціональна активність тромбоцитів як в стані спокою, так і при додаванні індукторів, в порівнянні із групою II. Так, медіана ступеню спонтанної агрегації тромбоцитів в групі I була достовірно вищою і становила 1.56 з ІКР 1.04-3.44 в порівнянні із групою II - 0.64 з ІКР 0.61-1.30 ($p < 0,01$). Медіана ступеню індукованої агрегації тромбоцитів була достовірно вищою в групі I при застосуванні трьох із чотирьох індукторів та свідчила про наявність зниженої

чутливості до прийому ацетилсаліцилової кислоти (АК та АДФ) та клопідогрелю (АДФ). Так, ступінь агрегації із АК в групі жінок раннього періоду ПМ склав 2.12 % зі значеннями 25^{го} та 75^{го} персентилю 1.33-3.28 проти 0,71% (0.65-1.04) в групі пізнього періоду ПМ ($p<0,05$). Відсоток приросту ступеню агрегації тромбоцитів при додаванні АК в порівнянні із спонтанною агрегацією склав 35,9% в групі I, що перевищує допустимий 20% бар'єр при лікуванні АСК [66], та 10,9 % в групі II. Використання в якості індуктору АДФ призвело до збільшення ступеню агрегації тромбоцитів на 55,1%, медіана із ІКР становила 2.42 % (1.95-3.34) в групі ранньої ПМ ($p<0,01$). В групі пізньої ПМ цей показник становив 0,8% (0.74-2.1), із зростанням на 25,0% від спонтанної агрегації. Зазначимо, що знижена чутливість до клопідогрелю може бути встановлена за результатами агрегації тромбоцитів при додаванні АДФ і збільшенню $>10-30\%$ приросту ступеню агрегації від початкового рівня.

Таким чином, нами встановлена суттєва різниця в агрегаційній активності тромбоцитів крові жінок в ранньому періоді ПМ у порівнянні із жінками пізньої ПМ, яка особливо відрізняється на етапі спонтанної агрегації тромбоцитів ($p<0,01$) та індукованої із наступними агоністами: АК ($p<0,05$), АДФ ($p<0,01$) та адреналіном ($p<0,05$). Отримані нами дані свідчать про підвищену тромбоцитарну готовність саме жінок у ранній ПМ, виділяючи їх в окрему групу ризику.

При порівнянні даних плазмового гемостазу період ранньої ПМ (група I) супроводжувався достовірними прокоагуляційними зсувами.

На рис.5.2 представлені середні значення тривалості АЧТЧ та ТЧ.

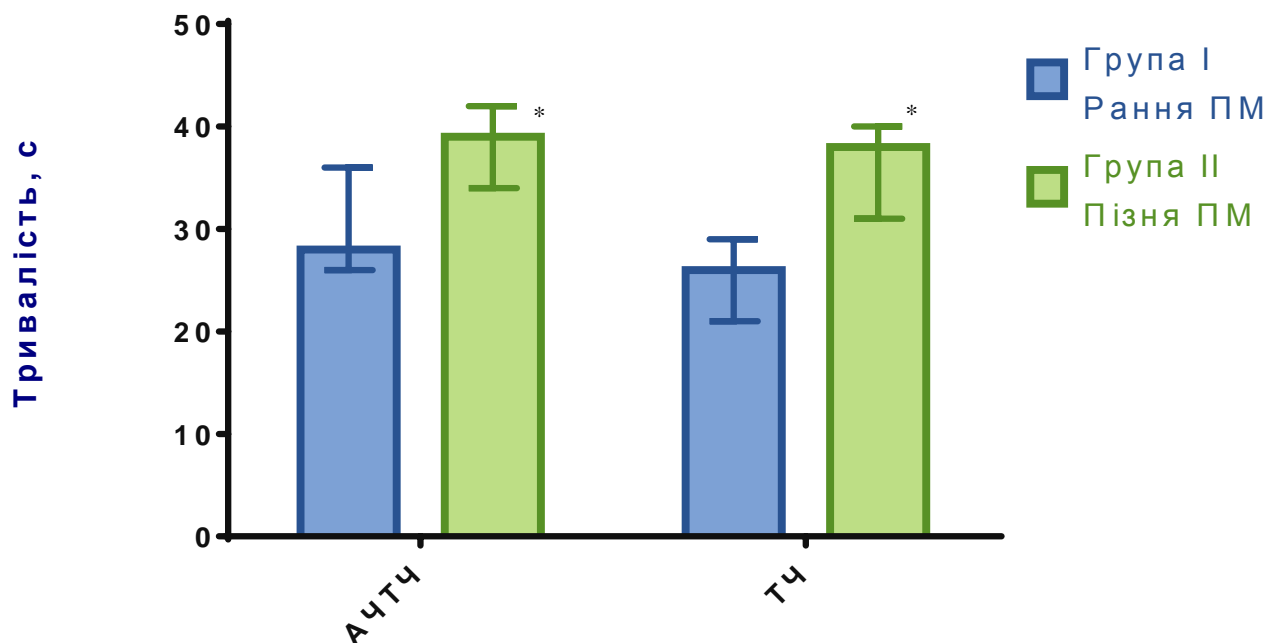
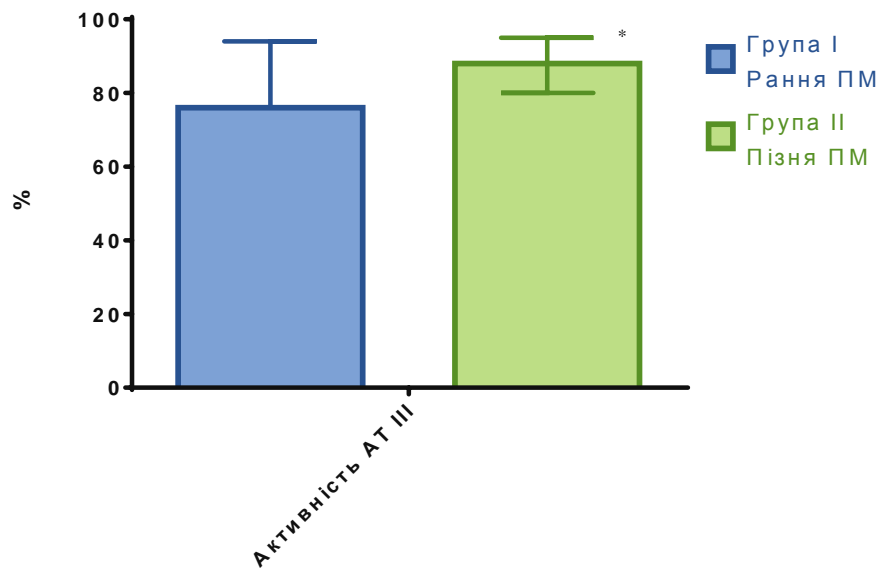


Рис.5.2. Порівняння тривалості середніх значень АЧТЧ та ТЧ (медіана, ІКР) у пацієток із стабільною стенокардією I-II функціональних класів

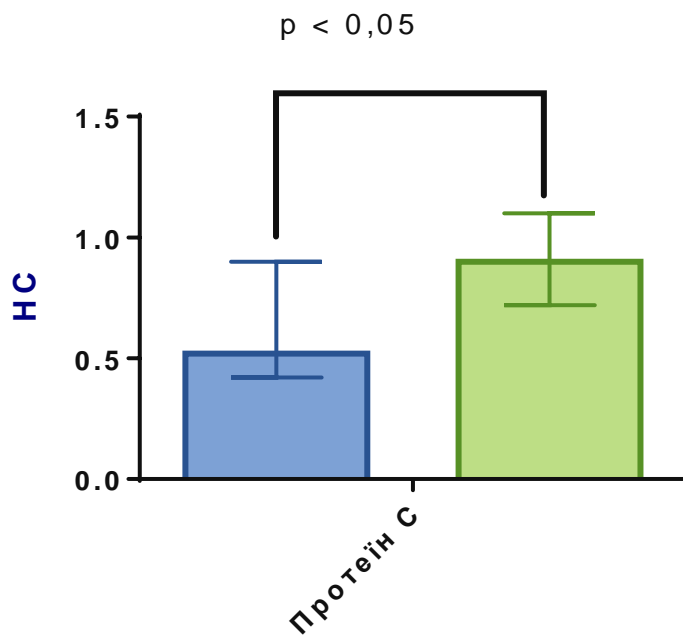
двох порівнюваних груп

Як видно із даних таблиці достовірно нижчими були порівнювані параметри в групі ранньої ПМ в порівнянні із пізньою. Так, медіана тривалості АЧТЧ в групі I сягала 28 с із ІКР 26-36 і була меншою на 39,2% в порівнянні із групою II ($p < 0,05$). Так, однотипним були зміни із боку ТЧ. 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. Слід також зазначити, що значення параметрів АЧТЧ хоча і відрізнялись достовірно в групі I від групи II, проте знаходились в межах референтних значень, при цьому тривалість ТЧ в групі ранньої ПМ було меншою нормативних показників.

На рис. 5.3. представлені результати середніх значень вмісту природних антикоагулянтів: а- концентрація АТ ІІІ, б- протеїну С.



а



б

Рисунок 5.3. Середні значення (медіана, ІКР) вмісту природних антикоагулянтів у жінок із стабільною стенокардією I-II функціонального класу в різному ПМ періоді

Згідно отриманих даних, концентрація АТ ІІІ та протеїну С була достовірно нижчою в групі жінок ранньої ПМ. Так, середні значення вмісту АТ ІІІ в групі І становили 76 із ІКР 71-94, в той час як в групі ІІ- 88 із ІКР 80-95 ($p < 0,05$). НС протеїну С в групі І становило в середньому 0.52 (0.42-0.9), в той час як в групі ІІ 0.9 (0.72-1.1), всі $p < 0,05$.

Оцінюючи фібринолітичний потенціал нами була встановлена суттєва достовірна різниця і при оцінці тривалості ХІІа ЗФ. Порівняльний аналіз отриманих даних представлених на рис. 5.4.

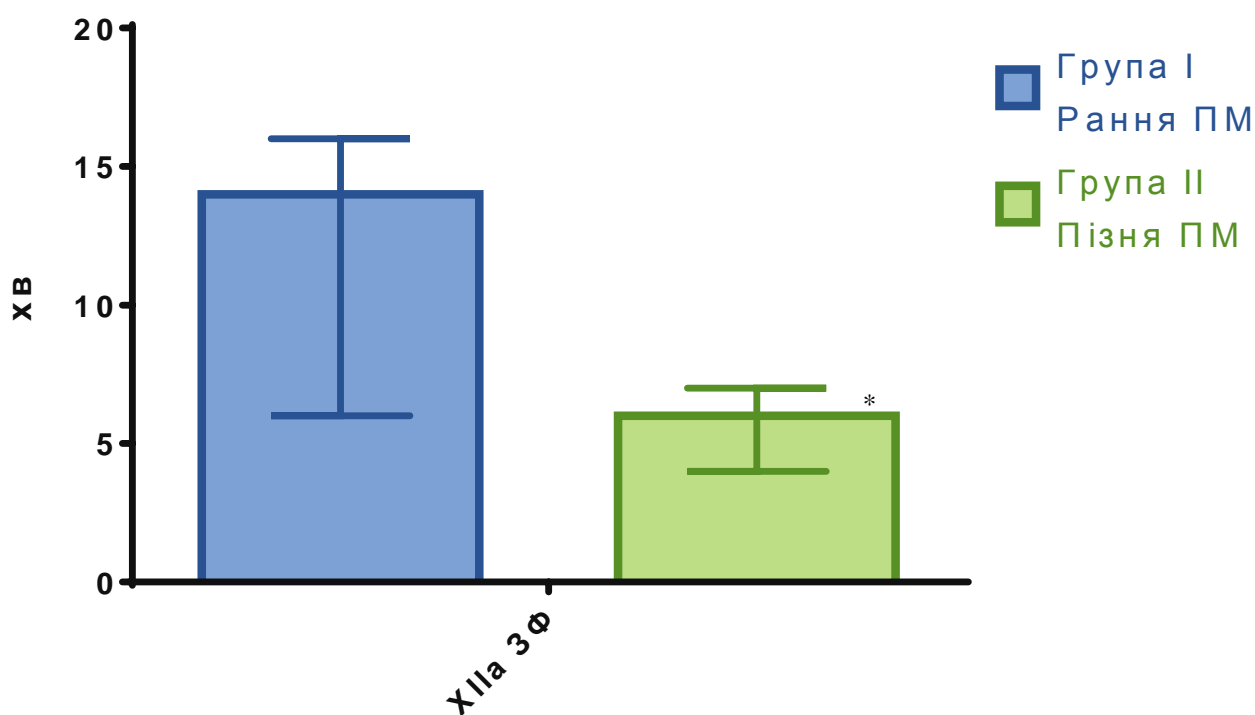


Рисунок 5.4. Середні значення (медіана, ІКР) тривалості ХІІа ЗФ у жінок із стабільною стенокардією І-ІІ функціонального класу в різному ПМ періоді

Тривалість ХІІа ЗФ серед жінок групи І була достовірно більшою в 2,3 рази і становила в середньому 14 хв (6-16), в той час як в групі ІІ -6 хв (4-7) ($p < 0,05$). Це вказує на пригнічення контактної фази фібринолізу. Групи пацієток, які

порівнювались, не мали достовірної різниці за вмістом фібриногену та РФМК ($p > 0,05$).

Дані проведеного кореляційного аналізу між основними параметрами гемостазу та клініко-патогенетичними показниками представлені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Результати кореляційного аналізу (r) між параметрами гемостазу та клініко-патогенетичними показниками у пацієнок із стабільною стенокардією I-II функціонального класу в різних постменопаузальних періодах

Показники	ПМ < 5 років					ПМ > 5 років				
	Вік, рок и	АТ, мм рт. ст	Холестерин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	ІМТ, кг/м ²	Вік, рок и	АТ, мм рт. ст	Холестерин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	ІМТ, кг/м ²
СтІАзА К, %	0,27*	0,32	0,46	0,38**	0,31	0,42	0,17	0,62	0,19	0,10
СтІАзА ДФ, %	0,42	0,19	0,32*	0,28	0,37	0,42	0,51	0,56	0,61	0,22
АЧГЧ, с (35-45)	-0,48	-0,33	-0,44	-0,74	-0,52*	-0,37	-0,49	-0,71	-0,37	-0,46
АТ III, % (80-120)	-0,24	-0,77	-0,61	-0,71	-0,37	-0,22	-0,66	-0,41	-0,52	-0,38
XIIa 3Ф, хв (4-12)	0,37	0,41	0,52	0,70	0,12*	0,55	0,72	0,46	0,47	0,42

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Зростання прокоагулянтних властивостей крові внутрішнього та зовнішнього шляхів згортання крові (АЧТЧ та ТЧ), зниження концентрації природніх антикоагулянтів (АТ ІІІ та протеїн С), а також зменшення фібринолітичної активності крові (ХІІа ЗФ) за даними літератури характеризуються зростанням тромботичних ускладнень або тромбофілії при ІХС [3, 5, 39]. Таким чином, можливо більша частота розвитку атеротромботичних ускладнень серед жінок в ПМ є наслідком саме таких зрушень коагуляційно-плазмового гемостазу, а ранню ПМ, в свою чергу слід розглядати одним із небезпечних періодів, який потребує ретельного контролю параметрів функціональної активності тромбоцитів та згортуючої й протизгортуючої систем крові.

Варто підкреслити, що всі жінки досліджуваних груп отримували лікування АСК. Отримані зміни плазмового гемостазу зосереджують нашу увагу на виникненні потреби в призначенні не лише посиленої (можливо ПАТ), а і, можливо, антикоагулянтної терапії, що потребує додаткового ретельного вивчення даної проблеми серед жінок із стабільною ІХС, особливо в періоді ранньої ПМ. Клінічне значення даного дослідження може бути в тому, що встановлений факт підвищеної функціональної активності тромбоцитів та прокоагулянтних змін серед жінок в ранньому постменопаузальному періоді може допомогти у визначенні жінок високого ризику атеротромботичних ускладнень стабільної ІХС.

Таким чином, ранній постменопаузальний період у жінок із встановленою стабільною ІХС супроводжується протромботичними та прокоагулянтними зрушеннями систем тромбоцитарного та плазмового гемостазу.

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

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

2. 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.
3. 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 // Здоровье женщины. – 2015. – № 8. – С. 153–156. *(Автор особисто проводив аналіз історій хвороби, розробив протокол дослідження, самостійно проводив статистичну обробку даних і підготовку статті до публікації).*
4. 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).*

РОЗДІЛ 6

ЗМІНИ ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

6.1. Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів жіночої статі із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, стратифікованими за шкалами TIMI та GRACE

Вибір стратегії лікування (екстренне/раннє/віддаленне інтервенційне втручання або консервативна медикаментозна терапія) пацієнтів з ГКСбST залежить від результатів стратифікації за чинниками ризику. В рекомендаціях ЄТК та Американської асоціації серця/Американської колегії кардіологів з високим рівнем доказової медицини доведена доцільність використання моделей по оцінці ступеню ризику розвитку внутрішньогоспітальної летальності та смертності і основних несприятливих подій впродовж 1 року (шкала TIMI) і внутрішньогоспітальної летальності, смертності і розвитку нефатального рецидиву ІМ, а також смерті і розвитку ІМ впродовж 6 місяців (в тому числі після виписки із лікарні) (шкала GRACE) [138, 299, 306]. Доведено, що у пацієнтів з ймовірно високим ризиком розвитку ускладнень, визначеним за допомогою прогностичних шкал, найбільш ефективні є методи реперфузійної терапії за допомогою ПКВ, а у пацієнтів із низьким ризиком – консервативна терапія. Незважаючи на легкість та простоту використання шкал GRACE та TIMI вони мають достатню для клінічного застосування прогностичну цінність (значення площі під ROC – кривою). В той же час, шкала TIMI має ряд недоліків, зокрема обмеження віку пацієнтів, в зв'язку з чим використання GRACE за різними даними має більшу прогностичну точність та цінність [162].

Відомо, що жодна із наявних предикторних систем не враховує основний патогенетичний чинник розвитку ГКС- функціональну активність тромбоцитів,

що може мати суттєве значення для перебігу постінфарктного періоду. Незважаючи на те, що настановами по лікуванню ГКСбСТ зазначено про відсутність переваг виконання рутинної оцінки функції тромбоцитів в клінічній практиці [138], рекомендації Американської асоціації серця по виконанню ПКВ [305] стверджують, що вивчення тромбоцитарної активності може бути розглянуто у пацієнтів високого ризику несприятливого прогнозу захворювання. Крім того, слід підкреслити, що у великих клінічних дослідженнях агрегаційна активність тромбоцитів вивчалась переважно серед пацієнтів з імплантованими стентами в коронарні судини, і практично не виконувалась у хворих без ПКВ.

Вибір антитромбоцитарної терапії та визначення функціональної активності тромбоцитів особливо актуальними є серед жінок із ГКСбСТ, яким слід надавати перевагу у консервативній стратегії лікування, і лише у випадку високого ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій - інтервенційному втручання [306]. Дослідження, які би були присвячені визначенню та порівнянню функціональної активності тромбоцитів у жінок із ГКСбСТ, стратифікованими за шкалами TIMI та GRACE, відсутні, що і стало задачею даної частини нашого дослідження.

У дослідження було включено 65 пацієнтів із ГКСбСТ жіночої статі віком від 58 до 68 років (в середньому $62,4 \pm 2,3$), які 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) [138, 306]. Діагноз ГКСбСТ встановлювався відповідно до існуючих рекомендацій ЄТК [138]. За шкалою TIMI враховувались 7 основних чинників ризику: вік старше 65 років, наявність як мінімум 3 чинників ризику (гіперхолестеринемія, сімейний анамнез ІХС, ЦД, АГ, виявлений раніше 50% і більше стеноз коронарної артерії, відхилення сегмента ST, два напади стенокардії і більше за 24 години напередодні, вживання АСК впродовж останніх 7 діб, підвищений рівень кардіальних біомаркерів. Сформовані наступні групи: група I (n=20) з низьким ризиком (0-1 бали), група II (n=21) з помірним ризиком (2-3

бали), група III (n=24) з високим ризиком (>4 балів) летальності від усіх причин, нового або повторного ІМ, тяжкої повторної ішемії, яка би потребувала ургентної реваскуляризації. За шкалою GRACE були використані 8 критеріїв: вік, клас гострої серцевої недостатності за Т. Killip, підвищений рівень систолічного артеріального тиску, зміни сегмента ST на ЕКГ, зупинка серця, збільшення концентрації креатиніну сироватки крові, позитивні кардіальні біомаркери, підвищена ЧСС. Створені наступні групи: група I (n=15) низького <1%, група II (n=24) помірного від 1 до 3% та група III (n=26) високого >3% ризиків внутрішньолікарняної летальності, смертності і розвитку ІМ, а також смерті та розвитку ІМ впродовж 6 місяців.

Всім хворим була призначена антикоагулянтна терапія (нефракціонованим гепарином або низькомолекулярним гепарином) з відповідним контролем (100% хворих), АСК в навантажувальній дозі 150-325 мг, в подальшому в дозі 75-100 мг (100% хворих), клопідогрел в навантажувальній дозі 300 мг і в подальшому в дозі 75 мг (100% хворих), β-адреноблокатори (85,2% хворих), статини (100% хворих), нітрати (100% хворих) та іАПФ (92,6% хворих). Лікування ускладнень здійснювали відповідно до рекомендацій ЄТК [138].

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів жіночої статі із ГКСбST наведена в табл.6.1.1.

Пацієнти всіх груп, розподілених за шкалами TIMI та GRACE, були співставними за віком, індексом маси тіла та основними чинниками ризику серцево-судинних подій. Більша частина пацієнтів (66,2%) страждала на АГ, в 10,8% випадків розвитку ГКС передував ІМ і в 23,1%- стабільна стенокардія, ПКВ було виконано у 12,3%.

Таблиця 6.1.1.

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів жіночої статі із ГКС6ST, стратифіковані за шкалами GRACE та TIMI

Шкала ризику Показники	Група I Низький ризик		Група II Помірний ризик		Група III Високий ризик	
	TIMI (n=20)	GRACE (n=15)	TIMI (n=21)	GRACE (n=24)	TIMI (n=24)	GRACE (n=26)
1	2	3	4	5	6	7
Вік (років) (M± σ)	63,4±2,1	66,1±3,3	62,8±2,4	65,3±4,1	64,2±3,9	63,8±2,8
ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (n, %)	8 (40,0%)	8 (53,3%)	8 (38,1%)	8 (33,3%)	10 (41,7%)	12 (46,2%)
ІМТ 25-29,9 кг/м ² (n, %)	7 (35,0%)	5 (33,3%)	8 (38,1%)	12 (50,0%)	10 (41,7%)	10 (38,5%)
ІМТ > 30 кг/м ² (n, %)	5 (25,0%)	2 (13,3%)	8 (23,8%)	4 (16,7%)	4 (16,7%)	4 (15,4%)
ІМТ (M± σ), кг/м ²	26,2±0,9	27,1±1,1	27,4±1,4	28,0±0,5	26,9±1,0	27,7±1,9
АГ (n, %)	14 (70,0)	11 (73,3)	14 (66,7)	15 (62,5)	17 (70,8)	19 (73,1)
САТ (M± σ), мм рт. ст	117,3±3,6	126,0±0,3	118,7±4,2	126,4±2,6	131,6±1,5	120±3,0
ДАТ (M± σ), мм рт. ст	66,6±4,4	72,6±2,8	76,1±3,6	79,9±2,1	70,0±0,3	74,1±2,4
ЦД типу 2 (n, %)	2 (10,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	3 (12,5)	4 (16,7)	4 (15,4)
Глюкоза на момент поступлення (M± σ), ммоль/л	6,6±0,4	7,1±1,1	7,3±1,4	6,4±2,1	6,5±0,9	6,9±2,1
Глюкоза натще (M± σ), ммоль/л	4,2±1,0	5,0±0,3	4,9±0,6	5,1±0,3	5,0±0,7	4,8±0,3

продовження таблиці 6.1.1.

1	2	3	4	5	6	7
Гіперхолестеринемія (n, %)	4 (20,0)	4 (26,7)	4 (19,0)	5 (20,8)	4 (16,7)	6 (23,1)
Загальний холестерин (M± σ)	5,1±0,3	4,8±0,6	5,5±0,7	4,91±0,4	5,65±0,2	5,01±0,4
ПКС в анамнезі (n, %)	2 (10,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	2 (8,3)	2 (8,3)	3 (11,5)
ТІА в анамнезі (n, %)	1 (5,0)	0	1 (4,8)	1 (4,2)	0	2 (7,7)
ХСН в анамнезі (n, %)	3 (15,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	4 (16,7)	4 (16,7)	4 (15,4)
Стенокардія II-IVФК (n, %)	5 (25,0)	4 (26,7)	4 (19,0)	4 (16,7)	6 (25,0)	7 (26,9)
ПКВ в анамнезі (n, %)	3 (15,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	3 (12,5)	2 (8,3)	3 (11,5)

Примітки: статистично значущої різниці між порівнювальними групами і шкалами GRACE та TIMI виявлено не було ($p>0,05$). ПКС-постінфарктний кардіосклероз, ТІА-транзиторна ішемічна атака

У таблиці 6.1.2 представлені результати порівняльного аналізу показників СпА та індукованої агрегації тромбоцитів у жінок із ГКСбST.

Встановлено, що групи низького ризику за шкалами TIMI та GRACE не мали достовірних відмінностей ступеню агрегації тромбоцитів при застосуванні двох методик (ТДм і ФСПм). При аналізі показників СпА виявлено, що найбільші значення показників функціональної активності тромбоцитів були виявлені в групі високого ризику за двома прогностичними моделями оцінки. Варто підкреслити, що хоча ступінь агрегації тромбоцитів і був вищим в групі III за шкалою GRACE, достовірних відмінностей при цьому між двома шкалами встановлено не було ($p>0,05$). Ступінь СпА, визначеної ТДм, зростав із ризиком за шкалами TIMI та GRACE на 9,4% та 9,51% в групі II, відповідно ($p<0,05$), та 21,7% та 20,6% в групі III, відповідно ($p<0,05$), порівняно із групою I. ФСПм дозволив виявити різницю в групі II у 12,1% та 11,3% та групі III – на 22,1 та

23,7%, відповідно за прогностичними моделями TIMI та GRACE, в порівнянні із групою I ($p < 0,001$).

При аналізі безпосередніх результатів індукованої агрегації тромбоцитів, найбільшу зацікавленість представляли зміни її ступеню при додаванні АК та АДФ –індукторів для визначення нечутливості до дії АСК та клопідогрелю. Було встановлено, що, як і у випадку із СпА, відмічався приріст агрегаційної здатності тромбоцитів із зростанням ризику основних несприятливих подій за обома шкалами в групах II та III порівняно із групою I ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно). В той же час, збільшення ступеню агрегації $>20\%$ (критерій відсутності клінічної дії АСК) від рівня СпА у всіх трьох групах не відмічалось [1].

Таблиця 6.1.2

Порівняльна оцінка параметрів тромбоцитарного гемостазу у жінок із ГКС без елевації сегмента ST, які були стратифіковані за шкалами GRACE та TIMI

Показники		Шкали ризику		Група I		Група II		Група III	
				Низький ризик		Помірний ризик		Високий ризик	
				TIMI (n=20)	GRACE (n=15)	TIMI (n=21)	GRACE (n=24)	TIMI (n=24)	GRACE (n=26)
1				2	3	4	5	6	7
Спонтанна агрегація	ТДм (%)	3,41±0,05	3,68±0,05	3,73±0,05#	4,03±0,05#	4,15±0,05###■	4,44±0,05###■		
	ФСПм (ВО)	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 агрегація Ст (M±σ)	ТДм (%)	3,89±0,05	4,22±0,05	4,32±0,05#	4,66±0,05#	4,8±0,05###■	5,15±0,05###■		
	ФСПм (ВО)	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 агрегація Ст (M±σ)	ТДм (%)	3,68±0,05	3,99±0,05	4,08±0,05#	4,4±0,05#	4,55±0,05###■	4,88±0,05###■		
	ФСПм (ВО)	2,06±0,05	2,18±0,05	2,29±0,05#	2,38±0,05#	2,67±0,05###■■■	2,96±0,05###■■■		

продовження таблиці 6.1.2

1	2	3	4	5	6	7	
Колаген-індукована агрегація Ст (M±σ)	ТДм (%)	4,1±0,05	4,44±0,05	4,55±0,05#	4,91±0,05#	5,01±0,05###■	5,44±0,05###■
	ФСПм (ВО)	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 агрегація Ст (M±σ)	ТДм (%)	5,05±0,05	5,45±0,05	5,6±0,05#	6,01±0,05#	6,22±0,05###■	6,6±0,05###■
	ФСПм (ВО)	2,75±0,05	2,89±0,05	3,01±0,05#	3,18±0,05#	3,33±0,05###■	3,7±0,05###■○
Кількість тромбоцитів (M±σ)		255,4±1,4	263,3±3,1	260,1±1,3	252,2±2,4	266,2±3,1	272,4±2,2

Примітки: Ст-ступінь, ВО- відносні одиниці, ТДм-турбідиметричний метод, ФСПм-метод флуктуації світпропускання, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат

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 ТІМІ

Аналіз результатів при додаванні в якості індуктора АДФ виявив подібну до СпА та АК-індукованої агрегації залежність росту ступеню агрегації тромбоцитів із ризиком смертності за шкалами TIMI та GRACE ($p < 0,05$). Важливо відмітити, що в групі високого ризику за двома прогностичними моделями при аналізі результатів, виявлених ФСПм, встановлене зростання $>10\%$ від СпА ступеню агрегації тромбоцитів. Отримані результати за критеріями оцінки клінічної відповіді на антитромбоцитарні препарати [66] свідчать на користь нечутливості до дії клопідогрелю в групах високого ризику серед жінок із ГКС.

Порівняльний аналіз результатів колаген- та адреналін-індукованої агрегації виявив підвищення функціональної активності тромбоцитів в групах II та III, порівняно із групою I ($p < 0,05$ і $p < 0,001$). Важливою знахідкою даної частини роботи було встановлення достовірної різниці ступеню агрегації тромбоцитів між шкалами TIMI та GRACE в групах високого ризику на $10,0\%$ і $11,1\%$ при застосуванні ФСПм і додаванні колагену і адреналіну, відповідно ($p < 0,05$).

В таблиці 6.1.3 представлені дані кореляційного аналізу між ступенем СпА та індукованої агрегації між рівнями шкал GRACE та TIMI.

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 ($r = 0,61; p < 0,01$) 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 6.1.3

Результати кореляційного аналізу між ступенем спонтанної та індукованої агрегації (ФСПм, ВО) тромбоцитів та рівнем GRACE і TIMI

	Спонтанна агрегація тромбоцитів, ВО	АК-індукована агрегація тромбоцитів, ВО	АДФ-індукована агрегація тромбоцитів, ВО	Колаген-індукована агрегація тромбоцитів, ВО	Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів, ВО
GRACE	0,25	0,56**	0,61**	0,22	0,48*
TIMI	0,17	0,25	0,32*	0,16	0,27*

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

В даному дослідженні вперше представлено, що серед жінок із ГКСбСТ додатковим чинником несприятливих серцево-судинних подій є підвищена спонтанна та індукована функціональна активність тромбоцитів. Встановлено, що ступінь агрегації тромбоцитів зростає із ризиком фатальних та нефатальних ішемічних подій як за шкалою TIMI, так і за шкалою GRACE. Важливо відмітити, що незважаючи на існування загальноприйнятої думки про більшу інформативність прогностичної моделі GRACE [50, 138, 162, 73], за даними нашого дослідження зміни тромбоцитарної активності не відрізнялись між двома порівнюваними шкалами, за виключенням колаген – та адреналін-індукованої агрегації, при використанні ФСПм.

Більша частота госпітальних та позагоспітальних ускладнень ГКС серед пацієнтів жіночої статі порівняно із чоловічою [13] зумовила активний пошук причин останнього. Так, було встановлено, що у жінок репродуктивного віку, які перенесли ІМ, атеросклеротичне ураження коронарних судин (звуження більше ніж на 50%) при коронарній ангіографії спостерігається лише у 58%, а ураження

трьох і більше артерій, на відміну від чоловіків, виявлено не було. Існують дані, що розвиток ІХС пов'язаний із специфікою анатомії коронарного дерева, а також особливостями архітекτονіки міокарда. За окремими джерелами ІХС з атеросклеротичними змінами коронарних артерій у жінок зустрічається в рідкісних випадках в порівнянні із чоловіками. За даними ангіографії у 3,5% -10% чоловіків і у 25-50% жінок на ІМ коронарні артерії були незмінними [13].

Згідно рекомендацій ЄТК 2011 року запропоновано використовувати однакову стратегію лікування як для чоловіків, так і для жінок. В той же час, новітні дані Американської колегії кардіологів стверджують про відсутність переваг ранньої інвазивної стратегії серед жінок із низьким ризиком. Такі дані були отримані в ході одного із досліджень, в якому виконання реваскуляризації у тропонін-негативних жінок порівняно із чоловіками призводило до зростання несприятливих серцево-судинних подій і навіть смерті [123]. Результати вказаних досліджень знайшли своє підтвердження і в даній роботі: у жінок високого ризику за шкалами TIMI та GRACE ступінь спонтанної та індукованої агрегації був достовірно вищим, як в порівнянні із жінками низького ризику ($p < 0,001$), так і з жінками помірною ризику ($p < 0,05$).

Важливо також наголосити на тому, що серед жінок високого ризику за обома прогностичними моделями зменшується антитромбоцитарний ефект на дію клопідогрелю, порівняно із жінками низького та помірною ризику, що додатково може мати несприятливий вплив на перебіг ГКСбСТ.

Закономірність і взаємозв'язок виявленої нами підвищеної тромбоцитарної активності підтверджує наявність кореляційних зв'язків між шкалою GRACE та ступенем індукованої агрегації АК та АДФ.

Клінічне значення даного дослідження підтвержене встановленим фактом взаємозв'язку підвищеної тромбоцитарної активності із зростанням ризику несприятливих серцево-судинних подій за шкалами TIMI та GRACE може допомогти у виявленні хворих жіночої статі із високим ризиком ускладнень госпітального та позагоспітального періоду ГКСбСТ. Зважаючи на точність

оцінки тромбоцитарної активності та її прогностичну значимість [94, 207], останню можна вивчати і після проведення міокардіальної реваскуляризації.

Таким чином, при оцінці тромбоцитарного гемостазу у жінок із ГКСбСТ спостерігається підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів в групах високого ризику за шкалами TIMI та GRACE, незважаючи на прийом антитромбоцитарних препаратів, що свідчить про зростання протромботичного потенціалу змін із ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

Наявність кореляційних зв'язків високої сили між ризиком за шкалою GRACE та ступенем АК- ($r=0,56;p<0,001$) та АДФ- індукованих агрегацій ($r=0,61;p<0,01$) та середньої сили між адреналін-індукованою агрегацією ($r=0,48$) і між шкалою TIMI і АДФ-індукованою агрегацією ($r=0,32;p<0,05$), свідчить про закономірність та взаємозв'язок підвищеної функціональної активності тромбоцитів і ризиками основних несприятливих серцево-судинних подій, визначених за двома прогностичними моделями.

6.2 Дослідження плазмової ланки системи гемостазу у жінок на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, стратифікованими за шкалами GRACE та TIMI

Неоклюзивний коронаротромбоз в більшості випадків лежить в основі розвитку ГКСбСТ. Перебіг та наслідки ГКСбСТ обумовлені переважно станом тромбоцитарної та плазмової ланки системи гемостазу [11], проте, незважаючи на це, жодна із шкал не містить в якості чинників ризику їх основні параметри, а питання доцільності моніторингу таких показників, як, зокрема функціональна активність тромбоцитів, дисбаланс або дисрегуляція плазмових компонентів є дискутабельним. Після тривалих досліджень серед пацієнтів високого ризику за шкалою GRACE, яким було виконане ПКВ, рекомендованою стала оцінка резидуальної реактивності тромбоцитів при виборі блокаторів P_2Y_{12} тромбоцитарних рецепторів [306]. В той же час, поглиблене вивчення згортуючої, протизгортуючої та фібринолітичної ланок плазмового гемостазу та їх зміни не знайшли свого відображення в чинних рекомендаціях і не застосовуються в

рутинній практиці. Напруження всіх систем гемостазу при ГКС призводить до змін реологічних властивостей крові і підвищеної здатності до тромбоутворення, тому пошук коагуляційних чинників ризику несприятливого перебігу основного захворювання залишається надзвичайно актуальним.

Особливу увагу щодо поглибленого аналізу стану про- та антикоагулянтної систем крові заслуговують жінки із ГКСбСТ, які мають більш несприятливий перебіг захворювання, а виконання ургентного ПКВ серед вказаної статі із низьким та помірним ризиком не має переваг і навіть підвищує ризик розвитку смерті в порівнянні із чоловіками [123]. Причинами цьому можуть бути наявність, окрім загальних для популяції ризиків, специфічних для жіночої статі чинників, зокрема порушення в системі гемостазу, вивчення якої може допомогти в їх подальшій стратифікації ризику і оптимізації лікування, а саме антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії.

З метою стратифікації ризику пацієнтів в арсеналі практикуючого лікаря наявні прогностичні шкали оцінки ймовірності несприятливого перебігу ГКСбСТ, серед яких найбільшою популярністю користуються TIMI та GRACE [50, 58, 162, 306]. Вказані прогностичні моделі були створені на основі результатів багаточисельних реєстрів, та включають в себе численні клініко-демографічні чинники, серед яких вік, гіперхолестеринемія, ЦД, АГ, підвищені рівні кардіальних біомаркерів, зміни сегмента ST на ЕКГ, збільшення концентрації креатиніну сироватки крові, тощо [138, 306]. Незважаючи на такий широкий перелік показників при оцінці ризику розвитку ускладнень ГКСбСТ вказані шкали мають достатньо вагомі обмеження [173, 299]. Зокрема, жодна із наведених прогностичних шкал не включає параметри коагуляційного гемостазу. Дослідження, які би порівнювали та й оцінювали вираженість змін плазмової системи гемостазу та їх прогностичне значення у жінок із ГКСбСТ, стратифікованих за шкалами ризику, раніше не проводились, що і стало задачею для проведення даної частини нашої роботи.

У проспективне дослідження увійшли 65 жінок з діагнозом ГКСбСТ, встановленому згідно критеріїв чинних рекомендацій. Середній вік пацієнок - $62,4 \pm 2,3$ роки. Основою для розподілу пацієнтів були прогностичні шкали TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) та GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [138, 306]. Критерії включення, виключення та клініко-анамнестична характеристика груп представлена в розділі 6.1. Згідно стандартизованої методики дослідження плазмового гемостазу [26] визначали наступні показники: тривалість АЧТЧ та ТЧ, концентрацію фібриногену за методом Клаусса, рівень РФМК, час ХПа ЗФ, активність плазмового АТ III, протеїну С. Методика дослідження плазмового гемостазу представлені в розділі 2.

Початком спостереження, яке тривало весь госпітальний період (в середньому $21 \pm 1,4$ день) вважали дату госпіталізації. Кінцева точка була комбінованою, яка включала в себе: смерть від всіх причин, розвиток ІМ і стенокардію.

Характеристика пацієнтів дослідження та їх клініко-анамнестичні дані представлені в таблиці 6.1.1. За віком, індексом маси тіла, основними чинниками ризику серцево-судинних подій та перенесеними захворюваннями жінки всіх груп, розподілених за шкалами TIMI та GRACE, були співставними. АГ в анамнезі відмічалась в 66,2%, про ІМ повідомили 10,8% хворих, про стабільну стенокардію- 23,1%. ПКВ було виконано 8 (12,3%) хворим.

Зміни досліджуваних параметрів показників системи гемостазу наведені в таблиці 6.2.1.

Таблиця 6.2.1.

Значення показників плазмового гемостазу у жінок із ГКСбСТ із різними ризиками несприятливого перебігу за шкалами TIMI та GRACE

Шкала ризику Показники	Група I Низький ризик		Група II Помірний ризик		Група III Високий ризик	
	TIMI (n=20)	GRACE (n=15)	TIMI (n=21)	GRACE (n=24)	TIMI (n=24)	GRACE (n=26)
АЧТЧ, с (35-45)	62±0,3	60±0,8	58±0,4	56±1,1	53±0,1 ###■	51±1,6 ###■
Тромбіновий час, с 10-13	23±0,7	22±1,4	22±1,6	21±0,9	20±2,2 ###■	19±0,3 ###■
Фібриноген, г/л (2-4)	3,2±0,88	3,4±0,46	3,3±0,91	3,4±1,01	4,1±0,55 ###■■■	4,6±0,33 ###■■■
АТ III, % (80-120)	95±2,2	90±1,7	88±1,4	83±1,1	79±1,3###■	72±0,9###■■■○
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	0,96±0,2	0,91±0,4	0,89±0,9	0,81±0,8##○	0,8±0,7###■■	0,72±0,4###■■■○
РФМК, $\times 10^{-2}$, г/л (3-4)	3,33±0,5	3,41±0,7	3,52±0,2	3,58±0,4	3,60±0,7	3,61±0,6
XIIa ЗФ, хв (4-12)	6,6±0,3	6,9±0,6	7,1±0,4	7,3±0,7	7,7±0,2###	8,6±0,55###■■■○

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

При порівнянні отриманих результатів в групі високого ризику, як за шкалою TIMI, так і за шкалою GRACE, встановлене вкорочення часу АЧТЧ на 15,0% в порівнянні із групою низького ($p < 0,001$) і на 9% - групою помірного ризику ($p < 0,005$). Однотипними зміни були і з боку ТЧ. Так, тривалість ТЧ знижувалась паралельно зростанню ризику несприятливого перебігу ГКС і була найменшою в групі III в порівнянні із групою I на 13,0% ($p < 0,001$) і з групою II на 9,0% ($p < 0,05$) за обома прогностичними моделями.

Рівень фібриногену, як встановленого коагуляційного фактора артеріальних тромбозів і I фактору згортання крові перетинаючи верхнє порогове значення, мав найбільше значення серед жінок групи III за шкалою TIMI ($4,1 \pm 0,55$) і GRACE ($4,6 \pm 0,33$) при порівнянні із групами із меншим ризиком ($p < 0,001$).

Паралельне зниження активності АТ III та НС протеїну С із збільшенням ризику обох прогностичних моделей було достовірним. В групі високого ризику серед жінок, стратифікованих за шкалою GRACE, на 8,9% була нижчою активність антитромбіну III і на 19,1%- протеїну С, порівняно зі шкалою TIMI ($p < 0,05$).

Поступове зростання концентрації РФМК із ризиком несприятливого прогнозу ГКСбСТ виявилось недостовірним. В той же час, тривалість XIIa ЗФ подовжувалась збільшувалась в групі III на 16,6% порівняно із групою I за шкалою TIMI та на 24,6% і 17,8%- із групами II та III за шкалою GRACE (всі $p < 0,001$), що є свідченням депресій фібринолізу в групі високого ризику. Тривалішим на 11,7% виявився XIIa ЗФ в групі високого ризику за шкалою GRACE в порівнянні із TIMI ($p < 0,05$).

Дані проведеного кореляційного аналізу між основними параметрами гемостазу та клініко-патогенетичними показниками представлені в табл. 6.2.2.

Таблиця 6.2.2

Результати кореляційного аналізу (r) між параметрами гемостазу та клініко-патогенетичними показниками у пацієнток на ГКСбСТ групи високого ризику, стратифіковані за шкалами GRACE та TIMI

Показник	GRACE					TIMI				
	Вік, рок и	АТ, мм рт.ст	Холестерин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	ІМТ, кг/м ²	Вік, рок и	АТ, мм рт.ст	Холестерин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	ІМТ, кг/м ²
СтІАЗА К, %	0,47*	0,54	0,22	0,31	0,55	0,37	0,16	0,72	0,27	0,74*
СтІАЗА ДФ, %	0,38	0,11	0,28	0,39	0,42	0,47	0,58	0,56	0,64	0,23
АЧТЧ, с (35-45)	-0,37	-0,14	-0,66*	-0,33	-0,63*	-0,71	-0,65	-0,59	-0,42	-0,67
АТ III, % (80-120)	-0,15	-0,71	-0,52	-0,77	-0,82*	-0,77	-0,57	-0,41	-0,39	-0,22*
ХІа ЗФ, хв (4-12)	0,44	0,53	0,68	0,13	0,37*	0,79	0,22	0,39	0,52	0,89*

Примітки: * p<0,05, ** p<0,01.

Підраховані кореляційні коефіцієнти засвідчили наявність кореляційних зв'язків слабкої сили між рівнем АТ III та віком за шкалою TIMI ($r=0,22;p=0,02$), середньої сили між ступенем АК-індукованої агрегації та віком за шкалою GRACE ($r=0,47;p=0,03$) та тривалістю ХІа ЗФ і ІМТ за шкалою TIMI ($r=0,37;p=0,01$). Сильний позитивний зв'язок був виявлений між ступенем АК-індукованої агрегації та ІМТ за шкалою TIMI ($r=0,74;p=0,02$), та тривалістю ХІа ЗФ і ІМТ за шкалою TIMI ($r=0,89;p=0,04$). Тісні негативні зв'язки були виявлені між АЧТЧ та рівнем холестерину ($r=-0,66; p=0,03$) і ІМТ ($r=-0,63;p=0,02$), а також рівнем АТ III та ІМТ ($r=-0,82;p=0,01$) за шкалою GRACE. За шкалою TIMI тісний негативний зв'язок був виявлений між АТ III та віком ($r=-0,77;p=0,02$).

Визначення відрізнних значень параметрів плазмово-коагуляційного гемостазу, яке би асоціювалось із зростанням частоти ККТ, було здійснено після розрахунку ВШ настання ККТ при покрокових значеннях АЧТЧ, ТЧ, фібриногену, АТ ІІІ, протеїну С, РФМК та ХІа ЗФ (рис.6.2.1). 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 ІІІ <85% у 2,2 раз 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 ХІа ЗФ та концентрації РФМК виявився достовірно не значущим ($p>0,05$).

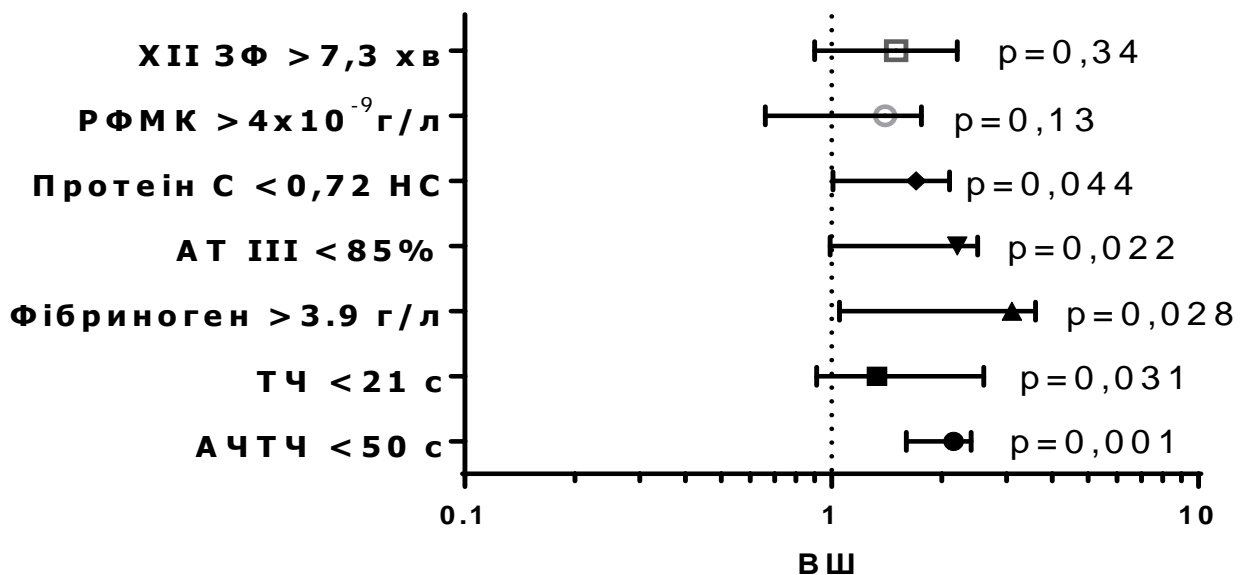


Рис. 6.2.1. Коагуляційні фактори ризику несприятливого перебігу ГКСбСТ (смерть від усіх причин, ІМ).

У кардіології вже багато років значні зусилля прикладаються в сфері прогнозування наслідків ГКС, зокрема ІМ. Встановлені ряд чинників, які зумовлюють гірший короткотривалий та довготривалий прогноз після перенесеного ІМ. Пошук нових предикторів несприятливого перебігу ГКС в даній роботі був розпочатий із стратифікації ризику і розподілу на групи хворих за існуючими шкалами TIMI та GRACE.

Перспективне дослідження пацієнтів жіночої статі із ГКСбСТ 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 III порівняно із групою I та II. Слід зауважити, що гіперкоагуляційний стан системи гемостазу був виявлений на тлі лікування фондапаринуксом натрію та еноксапарином натрію, які не потребують лабораторного контролю їх ефективності [76]. Проте, отримані зміни серед вказаної групи хворих, вимагають моніторингу АЧТЧ та ТЧ та/або можливого подовження тривалості призначення антикоагулянтної терапії, ніж це рекомендовано чинними настановами [138, 306].

Відомо, що найбільш значущим коагулологічним предиктором атеротромбозу є фібриноген, який проявив себе, як незалежний чинник ризику в ряді проспективних досліджень [3]. Патогенетичне значення фібриногену може бути обумовлено тим, що він підвищує в'язкість плазми, агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, перетворюється в атеросклеротичних бляшках у фібрин [12]. За результатами нашого дослідження фібриноген, перевищуючи верхнє порогове значення, був найбільшим в групах високого ризику, що ще раз підкреслює його значення у виявленні протромбогенних станів.

Активованій протеїн С, який при взаємодії з протеїном S припиняє утворення фібрину, і АТІІІ, який нейтралізує активність тромбіну та інших активованих чинників згортання крові, запобігають розвитку гіперкоагуляційного стану крові. Звісно, ризик розвитку тромботичних ускладнень у хворих із атеросклеротичним ураженням коронарних артерій зростає із зниженням в крові активності природніх антикоагулянтів [3]. В результаті проведеного аналізу активність АТ ІІІ знаходилась нижче референтної межі в групах жінок високого ризику несприятливого перебігу ГКС за обома шкалами, з більш достовірним зниженням за GRACE. Подібна картина спостерігалась і з НС протеїну С. Виснаження природніх антикоагулянтів могло

бути зумовлене їх надмірним споживанням, що, на прикладі змін АЧТЧ, призвело до зниження протизгортуючого потенціалу плазми.

В той час, як концентрація РФМК залишалась практично незмінною, у жінок із ГКСбST із зростанням ризику за обома прогностичними моделями подовжувалась тривалість XIIa ЗФ. Тенденція до пригнічення фібринолітичної системи була більш вираженою в групі високого ризику за шкалою GRACE в порівнянні із TIMI.

В ході проведення дослідження виявлено, що найбільш виражений вплив на прогноз ГКСбST та розвиток серцево-судинних подій, а саме розвиток смерті від усіх причин, ІМ та стенокардії, мали наступні показники плазмового – коагуляційного гемостазу: АЧТЧ <50 с, ТЧ <21 с, АТ III <85%, протеїн С <0,72 НС та фібриноген >3,9 г/л. Враховуючи останні зазначені параметри із вказаними пороговими значеннями можуть бути використані в якості додаткових коагуляційних чинників ризику розвитку комбінованої серцево-судинної кінцевої точки.

Клінічне значення даного дослідження полягає в тому, що встановлений факт взаємозв'язку змін показників плазмового гемостазу із ризиком несприятливого прогнозу ГКСбST може допомогти у виявленні пацієнтів жіночої статі високого ризику тромботичних ускладнень та смерті від усіх причин.

Таким чином, у жінок на ГКСбST вираженість гіперкоагуляційного стану крові, який проявляється вкороченням тривалості АЧТЧ та ТЧ, зниженням антикоагулянтного потенціалу із пригніченням активності АТ III та протеїну С та фібринолітичної здатності із подовженням тривалості XIIa ЗФ та гіперфібриногенемією, зростає із ризиком розвитку несприятливого перебігу основного захворювання, оціненого за шкалами TIMI та GRACE. Вираженість змін є більшою в групі високого ризику за шкалою GRACE.

За даними багатofакторного аналізу додатковими незалежними предикторами несприятливого перебігу ГКСбСТ у жінок є АЧТЧ <50 с (ВШ 2.15;95%ДІ 1.6-2.40, p=0,001), ТЧ <21 с (ВШ 1.33;95%ДІ 0.91-2.60, p=0,031), АТ ІІІ <85% (ВШ 2.20;95%ДІ 0.99-2.50, p=0,022), протеїн С <0,72 НС (ВШ 1.70;95%ДІ 1.01-2.10, p=0,044) та фібриноген >3,9 г/л (ВШ 3.10;95%ДІ 1.05-3.60, p=0,028).

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

1. 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. журнал. – 2015. – № 4. – С. 67–72.
2. Нетяженко Н. В. Дослідження плазмової системи гемостазу в жінок із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST / Н. В. Нетяженко // Кардиология: от науки к практике. – 2015. – № 3. – С. 5–12.

РОЗДІЛ 7

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГЕНДЕРНИХ ВІДМІННОСТЕЙ ПАРАМЕТРІВ ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ІЗ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

7.1 Агрегаційна активність тромбоцитів у жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST

Вивченню питань, які стосуються особливостей перебігу ГКСізST у пацієнтів з різними чинниками ризику та супутніми захворюванням, присвячена значна кількість досліджень не тільки в Україні, а і поза її межами, що обумовлено, перш за все високим відсотком ускладнень, незважаючи на вагомий досягнення його лікуванні [43]. В той же час, дослідження первинного гемостазу у хворих із гострими формами ІХС найчастіше залишається поза увагою, проте, саме порушення функціонування судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу є чи не ініціальним в розвитку Q- ІМ. Комплексні вивчення тромбоцитарного гемостазу дозволяють виявляти гіпо- або гіперагрегаційні зрушення в системному кровотоці, зміни активності тромбоцитів під час захворювання, а також попередити ускладнення та серцево-судинні «події» на ранньому етапі діагностики захворювання [54, 258, 296п]. Порушення фізіологічної рівноваги функціонування найважливіших ланок гемостазу вже тривалий час розглядається, як основний патогенетичний фактор тромботичних ускладнень у хворих з ІХС [232, 271].

Згідно із даними низки досліджень, додатковим чинником ризику виникнення ускладнень ГКСізST і тяжчого його перебігу у представниць жіночої статі є особливості тромбоцитарної ланки в них, із більш раннім залученням тромбоцитів у процес тромбоутворення, тоді як тести прокоагуляційної активності крові можуть залишатись ще певний час у межах норми [96, 128, 311]. Проте, при аналізі публікацій на цю тему стає доволі очевидним, що увага

дослідників в цілому не зосереджена на вивченні тромбоцитарного гемостазу серед пацієнтів жіночої статі та його впливу на перебіг ГКС. Результати вивчення особливостей тромбоцитарної ланки та перебігу ГКС у жінок залишаються фрагментарними або суперечливими, незважаючи на дані окремих досліджень, за якими агрегаційна активність тромбоцитів тісною корелює із жіночою статтю.

Виявленню особливостей судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та їх вплив на клінічний перебіг та найближчі наслідки серед жінок із ГКСізST за даними вивчення агрегації спонтанної та індукованої різними індукторами тромбоцитів і була присвячена дана частина нашої роботи.

Задля вирішення поставленої задачі під нашим спостереженням знаходилось 45 жінок віком від 55 до 68 років (в середньому $60,1 \pm 2,2$) років із ГКСізST, які перебували на лікуванні у відділенні кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва із установленим діагнозом ГКСізST відповідно до рекомендацій ЄТК на підставі клінічних, електрокардіографічних, біохімічних ознак [139]. Пацієнтів на ГКСізST після проведення фібринолітичної терапії розподілили на три групи за шкалою стратифікації ризику для прогнозування смертності впродовж наступних 30 днів [298]. Групу I склали 15 жінок із ризиком летальності $<1\%$, групу II - 15 жінок із ризиком від 1 до 4% і 15 жінок склали групу III із ризиком $\geq 4\%$.

Клінічна характеристика хворих, які були включені у дослідження, наведена в таблиці 7.1.1

Таблиця 7.1.1

Клінічна характеристика хворих жіночої статі на ГКС трьох груп на час введення у дослідження

Показник	Група I (n=15)	Група II(n=15)	Група III(n=15)	p ₁	p ₂	p ₃
1	2	3	4	5	6	7
Вік, роки (M±σ), роки	58±2,2	60±2,1	63±3,2	>0,05	>0,05	>0,05
Чинники серцево-судинного ризику						
Паління (n, %)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	4 (26,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (n, %)	9 (60,0%)	8 (53,3%)	9 (60,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
ІМТ 25-29,9 кг/м ² (n, %)	4 (26,7%)	5 (33,3%)	3 (40,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
ІМТ > 30 кг/м ² (n, %)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
ІМТ (M± σ), кг/м ²	27,1±0,8	27,8 ±1,0	25,1±0,3	>0,05	>0,05	>0,05
АГ (n, %)	12 (80,0%)	14 (93,3%)	15 (100,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (M± σ), г/м ²	99±3,2	101±2,2	102±1,2	>0,05	>0,05	>0,05
САТ за даними анамнезу (M± σ), мм рт. Ст	159±2,2	150±3,9	158±3,2	>0,05	>0,05	>0,05
ДАТ за даними анамнезу (M± σ), мм рт. Ст	101±2,6	104±1,4	102±1,2	>0,05	>0,05	>0,05
ЦД типу 2 (n, %)	1(6,7%)	3 (20,0%)	3 (20,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Глюкоза на момент поступлення (M± σ), ммоль/л	6,3±0,09	6,8±0,21	6,7±0,11	>0,05	>0,05	>0,05
Глюкоза натще (M± σ), ммоль/л	5,4±0,09	5,5±0,11	5,9±0,08	>0,05	>0,05	>0,05
Загальний холестерин (M± σ)	4,9±0,1	5,9±0,7	5,3±0,2	>0,05	>0,05	>0,05
Гіперхолестеринемія (n, %)	7 (46,7%)	4,9±0,1	6 (40,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Обтяжена спадковість щодо ІХС (n, %)	5 (33,3%)	6 (40,0%)	7 (46,7%)	>0,05	>0,05	>0,05

продовження таблиці 7.1.1

1	2	3	4	5	6	7
Дані анамнезу						
Стабільна стенокардія (n, %)	10 (66,7%)	11 (73,3%)	13 (86,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
Інфаркт міокарда (n, %)	4 (26,7%)	5 (33,3%)	6 (40,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
ПКВ (n, %)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	6 (40,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
ЦД типу 2 (n, %)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
Транзиторна ішемічна атака (n, %)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	3 (20,0)	>0,05	>0,05	>0,05
Виразка шлунку чи 12палої кишки (n, %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	>0,05	>0,05	>0,05
Лікування до ГКС (амбулаторне)						
АСК (n, %)	10 (66,7%)	11 (73,3%)	13 (86,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
Клопідогрель (n, %)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
β –адреноблокатори (n, %)	6 (40,0%)	7 (46,7%)	7 (46,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
Статини (n, %)	8 (53,3%)	9 (60,0%)	7 (46,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
іАПФ (n, %)	14 (93,3%)	11 (73,3%)	12 (80,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Тіазидні діуретики (n, %)	5 (33,3%)	6 (40,0%)	6 (40,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Нітрогліцерин (n, %)	10 (66,7%)	11 (73,3%)	11 (73,3%)	>0,05	>0,05	>0,05

продовження таблиці 7.1.1

1	2	3	4	5	6	7
Лікування ГКС в стаціонарі						
ТЛТ (n, %)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
АСК (n, %)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Клопідогрель (n, %)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Фондапаринукс натрія	15 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
β –адреноблокатори (n, %)	12 (86,7%)	13 (86,7%)	13 (86,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
Статини (n, %)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Нітрати (n, %)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
іАПФ (n, %)	14 (93,3%)	12 (80,0%)	14 (93,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
Діуретики (n, %)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	5 (33,3%)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: p_1 - статистична різниця показників групи I та групи II, p_2 - статистична різниця показників групи II та групи III, p_3 - статистична різниця показників групи I та групи III

Згідно отриманих даних жінки всіх груп були співставними за віком, супутніми захворюваннями та амбулаторним лікуванням до моменту госпіталізації. 4 (26,7%) хворих групи I, 5 (33,3%)- групи II та 6 (40,0%) - групи

III в минулому перенесли ІМ. У жінок групи I в 66,7% випадків до госпіталізації була діагностовано стабільна стенокардія, в групах II та III в 73,3% і 86,7%, відповідно. Попередня тривала терапія АСК виконувалась у 10-ти (66,7%) хворих групи I, у 11-ти (73,3%) хворих групи II та у 13 (86,7%) –групи III, лікування клопідогрелем проводилось в групах I та II в 33,3 % і в групі III в 26,7% (всі $p > 0,05$).

Серед клінічних чинників ризику серцево-судинних захворювань у всіх пацієнтів із ГКС превалювала АГ, яка була діагностована у 12 (80,0%) жінок групи низького ризику (група I), у 14 (93,3%) –групи помірного ризику (група II) і у 15 (100,0%) –групи високого ризику смертності впродовж наступних 30 днів. ЦД типу 2 був виявлений у 1(6,7%) групи I та у 3 (20,0%) в групах II та III. Майже у половини жінок в кожній групі було встановлено порушення ліпідного профілю, переваги в активних курцях серед трьох досліджуваних груп не було відмічено.

При спостереженні за станом пацієнтів зверталась увагу на розвиток ознак ГЛШН і таких ускладнень, як порушення ритму серця (екстрасистолічна аритмія Lown III-IV, фібриляція шлуночків/ шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь, яка вперше виникла), порушення провідності (атріовентрикулярна блокада II-III ст.), рання постінфарктна стенокардія, нефатальний ре- ІМ, розрив з гемотампонадою, летальність.

Хворих включали в дослідження в першу добу після госпіталізації. Критерії включення детально описані в розділі 2. Обстеження хворих, окрім клінічного, стандартного лабораторного, ЕКГ в 12 відведеннях, ЕХО-КГ, рентгенографії органів грудної клітки включало одноразове вивчення судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Методика вивчення функції тромбоцитів наведена в розділі 2.2. В якості індукторів агрегації використовували АК в дозі 1,0 ммоль, АДФ в дозі 2,5 мкмоль, колаген-1,25 мг/мл, адреналін-5 мкмоль, згідно з настановою щодо оцінки розладів тромбоцитарної активності [164].

Лікування основного захворювання та його ускладнень проводили у відповідності з рекомендаціями [139]. Всім пацієнткам досліджуваних груп була проведена тромболітична терапія з використанням стрептокінази. Антикоагулянтна терапія була призначена всім пацієнткам (100,0%) із використанням фондапаринукса натрію. Ацетилсаліцилова кислота призначалась в навантажувальній дозі 150-325 мг, в подальшому в дозі 75-100 мг (100% хворих), клопідогрель в дозі 300 мг у пацієнтів ≤ 75 років, і в подальшому в дозі 75 мг (100% хворих).

Результати змін агрегації тромбоцитів при використанні двох методів наведені на рис.7.1.1 та рис.7.1.2. При аналізі середніх величин ступеню агрегації тромбоцитів в першу добу після розвитку ГКС виявлений достовірно вищий вихідний рівень спонтанної агрегації тромбоцитів серед жінок групи III, як в порівнянні із групою I на 18,2% , так і з групою II на 10,1% ($p < 0,01$).

На тлі прийому антитромбоцитарних засобів показники середнього ступеню агрегації тромбоцитів зростали в порівнянні зі спонтанною у всіх трьох групах при додавання АК в якості індуктора. За даними ТДм в групі жінок низького ризику агрегаційна активність збільшилась на 13,5%, в групі помірного ризику на 15,7% і в групі високого ризику на 16,6%. При цьому були виявлені статистично значимі відмінності у показниках групи I та II ($p < 0,05$), I та III ($p < 0,001$) та груп II та III ($p < 0,05$). Результати ФСПм виявили схожі відмінності між групами, щоправда із більшою достовірною різницею (між групою I і II $p < 0,01$, I і III та II і III $p < 0,001$). В той же час, звертає на себе увагу більший приріст від середніх величин спонтанної агрегації ступеню АК- індукованої агрегації в порівнянні з ТДм. Так, в групі I цей показник збільшився на 18,9%, в групі II –на 24,2%, і в групі III на 34,9%.

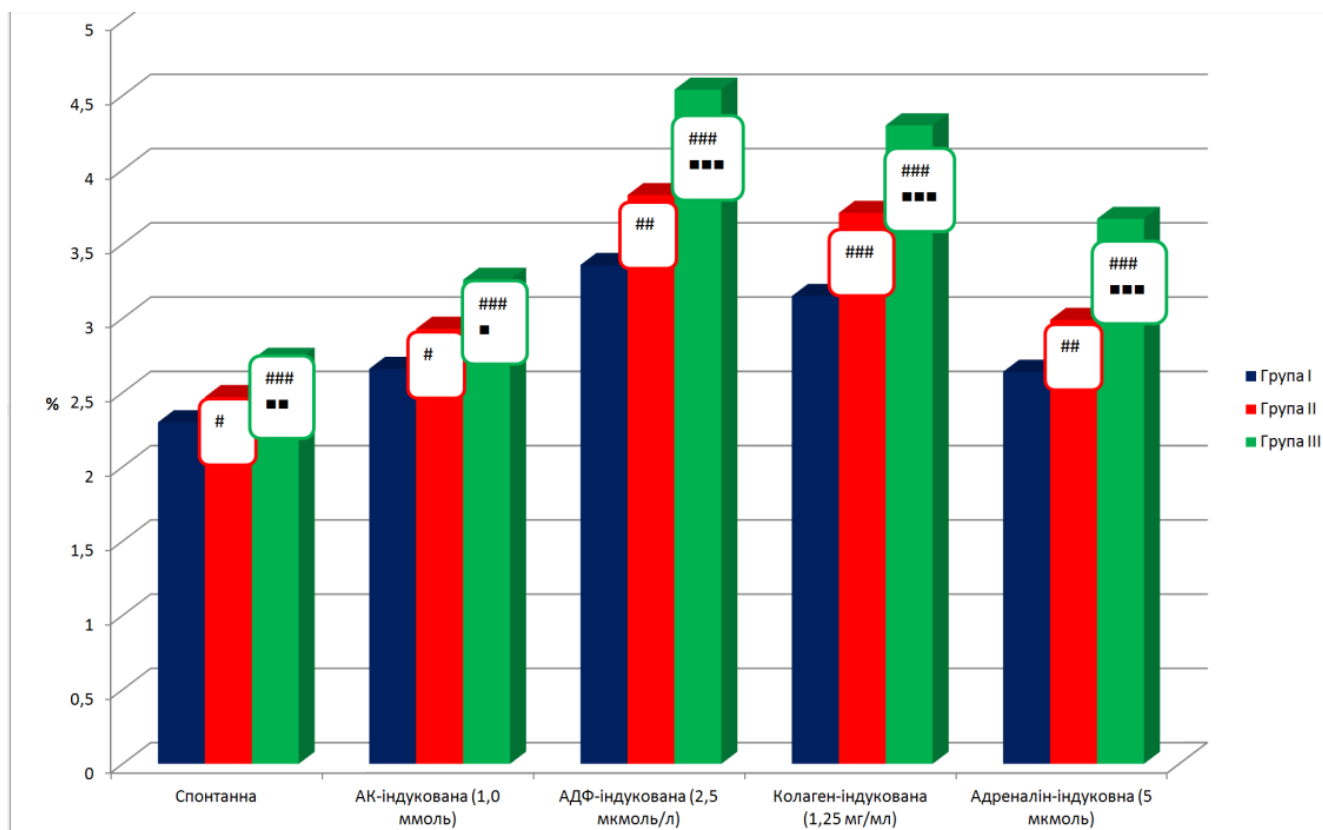


Рисунок 7.1.1. Середні величини ступеню (%) агрегації тромбоцитів у венозній крові у першу добу після госпіталізації у хворих всіх груп за даними турбодиметричного методу

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.

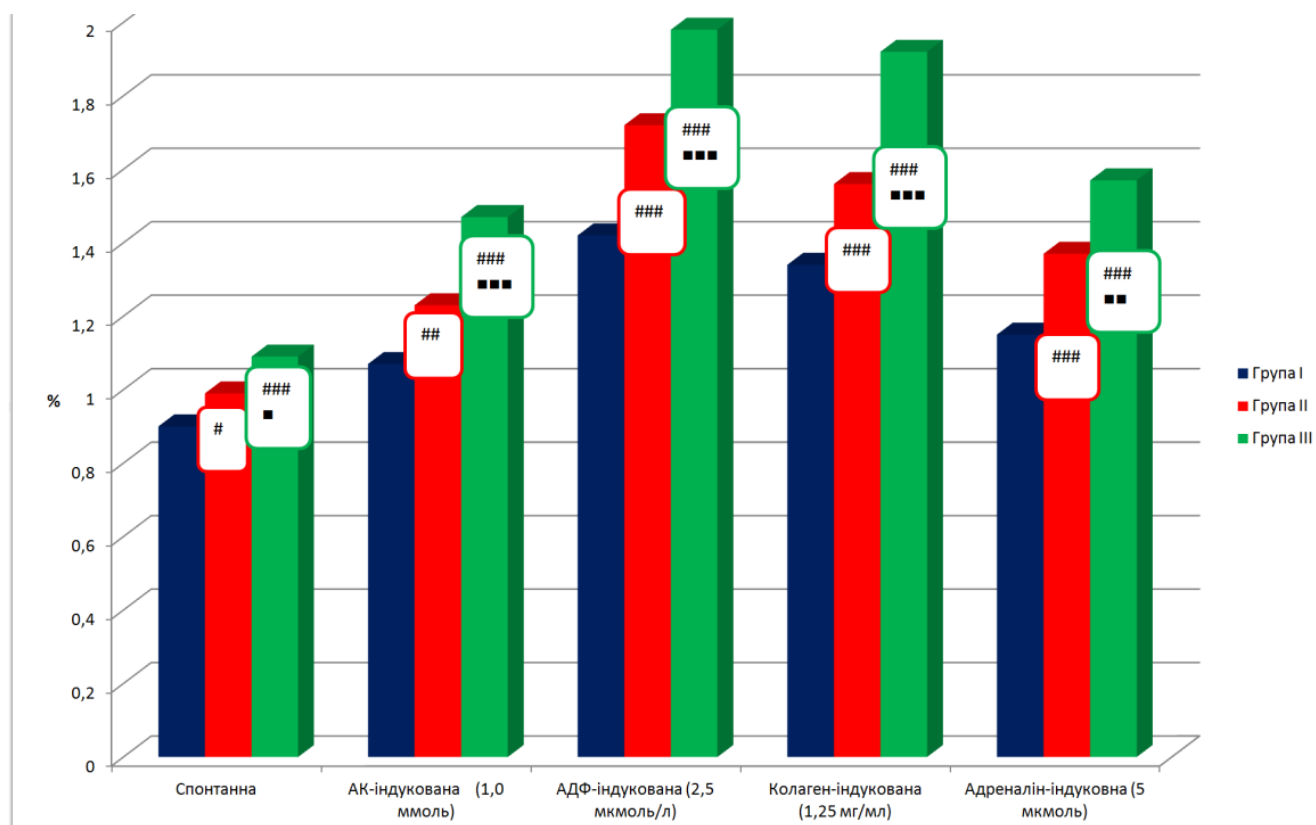


Рисунок 7.1.2. Середні величини ступеню (ВО) агрегації тромбоцитів у венозній крові у першу добу після госпіталізації у хворих всіх груп за даними методу флукутації світпропускання

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, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат.

Порівняння середніх показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів між трьома досліджуваними групами дозволило виявити зростання ступеню агрегації за даними ТДм в групі I на 46,1%, в групі II- на 55,1% і в групі III на 66,9% в порівнянні із даними вихідного рівня (спонтанної агрегації). На тлі прийому клопідогрелю найбільший показник виявлений в групі III в 1,4 рази в порівнянні із групою I ($p < 0,001$) та в 1,2 рази в порівнянні із групою II ($p < 0,001$), найнижчий- в групі I на 1,2 рази в порівнянні з групою II ($p < 0,01$). При порівнянні результатів дослідження за даними ФСПм було встановлено

підвищення ступеню агрегації у всіх трьох групах жінок на 57,8% в групі низького ризику, на 73,7% в групі помірного ризику і в групі високого ризику на 66,9%. При цьому на відміну від результатів ТДм достовірна різниця була вищою при порівнянні груп II та I ($p < 0,01$). Група III із групами II та I мали подібні значущі відмінності (всі $p < 0,01$).

Показники колаген-індукованої агрегації тромбоцитів серед жінок з ГКСізST зростали із ризиком смертності впродовж 30 днів після ІМ на 36,9% в групі I, на 50,2% в групі II в групі III на 58,2%, досягаючи максимального значення, в порівнянні із спонтанною агрегацією. ФСПм виявив збільшення від вихідного рівня на 48,8% в групі низького ризику, на 57,5% в групі помірного ризику і на 76,1% в групі високого ризику. При використанні обох методів дослідження агрегації тромбоцитів (ТДм і ФСПм) визначені значимі відмінності у показниках групи I та II, I та III та груп II та III (всі $p < 0,001$).

Додавання адреналіну в якості індуктора агрегації зумовило збільшення показників середнього ступеня агрегації тромбоцитів у всіх трьох досліджуваних групах при використанні обох методів. ТДм, так і при вивченні ФСПм. В групі I вказаний показник зростав при використанні ТДм на 14,2%, в той час як за даними ФСПм вдвічі більше (на 27,8%) в порівнянні із результатами спонтанної агрегації. В групі II та III агрегаційна здатність тромбоцитів зростала на 21,0% і 34,9% за даними ТДм, при цьому збільшення середнього розміру агрегатів за даними ФСПм на 38,3 і 44,0%, відповідно. Як і при використанні вказаних вище індукторів агрегації, застосування адреналіну виявило найбільший ступінь агрегації тромбоцитів в групі III при вивченні двома методами із достовірно значущою різницею із групами II ($p < 0,001$) та I ($p < 0,01$). В той же час були виявлені значимі відмінності у показниках групи I та II ($p < 0,01$).

Порівняльні дані особливостей клінічного перебігу та летальності серед жінок з різним ризиком смертності впродовж 30 днів за даними шкали ТІМІ представлені на рисунку 7.1.3.

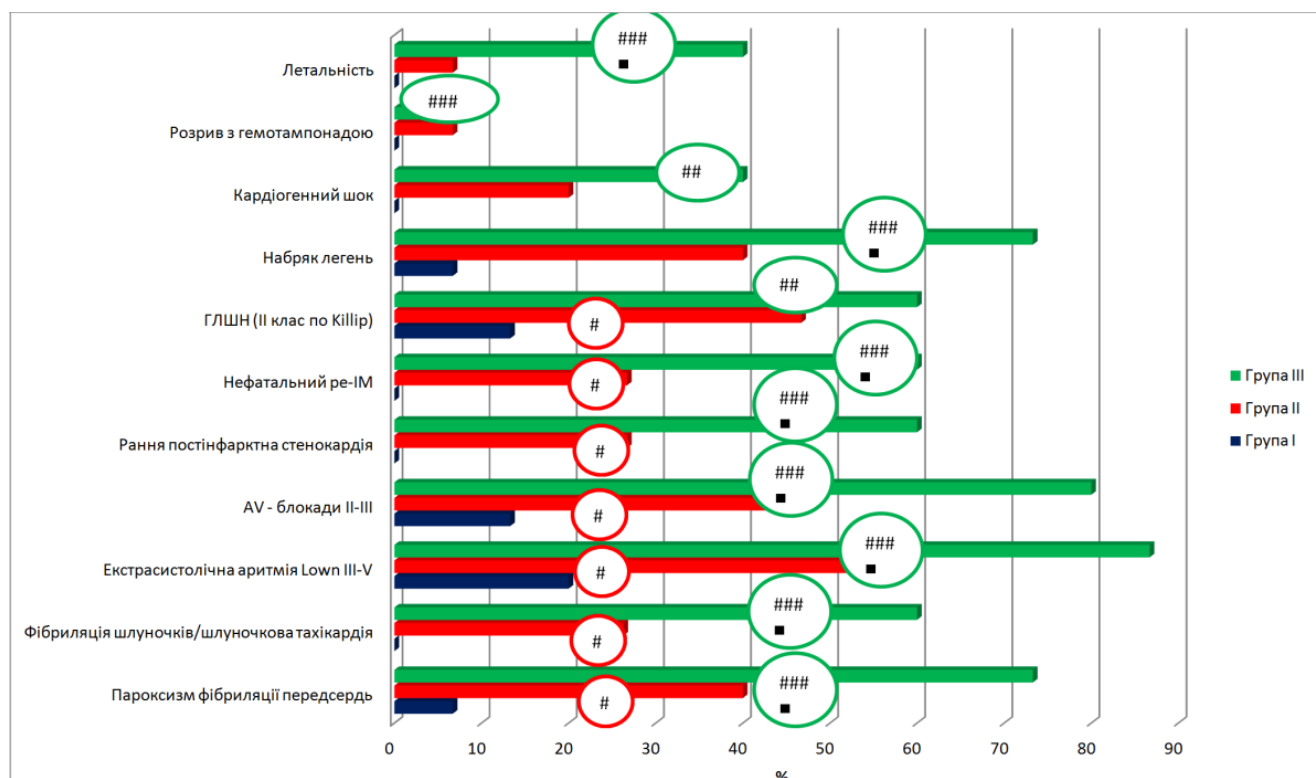


Рис.7.1.3 Частота ускладнень ГКС та госпітальної летальної летальності у хворих всіх груп

Примітки: ГЛШН-гостра лівошлуночкова недостатність, ІМ-інфаркт міокарда, АВ-атріовентрикулярні блокади; 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

При аналізі частоти ускладнень ГКС, виявлено, що серед пацієнтів високого ризику частіше (73,3%) фіксувались порушення ритму у вигляді пароксизму фібриляції передсердь, ніж у жінок групи низького (6,7%, $p < 0,001$) та помірного ризику (40,0%, $p < 0,05$). Частота виникнення фібриляції шлуночків/шлуночкова тахікардія зростала із ризиком смертності в групі II (26,7%, $p < 0,05$) і в групі III (60,0% $p < 0,001$) в порівнянні із групою I. Відмінності були виявлені і в частоті виникнення порушення провідності. Так, відмічена тенденція до зростання частоти екстрасистолічної аритмії по Lown III-V із ризиком смертності, досягаючи максимального значення в групі III 86,7%, в порівнянні із 20,0% в групі I ($p < 0,001$) та з 53,3% в групі II ($p < 0,05$). Крім того, група II достовірно відрізнялась за вказаними показниками від групи I ($p < 0,05$).

За частотою виникнення ранньої постінфарктної стенокардії та нефатального ре-ІМ достовірно відрізнялись жінки високого ризику за шкалою ТІМІ, як в порівнянні із групою низького ризику (для обох ускладнень 0(0,0%), $p < 0,001$), так і в порівнянні із групою помірного ризику (для обох ускладнень 4 (26,7%), $p < 0,05$).

В структурі ускладнень госпітального періоду (рис.7.1.3) особливої уваги заслуговує ГЛШН, яка значно частіше виникала в групі високого ризику, в порівнянні із групами низького та помірного. В групі III гостра серцева недостатність достовірно частіше проявлялась застійними явищами в легенях у вигляді набряку легень (11 (73,3%)), в порівнянні з групами I та II, в яких превалював II клас ГЛШН (2 (13,3%), $p < 0,001$, і 7 (46,7%), $p < 0,05$, відповідно). У жінок групи високого ризику частіше в порівнянні з групою помірного ризику спостерігався вкрай тяжкий варіант гострої серцевої недостатності –кардіогенний шок (40,0% проти 20,0%, $p < 0,01$). Достовірно вищою в групі III була і частота летальності, як порівняно із групою I (40,0% проти 0,0%, $p < 0,001$), так і з групою II (40,0% проти 6,7%, $p < 0,05$). Серед досліджуваних груп не виявлено розбіжностей щодо частоти розрива міокарда із гемотампонадою.

Однією із простих і відомих предикторних систем є індекс, запропонований групою ТІМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Даний метод дозволяє виявити ймовірність летального наслідку ІМ впродовж 30 днів від початку захворювання, яким була виконана тромболітична терапія.

Всім пацієнтам нашого дослідження було проведено ефективне (з резолуцією сегмента ST $> 50\%$) тромболітичне лікування і призначена подвійна антитромбоцитарна терапія АСК в комбінації з клопідогрелем з початково навантажувальними дозами. За шкалою ТІМІ всі жінки були розподілені на групи ризику задля оцінки у них спонтанної та індукованої різними індукторами агрегації тромбоцитів.

Нами були використані два методи дослідження: за кривою світпропускання (ТДм) і за середніми розмірами агрегата (ФСІм),- і чотири

індуктори, які прийнято вважати найбільш точними при оцінці агрегаційної здатності тромбоцитів.

Додавання в якості індуктора АК, дозволяє відтворювати *in vitro* процес утворення білого тромбоцитарного тромбу на етапі початкової та другої стадії активації тромбоцитів [164, 232]. Важливо відмітити, що через високу специфічність, АК на сьогодні вважається «золотим стандартом» для верифікації резистентних до АСК пацієнтів. ТДм і ФСПм дозволив виявити у жінок всіх трьох груп з ГКС зростання ступеню агрегації тромбоцитів при додаванні АК, з найбільшим результатом в групі високого ризику. Однак, більш точним виявився ФСПм, за визначенням якого в групі III ступінь агрегації збільшився на 34,9% в порівнянні зі спонтанною агрегацією. Нагадаємо, що за даними Gum та співавт. встановлені критерії відсутності відповіді на дію АСК, один із яких зростання показника агрегації тромбоцитів $\geq 20\%$ від вихідного рівня при застосуванні АК, та $\geq 70\%$ при застосуванні АДФ [66].

В фізіологічних умовах головна роль в ініціації перших етапах активації тромбоцитів належить АДФ, яка стимулює зміни форми та адгезію тромбоцитів. Проведені дослідження агрегації тромбоцитів з використанням ТДм і ФСПм при додаванні АДФ виявили суттєві відмінності у результатах різних груп. Так, додавання АДФ в дозі 2,5 мкмоль/л виявило збільшення ступеню агрегації в групі III за даними ФСПм $\geq 70\%$, що є додатковим критерієм зниження відповіді АСК [66]. Для оцінки відповіді лікування клопідогрелем прийнято оцінювати зниження агрегації тромбоцитів на тлі індукції АДФ по відношенню до вихідного значення. При зниженні агрегації $< 10\%$ пацієнтів розглядають, як нечутливих до дії клопідогрелю. Нами було виявлено зниження чутливості до дії клопідогрелю у всіх трьох груп, з найгіршим результатом в групі високого ризику 30-денної смертності. В нашій роботі для дослідження функціональної активності тромбоцитів ми використовували малі дози АДФ (2.5 мкмоль/л), під впливом якої виникає тільки зворотня агрегація. Важливо використовувати саме таку концентрацію для оцінки підвищеної агрегаційної здатності тромбоцитів [66, 164, 232].

Одним із найважливіших індукторів тромбогенезу прийнято вважати колаген, який не тільки сприяє зв'язуванню та активації фактору Вілебранда, але і на пряму стимулює адгезію тромбоцитів [164, 277]. Значне підвищення колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у жінок III групи, як в порівнянні із групою I, так і в порівнянні із групою II, говорить про більш виражені в групі жінок високого ризику активації фосфоліпази C, процесів, що призводять до секреції тромбоцитарних гранул, та синтез тромбоксану A_2 , що супроводжується різким посиленням міжтромбоцитарної взаємодії.

Агрегація тромбоцитів, яка реєструється при додаванні адреналіну є незворотною і на відміну від АДФ не викликає зміни форми тромбоцитів. За даними нашого дослідження адреналін-індукована агрегація, так, як і колаген-індукована, не виходила за межі референтних значень [164] у всіх трьох групах, проте в групі III суттєво була вищою, при використанні звичайно ТДм та більш точного ФСПм.

Відомо, що жінки мають гірший прогноз ГКС із зростанням вдвічі рівня смертності в порівнянні із чоловіками [271]. Однак, в даній частині нашої роботи ми зосередили увагу на жінках з різним ризиком розвитку смертності за шкалою TIMI. Порівняння гендерних відмінностей перебігу ГКС детально описані в розділі 7.2. Основним результатом нашого дослідження став більш несприятливий перебіг ГКС у жінок з високим ризиком розвитку смертності впродовж 30 днів, які за даними спонтанної та індукованої АК, АДФ, колагеном та адреналіном агрегації тромбоцитів, мали достовірний вищий показник ступеню агрегації тромбоцитів, як в порівнянні із групою низького, так і в порівнянні із групою високого ризику. Підвищений рівень тромбоцитарної активності за даними обох методів зростав із ризиком смертності та сприяв розвитку тяжких ішемічних подій, погіршував найближчий прогноз. У жінок високого ризику за TIMI, порівняно із жінками низького, або помірною ризиків, частота порушень ритму та провідності серця була більшою у вигляді пароксизму фібриляції передсердь в 11 ($p < 0,001$) та 1,8 ($p < 0,05$) разів, фібриляції шлуночків/шлуночкова тахікардія в 9 ($p < 0,001$) та 2,25 ($p < 0,05$) разів, екстрасистолічна аритмія в 4

($p < 0,001$) та 1,6 ($p < 0,05$) разів та AV блокади II та III ст. в 6 ($p < 0,001$) та 1,7 ($p < 0,001$) разів.

Розвиток гострої серцевої недостатності, яка розглядається не тільки, як ускладнення госпітального періоду, але як чинник прогнозу ранніх та віддалених наслідків, розвивалась частіше в групі високого ризику порівняно із групами низького та помірною ризиків. Найбільш важкий варіант гострої серцевої недостатності -кардіогенний шок, виникав з більшою частотою в групі III, в порівнянні лише із групою I ($p < 0,01$) .

Частота ішемічних ускладнень у вигляді ранньої постінфарктної стенокардії та нефатального ре-ІМ також були вищими в групі високого ризику за ТІМІ. Це пояснюється високою агрегаційною здатністю тромбоцитів, визначеною за допомогою таких індукторів, як АК та АДФ, які широко використовуються для діагностики нечутливих до АСК та клопідогрелю пацієнтів. Незважаючи на прийом подвійної антитромбоцитарної терапії з початково навантажувальною дозою, за допомогою ФСПм нами було виявлено зростання ступеню агрегації тромбоцитів $\geq 20\%$ при використанні АК та $\geq 70\%$ при застосуванні АДФ, що за даними літературних джерел прийнято вважати резистентним до дії АСК. Крім того, пригнічення агрегації тромбоцитів $< 10\%$ визначеної при використанні як звичайного ТДм, так і більш точного ФСПм, виявило пацієнтів зі зниженою відповіддю на дію клопідогрелю. Таким чином, встановлено, що в групі високого ризику жінки мають знижену антитромбоцитарну відповідь на подвійну терапію АСК та клопідогрелем.

Цікавим є той факт, що частота ішемічних подій та летальності зростали поряд із тромбоцитарною активністю при спонтанній та індукованій агрегації, незважаючи на адекватне лікування ГКС: усі хворі отримували ефективну тромболітичну терапію стрептокіназою з резолюцією сегмента ST, доведеною ефективністю по ЕКГ та клініці, НФГ/НМГ, АСК, клопідогрель, статини. Результати нашого дослідження продемонстрували, що у пацієнтів жіночої статі високого ризику смертності за шкалою ТІМІ, застосованих методів недостатньо для запобігання у них ішемічних ускладнень. Очевидно, таким пацієнтам потрібні

більші дози антитромбоцитарних засобів, або пошук нових антиагрегантних препаратів, або адекватне їх поєднання в залежності від термін після перенесеного епізоду коронаротромбозу.

Таким чином, важливим додатковим чинником ризику найближчих несприятливих ішемічних наслідків ГКСізST та летальності у жінок є підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів при використанні АК та АДФ на тлі прийому подвійної антитромбоцитарної терапії АСК та клопідогрелем.

Тромбоцитарна активність, визначена за допомогою оцінки агрегації тромбоцитів як за допомогою традиційного ТДм, так і більш точного ФСПм, збільшується у відповідності із ризиком смертності впродовж 30 днів у жінок з ГКСізST. Високу агрегаційну активність слід розглядати додатковим ризиком за шкалою ТІМІ.

Подвійна антитромбоцитарна терапія ГКСізST у жінок високого ризику за шкалою ТІМІ не пригнічує агрегацію тромбоцитів, як при використанні АК, так і АДФ. Визначений за допомогою ФСПм ступінь агрегації тромбоцитів дозволяє виявити нечутливих до дії АСК та клопідогрелю серед жінок групи III.

Клінічний перебіг ГКС з елевацією сегмента ускладнюється порушеннями ритму та провідності, гострою серцевою недостатністю та летальністю в групі високого ризику з достовірною різницею від групи I та II. Частота ускладнень ГКС та летальності могли бути частково обумовлені відсутністю ефективності АСК та клопідогрелю.

7.2. Зміни параметрів тромбоцитарної активності залежно від особливостей перебігу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у пацієнтів жіночої та чоловічої статі

Традиційні чинники ризику розвитку ІХС, такі як гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, ожиріння та ЦД, превалюють у жінок та мають більший несприятливий вплив на перебіг захворювання в порівнянні із чоловіками [67, 97, 106]. В той же час, звичні шкали оцінки ризику [298, 316] не включають оновлені показники і можуть бути недостатніми для прогнозування перебігу ГКС

у жіночої статі. Чинниками ризику слід також вважати рівень високочутливого протеїну С, анамнестичні дані оваріальної дисфункції та синдрому полікістозу яєчників, прееклампсія та гестаційний ЦД під час вагітності, медикаментозне лікування раку молочної залози [52, 64, 112, 240, 244]. Щоправда це далеко не повний перелік провокуючих чинників, які сприяють розвитку ІХС та/або його прогресуванню [238, 240, 313]. Фізіологічні особливості серцево-судинної, ендокринної систем і метаболізму у чоловіків та жінок диктують необхідність диференційного гендерного підходу до лікування та профілактики. В окремих літературних джерелах з'являються дані щодо мінливості відповіді на антитромбоцитарну терапію серед жінок зі стабільними формами ІХС [267], що зумовлює необхідність ретельного вивчення цього питання і серед пацієток на ГКС. Для пошуку причин несприятливого перебігу ГКС у пацієнтів жіночої статі, важливим би став порівняльний аналіз судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих обох статей, на тлі антитромбоцитарної терапії, проте це направлення є маловивченим і недостатньо висвітленим.

Вивченню тромбоцитарного гемостазу хворих на ГКСізСТ та порівнянню агрегаційної здатності тромбоцитів та її вплив на перебіг основного захворювання у жінок та чоловіків і була присвячена дана частина нашої роботи.

У період із грудня 2013 р. по серпень 2014 р у дослідження поступово було залучено 105 хворих на ГКСізСТ, в тому числі 45 жінок та 60 чоловіків віком від 48 до 68 років (у середньому $64 \pm 6,8$ років), яким протягом перших 6 годин від початку симптомів була виконана тромболітична терапія. Всі хворі були госпіталізовані у відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м.Києва, діагноз був підтверджений згідно критеріям клінічних рекомендацій [139]. Основою для розподілу пацієнтів на групи стала шкала ТІМІ, створена для прогнозування розвитку смертності впродовж наступних 30 днів у пацієнтів, яким була проведена фібринолітична терапія [263]. Пацієнти обох статей були розподілені на 3 групи згідно шкали ТІМІ. Групу I склали 15 жінок

та 20 чоловіків із ризиком летальності <1%, групу II -15 жінок та 18 чоловіків із ризиком від 1 до 4% і 15 жінок та 22 чоловіка склали групу III із ризиком $\geq 4\%$.

Критерії виключення описані в розділі 2.1. Результати клінічної характеристики хворих обох статей трьох груп із урахуванням лікування до та впродовж госпіталізації наведена в розділі 2.1. Пацієнти всіх груп не відрізнялись за віком, супутніми захворюваннями та призначеним лікуванням до та під час госпітального періоду. На 1-шу добу після госпіталізації (але не раніше 12 годин після закінчення введення тромболітичного препарату) виконували обстеження хворих, яке окрім клінічного, стандартного лабораторного, ЕКГ в 12 відведеннях, ЕХО-КГ, рентгенографії органів грудної клітки включало вивчення судинно-тромбоцитарного гемостазу. Методика оцінки агрегації тромбоцитів наведена в розділі 2.2.

Перебіг ГКС оцінювався протягом всього госпітального періоду (в середньому $18,0 \pm 4,1$ доби). Кінцевими точками дослідження були гостра лівошлуночкова недостатність, оцінена за класифікацією Killip-Kimbal від II до IV класу, порушення ритму серця (екстрасистолічна аритмія Lown III-IV, фібриляція шлуночків/ шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь, яка вперше виникла) та провідності (атріовентрикулярна блокада II-III ст.), рання постінфарктна стенокардія, нефатальний ре-ІМ та смерть внаслідок всіх причин.

Детальний аналіз особливостей змін тромбоцитарного гемостазу та перебігу ГКС із ST виключно у жінок представлений розділі 7.1.

Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів (% і ВО, відповідно) наведений на рисунку 7.2.1.

Аналіз тромбоцитарного гемостазу за даними спонтанної агрегації тромбоцитів виявив достовірне зростання ступеню агрегації тромбоцитів паралельно із ризиком госпітальної летальності за шкалою ТІМІ в групі II та III серед жінок, та лише в групі III серед чоловіків. Крім того, ФСПм у жінок встановлене переважання показника тромбоцитарної активності на 12,5% в

порівнянні із чоловіками групи II ($p < 0,01$) та на 9,0% в групі III ($p < 0,05$), в той час як ТДм лише в групі III на 8,8% ($p < 0,05$).

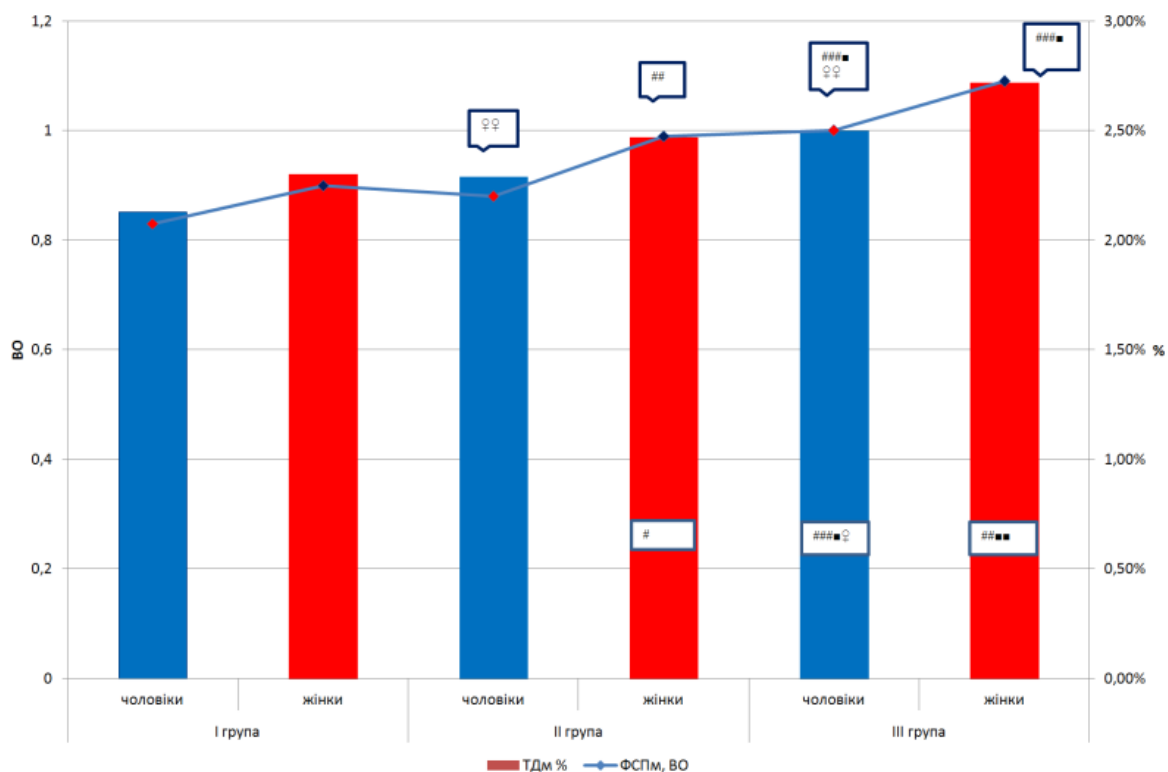


Рис.7.2.1. Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів, % і ВО

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками

ТДм-турбодиметричний метод, ФСПм-, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат.

Ступінь агрегації тромбоцитів із використанням в якості індуктору АК в концентрації 1,0 ммоль у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів (% і ВО, відповідно) наведений на рисунку 7.2.2.

У пацієнтів обох статей на ГКС додавання АК призвело до достовірного зростання ступеню агрегації тромбоцитів в групах II і III в порівнянні із групою I ($p < 0,05$). Зростання тромбоцитарної активності не перевищувало 20,0% при оцінці

ТДм, проте досягало 24,0% та 35,0% серед жінок в групах II та III за даними ФСПм в порівнянні зі спонтанною агрегацією. Параметри тромбоцитарного гемостазу на 17,1 % були вищими серед жінок в групі II та на 22,5% в групі III порівняно із чоловіками за даними середнього розміру агрегатів, проти 10,5% в групі III за даними кривої світлопропускання.

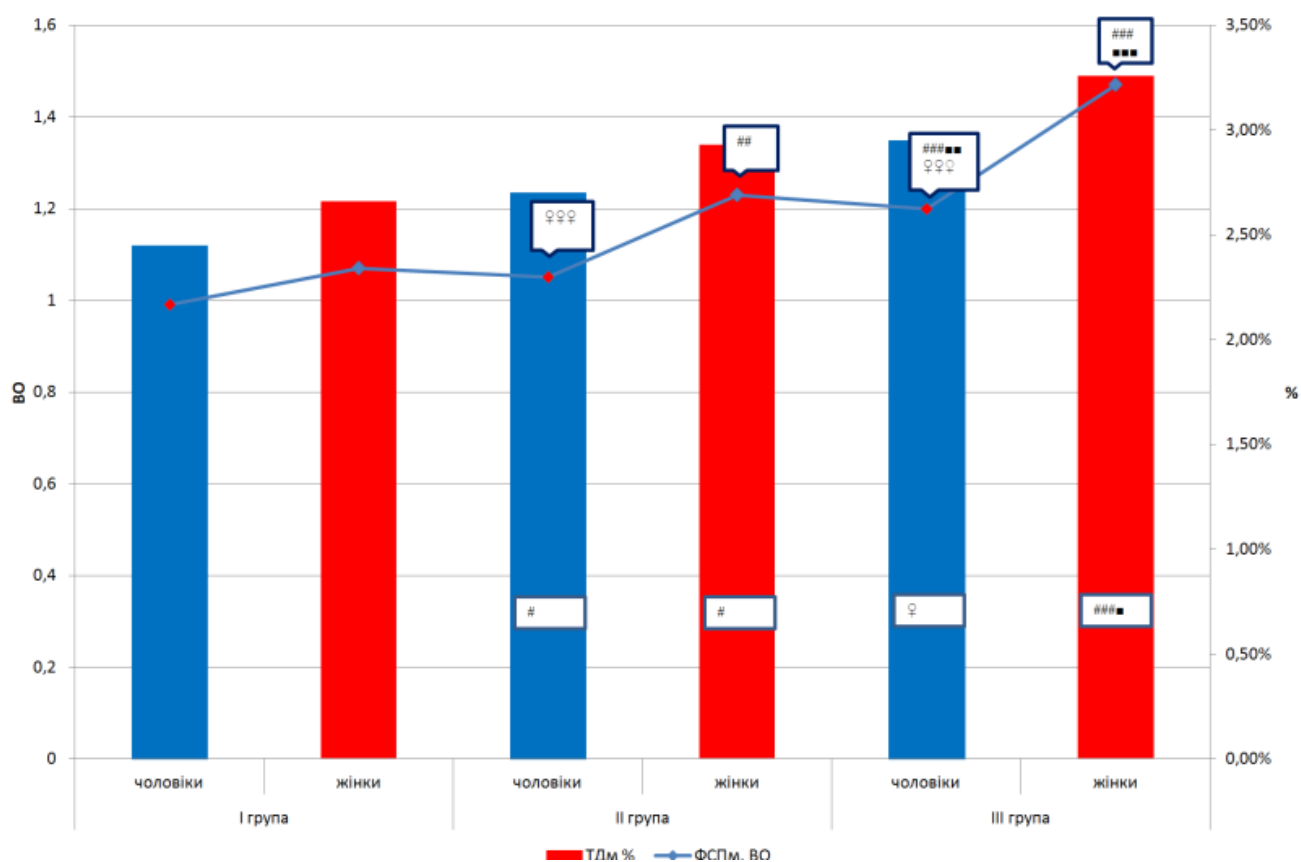


Рисунок 7.2.2. Ступінь індукованої агрегації з АК (1,0 ммоль) у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів, % і ВО

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками

ТДм-турбодиметричний метод, ФСПм-, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат.

Ступінь агрегації тромбоцитів із використанням, в якості індуктору АДФ, в концентрації 1,0 ммоль у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів (% і ВО, відповідно) наведений на рисунку 7.2.3.

Аналіз АДФ-індукованої агрегації показав вірогідну відмінність ступеню агрегації тромбоцитів у жінок в порівнянні із чоловіками в групі III на 17,5% за даними ТДМ і на 20,2% та на 50,0% в групах II та III, відповідно, за даними ФСПм (всі $p < 0,001$). Поступове зростання АК-індукованої агрегації тромбоцитів із ризиком летальності за шкалою ТІМІ, спостерігалось серед обох статей, проте найбільший приріст ступеню агрегації в порівнянні із даними спонтанної агрегації було виявлено серед жінок групи III за даними ТДм (на 36,0%) та за даними ФСПм серед жінок групи II (на 32,0%) та III (на 76,0%).

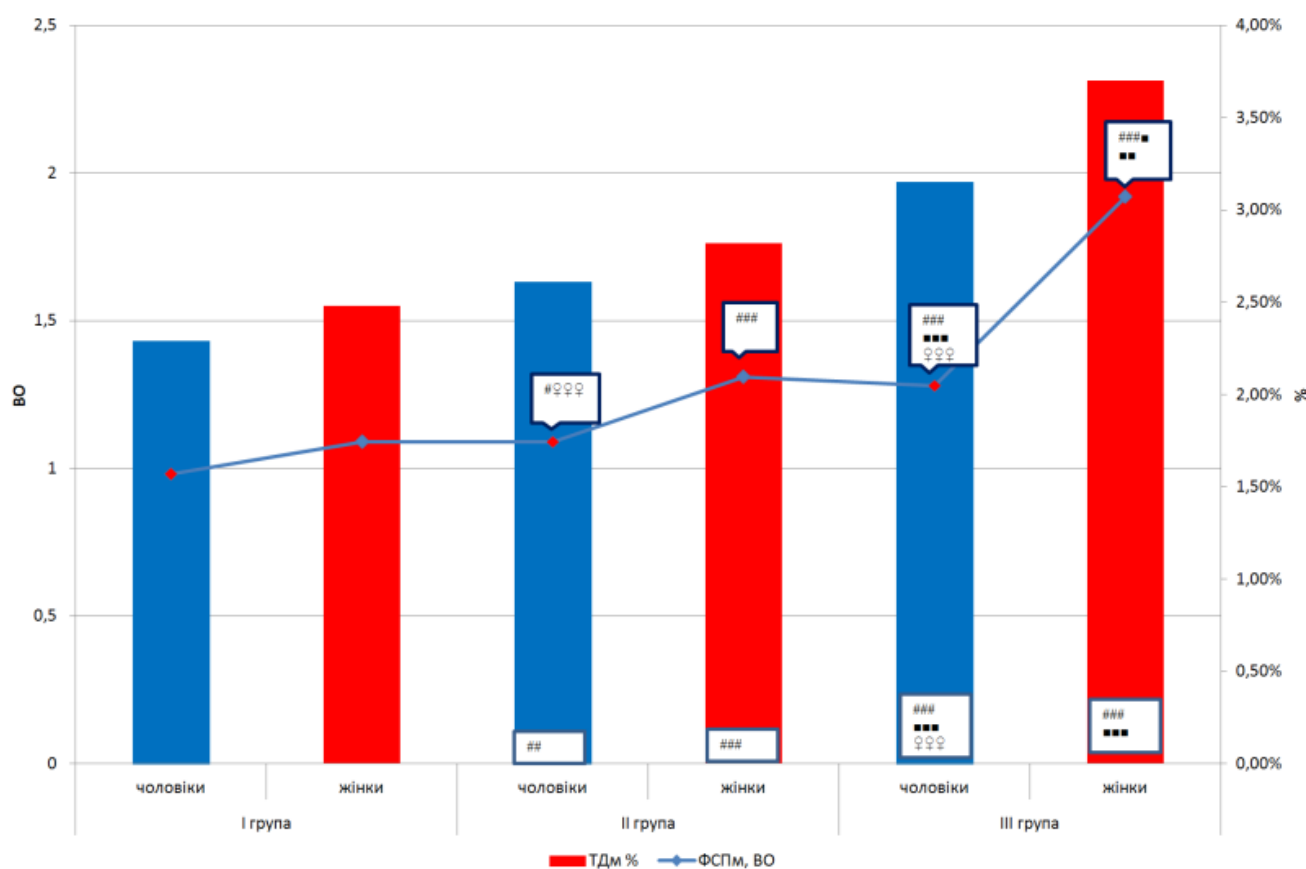


Рисунок 7.2.3. Ступінь індукованої агрегації з АДФ (2,5 мкмоль/л) у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів, % і ВО

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками

ТДм-турбодиметричний метод, ФСПм-, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат.

Ступінь агрегації тромбоцитів із використанням, в якості індуктору колагену, в концентрації (1,25 мг/мл) у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів (% і ВО, відповідно) наведено на рисунку 7.2.4.

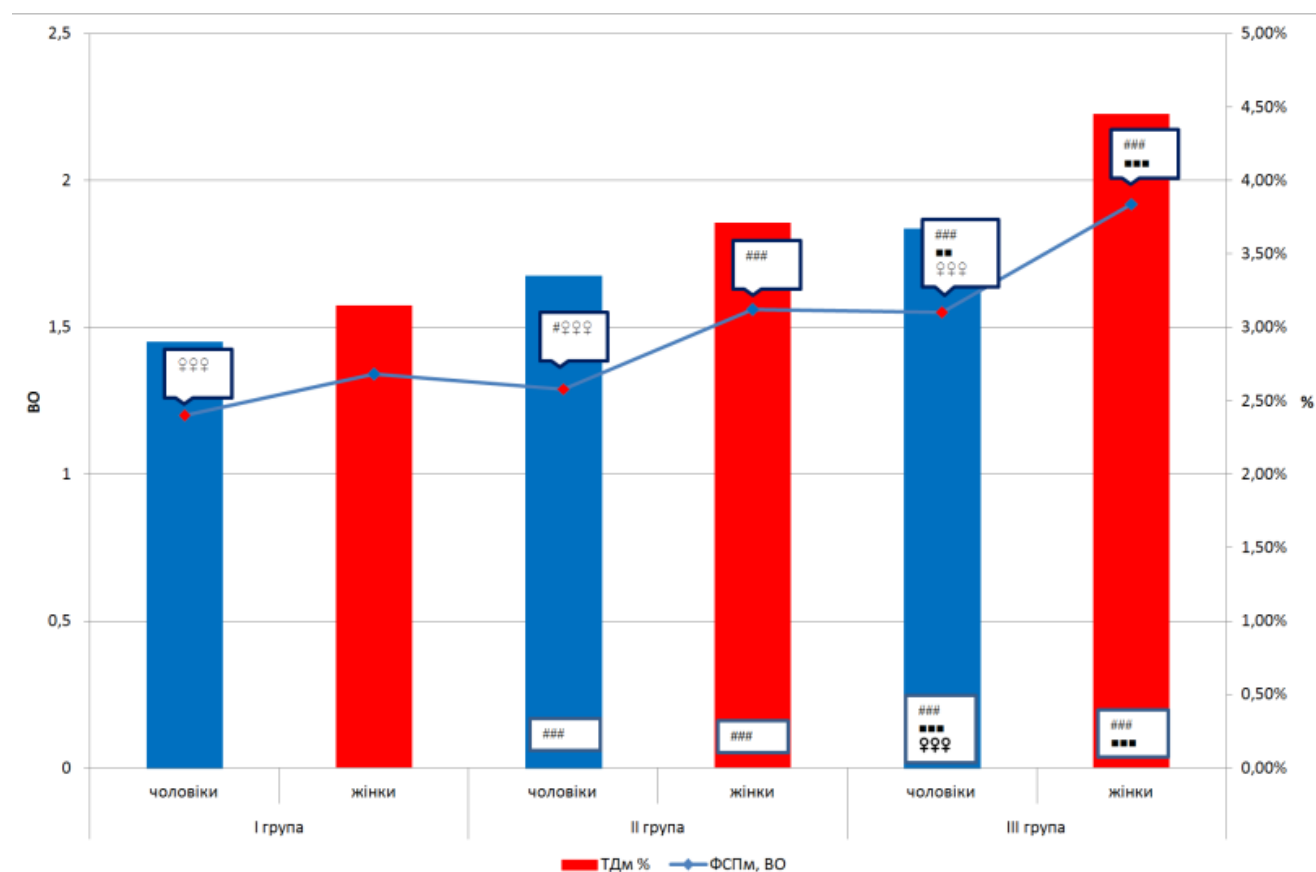


Рисунок 7.2.4. Ступінь індукованої агрегації з колагеном (1,25 мг/мл) у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів, % і ВО

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками

ТДм-турбодиметричний метод, ФСПм-, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат.

Ступінь агрегації тромбоцитів відрізнявся і при затосуванні в якості індуктору колагену. Так, за результатами ТДм серед жінок групи III було виявлено переважання на 21,2% в порівнянні із чоловіками ($p < 0,001$) індукованої агрегації тромбоцитів. ФСПм виявив у жінок збільшення параметру тромбоцитарної активності на 20,9% в групі II та 23,8% в групі III (всі $p < 0,05$).

Ступінь агрегації тромбоцитів із використанням, в якості індуктору адреналіну, в концентрації (5мкмоль) у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів (% і ВО, відповідно) наведений на рисунку 7.2.5.

Вплив адреналіну на показники агрегації тромбоцитів також відрізнявся у жінок групи II на 8,3% ($p < 0,05$) та в групі III на 14,7% ($p < 0,001$) в порівнянні із чоловіками за даними ТДм. ФСПм виявив різницю у 16,7% і 24,6% серед жінок в порівнянні із чоловіками груп II та III (всі $p < 0,001$). Ступінь зростання агрегації в порівнянні із вихідними даними (спонтанною агрегацією тромбоцитів) не перевищував референтні межі (70-100%), проте був найбільшим серед жінок групи III (на 35,0% за даними ТДм і на 44,04% за даними ФСПм).

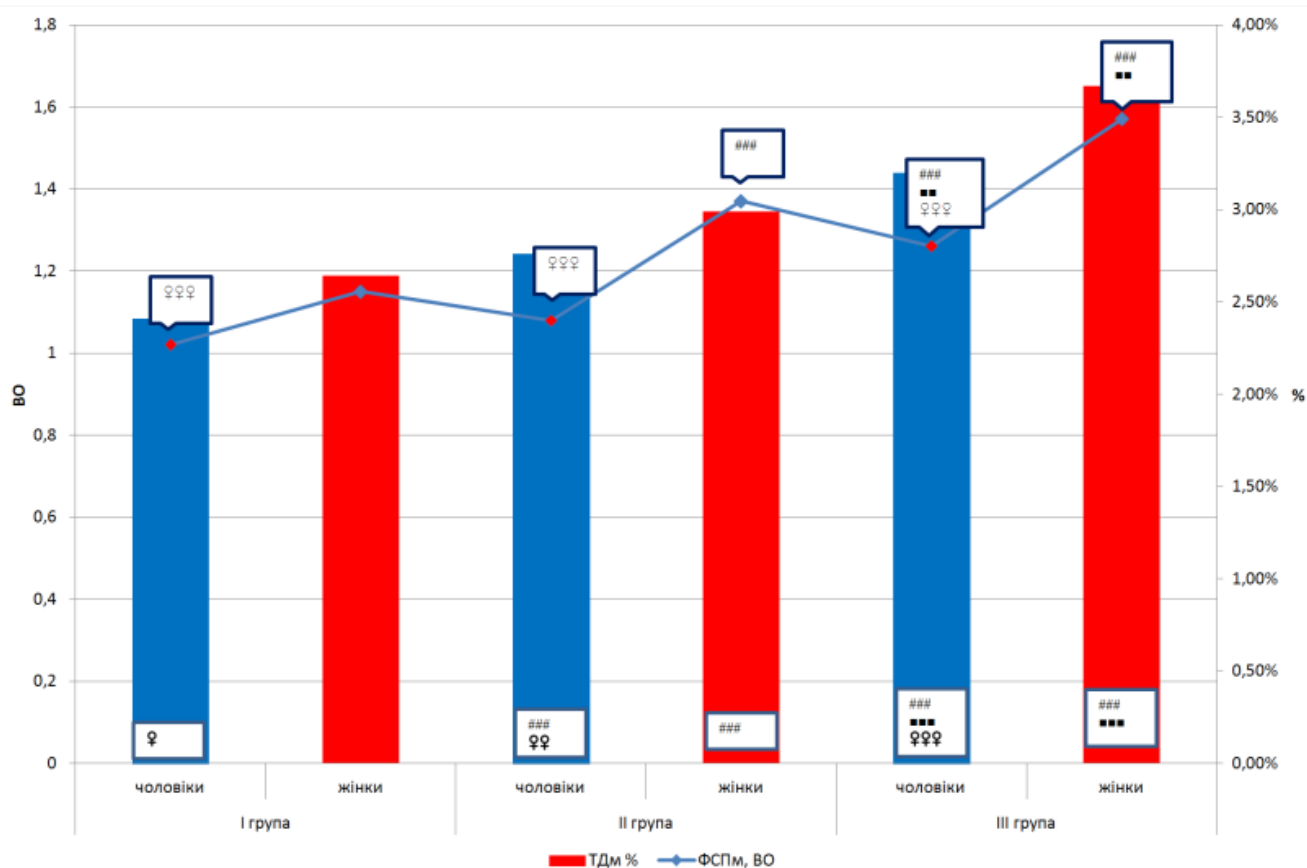


Рис.7.2.5. Ступінь індукованої агрегації з адреналіном (5 мкмоль) у пацієнтів всіх груп при використанні ТД і ФСП методів, % і ВО

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками

ТДм-турбодиметричний метод, ФСПм-, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат.

Результати проведеного аналізу частоти ускладнень у вигляді порушень ритму та провідності впродовж госпітального періоду представлені на рис.7.2.6.

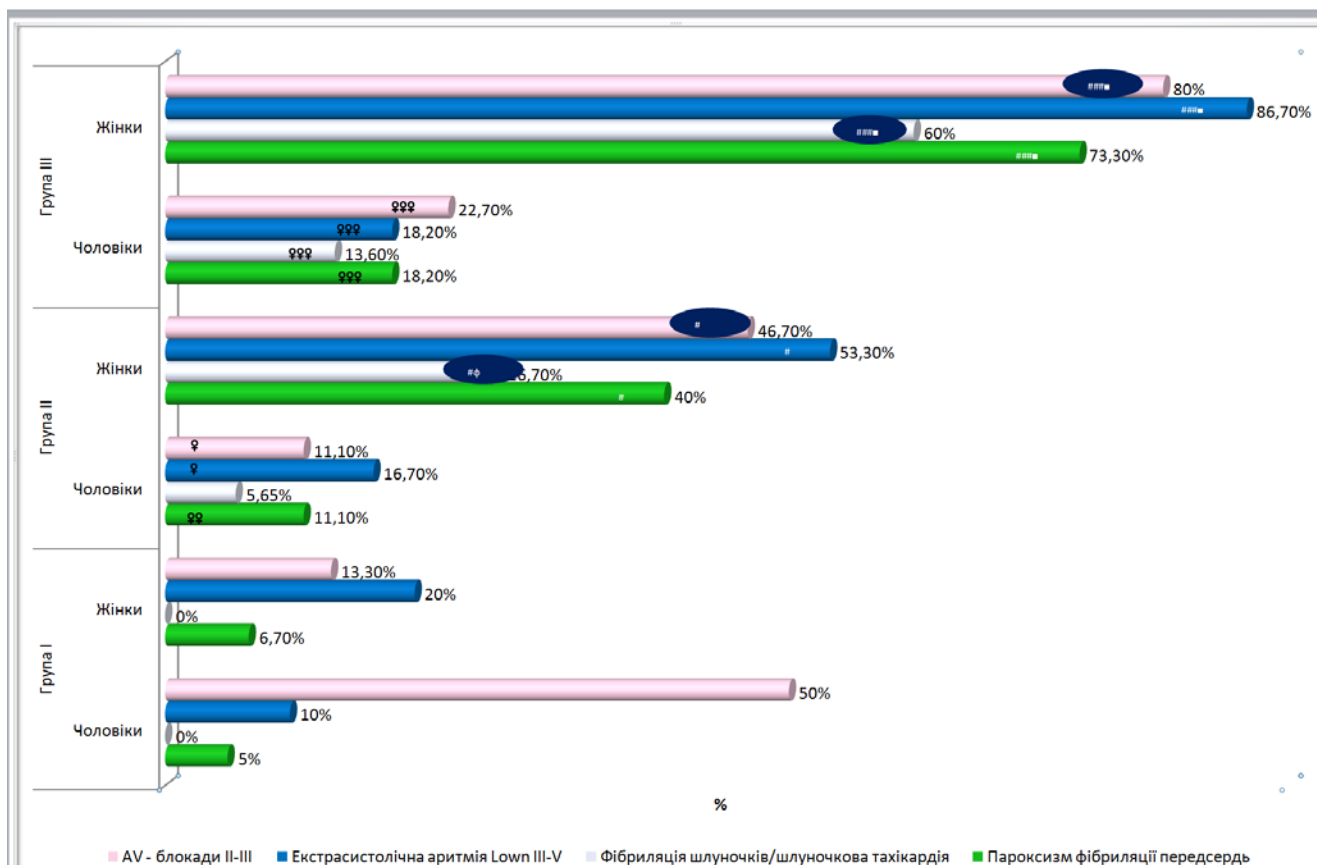


Рис.7.2.6 Частота порушень ритму та провідності хворих на ГКС обох статей

Примітки різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками

На підставі отриманих даних встановлено, що серед жінок II групи частіше спостерігались AV блокади II-III ст в 4,2 рази, екстрасистолічна аритмія III-V клас за Lowp в 3,2 рази, фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія в 4,7 рази та пароксизм фібриляції передсердь в 3,6 рази в порівнянні із чоловіками (всі $p < 0,05$). Вказана відмінність спостерігалась і в групі III з більшою достовірною різницею. Так, у жінок високого ризику AV блокади II-III ст виникали в 80,0% проти 22,7%, екстрасистолічна аритмія III-V клас за Lowp в 86,7% проти 18,2%, фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія в 60,0% проти 13,6% та пароксизм фібриляції в 73,3% проти 18,2% випадків в порівнянні із чоловіками (всі $p < 0,001$).

Аналіз перебігу ГКС хворих трьох груп щодо виникнення ускладнень у вигляді ГЛШН, нефатального (ре-ІМ), ранньої постінфарктної стенокардії та летальності наведені на рис.7.2.7.

Протягом госпітального періоду в групі II жінки відрізнялись від чоловіків більшою частотою ГЛШН II (60,0% проти 9,1%) та ранньої постінфарктної стенокардії (60,0 проти 13,6%) (всі $p < 0,005$). В групі III 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 II 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 III групи досягала 40,0%, в той час як у чоловіків тільки 8,8% ($p < 0,01$). Слід також зазначити, що частота виникнення ускладнень і летальності не відрізнялась в групах серед чоловіків, в той час як серед жінок була виявлена достовірна різниця між групами з найбільшими показниками в групі III.

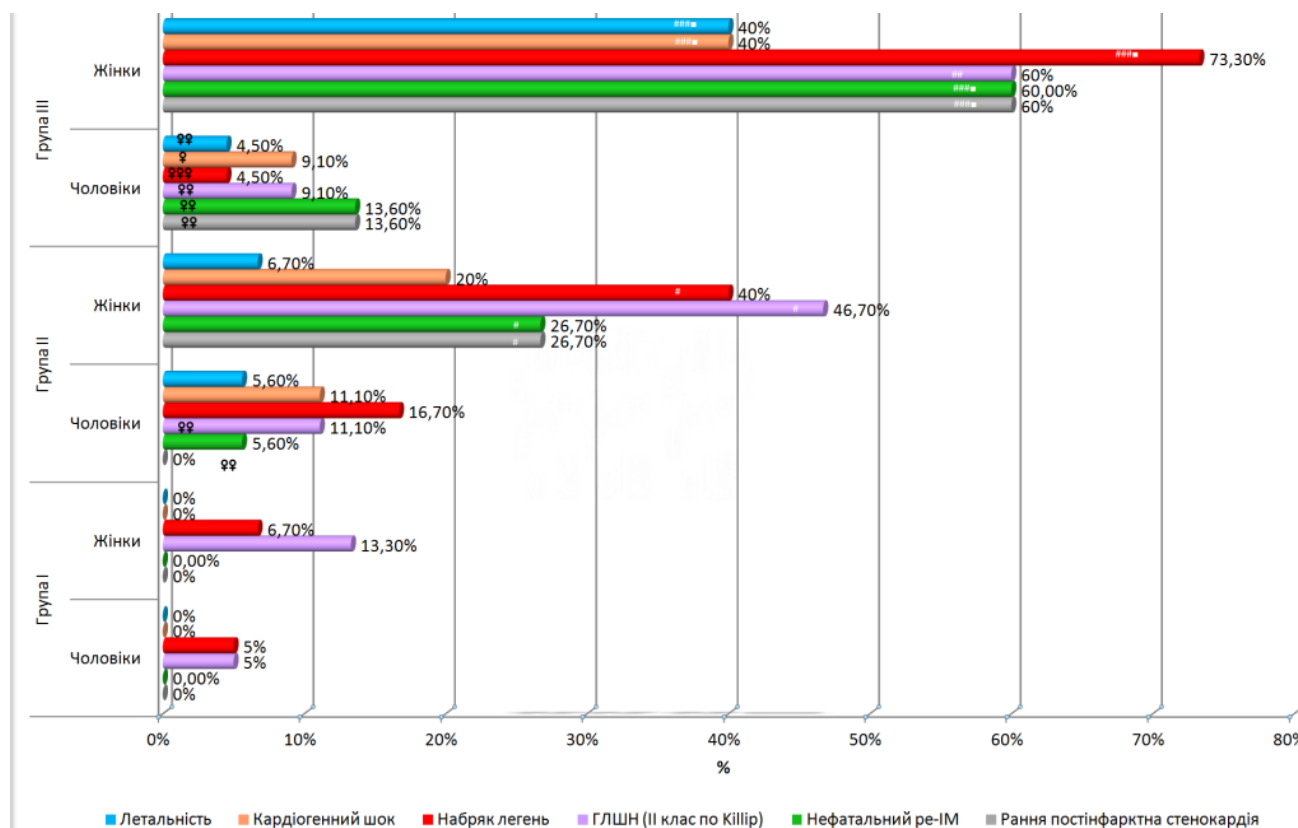


Рис. 7.2.7 Частота виникнення ускладнень ГКС та летальності у хворих трьох груп, обох статей (%) впродовж госпітального періоду

Примітки: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками

ГЛШН-гостра лівошлуночкова недостатність, ІМ-інфаркт міокардіуму статистично значуща

На даному етапі дослідження нами проведений порівняльний аналіз тромбоцитарного гемостазу у жінок та чоловіків на ГКСізST. Задля розподілу пацієнтів на групи була обрана стратифікаційна шкала ризику ТІМІ, за якою були виділені пацієнти низького, помірного та високого ризику летальності протягом госпітального періоду. Згідно критеріїв включення всім пацієнтам була виконана реперфузійна терапія у вигляді тромболізу в терміни, регламентовані настановою [139]. Незважаючи на однакове лікування в кожній групі пацієнтів жіночої та чоловічої статі антикоагулянтами та антитромбоцитарними препаратами, серед жіночої статі відмічалось виражене зростання тромбоцитарної активності із підвищенням ризику летальності за ТІМІ.

Особливу увагу слід приділити різниці показників спонтанної агрегації, коли надлишок агрегатів тромбоцитів циркулює в системному кровотоці. Відомо, що тривале підвищення зазначеного параметру гемостазу може приводити до ремоделювання судинної стінки, а при гострих станах сприяти мікроеMBOLІЗАЦІЇ дистальних відділів коронарних судин [34]. Спонтанна агрегація тромбоцитів виникає і зростає при зміні напруження зсуву, збільшенні числа рецепторів на поверхні тромбоцитів та під впливом стабілізатору, що дозволяє зробити припущення про переважання вказаних змін серед пацієнтів жіночої статі.

Індукована агрегація в нашій роботі була виконана із використанням АК, АДФ, колагену та адреналіну в дозах, які дозволяють відтворити процес активації і наступну агрегацію тромбоцитів з вивільненням великих та щільних гранул цитоплазми [46]. Нами були використані одночасно два методи дослідження, що

дозволило уникати помилково негативних результатів, характерних для традиційного методу (ТДм), який фіксує і зміни форми тромбоцитів, що маскує початковий етап агрегації [219].

За допомогою показників АК- та АДФ-індукованої агрегації нам також вдалось виявити, згідно встановлених критеріїв [67, 243], антитромботичну неефективність АСК у жінок групи високого ризику за шкалою ТІМІ. Так, ступінь агрегації тромбоцитів зростав в порівнянні із спонтанною агрегацією $> 20\%$ при додаванні АК та $>70\%$ -АДФ. Критерієм нечутливості до клопідогрелю прийнято вважати збільшення $>10\%$ від вихідного рівня АДФ-індукованої агрегації [66, 243, 248], що за даними нашої роботи спостерігалось у пацієнтів обох статей всіх трьох груп при дослідженні більш точним ФСПм, і груп помірною та високого ризику за ТДм. Напівчутливими до тієнопіридинів (зростання від 10 до 29% від спонтанної агрегації) виявилися чоловіки всіх груп ризиків і жінки групи помірною ризику за даними ТДм і низького ризику за даними обох методів.

Гендерні відмінності були виявлені і серед результатів колаген-індукованої агрегації. Так за кривою світлопропускання (ТДм) агрегація тромбоцитів протікала більш активно у жінок високого ризику в порівнянні із чоловіками тієї ж групи, в той час як за даними зміни середнього розміру агрегатів (ФСПм) подібні зміни були виявлені в кожній досліджуваній групі. Колаген-індукована агрегація надзвичайно важлива, оскільки у випадку незначної морфологічної зміни стінки судини під впливом АГ, дисліпідемій, гіперглікемії, виникають умови для утворення внутрішньо судинного тромбоцитарного тромбу. Пошкодження ендотелію з оголенням колагену є важливим тригером агрегації тромбоцитів [46, 55].

У жінок всіх груп за даними як ФСПм, так і ТДм, в порівнянні із чоловіками значно переважала агрегація тромбоцитів під впливом адреналіну, максимальна активність якої спостерігалась в групі високого ризику госпітальної летальності за шкалою ТІМІ. Переважання адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів

свідчить про різьке підвищення чутливості рецепторного апарату тромбоцитів до адреналіну [46, 55].

Механізм гендерних відмінностей активності тромбоцитів пояснюється впливом статевих гормони. Так, було встановлено, що мегакаріоцити і тромбоцити експресують на своїй поверхні бета рецептори естрогенів і рецептори андрогенів. Естрадіол активує синтазу оксиду азоту тромбоцитів чим спричинює інгібуючу дію агрегаційної здатності останніх [90, 180]. Беручи до уваги той факт, що пацієнтки нашого дослідження знаходилися тривалий час в постменопаузальному періоді (середній вік $64 \pm 4,3$) вплив естрадіолу на функцію тромбоцитів був значно знижений, а можливо і відсутній.

Важливим результатом нашої роботи стала виявлена відмінність у перебігу ГКСізST. Було встановлено, що у жінок груп помірною та високою ризиків за шкалою ТІМІ частіше виникали ускладнення у вигляді порушень ритму та провідності в порівнянні із чоловіками. Крім того, статеві відмінності були виявлені і щодо частоти ГЛШН, ранньої постінфарктної стенокардії, нефатального ре-ІМ та летальності. Подібні результати були отримані під час проведеного дослідження «Euro Heart Survey», за результатами якого жінки мали гірший перебіг основного захворювання через несвоєчасне виконання реперфузійної терапії в порівнянні із чоловіками [199, 263]. Проте в нашому дослідженні пацієнти були співставними, в тому числі і за часом початку тромболітичної терапії. Важливо відмітити, що частота ускладнень ГКСізST збільшувалась пропорційно ризику за шкалою ТІМІ та ступеню спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів.

Таким чином, в ході проведеної роботи нами було встановлено, що ГКСізST супроводжується значними змінами тромбоцитарної активності, які характеризуються суттєвим зростанням спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів АК, АДФ, колагеном та адреналіном, вираженість яких пропорційно

ризиком госпітальної летальності за шкалою ТІМІ. Інтенсивність вказаних змін достовірно переважає серед жіночої статі в порівнянні із чоловічою.

Активация тромбоцитарного гемостазу, незважаючи на проведення стандартної антитромботичної терапії із застосуванням АСК, клопідогрелю та фондапаринуксу натрію у пацієнтів жіночої статі на ГКСізST в порівнянні із чоловічою статтю має негативний вплив на перебіг основного захворювання, що проявляється зростанням частоти внутрішньогоспітальних ускладнень та летальності.

Антитромбоцитарний ефект АСК та клопідогрелю, оцінений за допомогою ТДм і ФСПм, менш виражений серед жінок на ГКСізST в порівнянні із чоловіками.

7.3. Залишкова реактивність тромбоцитів до аденозиндифосфату та арахідонової кислоти та її прогностичне значення у хворих із інфарктом міокарда із елевацією сегмента ST

Досягнення в розробці лікарських препаратів та розширені можливості виконання інтервенційного втручання зробили можливим ефективно лікувати пацієнтів на ІМзST та сприяти зменшенню основних ускладнень захворювання. Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТ) АСК та клопідогрелем є стандартом терапії таких хворих [4, 8]. Проте, у частини пацієнтів, не вдається досягти значних успіхів, навіть за умов виконання основних стратегій лікування: вчасна госпіталізація, призначення адекватного лікування, відкриття прохідності інфаркт-залежної артерії з її подальшим стентуванням. Пошуком причин останнього вже тривалий час займаються кардіологи всього світу, зосереджуючи свою увагу на ефективності антитромбоцитарної терапії.

Дослідження, які були виконані серед пацієнтів із високою функціональною активністю тромбоцитів під час або після імплантації стента в коронарні артерії, не виявили переваг рутинної оцінки їх агрегаційної здатності та подальшого збільшення дози призначених антитромбоцитарних препаратів, зокрема

клопідогрелю [133, 164]. Проте, після виходу в світ консенсусу та оновлення визначення високої тромбоцитарної реактивності (ВТР) до АДФ з використанням різних методик [116], в настановах по виконанню ПКВ та лікуванню ГКСбСТ, серед пацієнтів високого ризику почали розглядати доцільність дослідження функції тромбоцитів при виборі інгібіторів P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів [177]. При цьому залишкова реактивність тромбоцитів до АК, використання якої дозволяє оцінювати ефективність АСК, залишається поза увагою дослідників.

Висока залишкова реактивність тромбоцитів (ЗРТ) до АДФ асоціюється із ризиком фатальних та нефатальних тромботичних ускладнень, зокрема тромбоз стенту та розвиток нового або рецидив ІМ [117]. Дослідження, які би одночасно порівнювали вплив ВТР до АДФ та АК серед хворих на ІМзСТ без ПКВ, за нашими даними відсутні. Крім того, важливим би став аналіз прогностичної оцінки впливу на ЗРТ до АДФ та АК клініко-анамнестичних чинників з метою виділення пацієнтів високого ризику її подальшої корекції.

Дана частина нашої роботи присвячена встановленню предикторів розвитку високої залишкової реактивності тромбоцитів до АДФ та АК у хворих на ІМзСТ та оцінці її впливу на перебіг захворювання. В рамках проспективного дослідження було обстежено 105 пацієнтів із ГКСізСТ, яким була виконана тромболітична терапія впродовж 6 годин із моменту звернення за першою медичною допомогою та призначена ПАТ АСК та клопідогрелем. В якості індукторів агрегації використовували АК в дозі 1,0 ммоль, АДФ в дозі 2,5 мкмоль [305]. Значення ЗРТ до АДФ та АК були розподілені на 5 квантилей (Q₁-Q₅). Методика вивчення загального 17 β-естрадіолу та прогестерону представлена в розділі 2.2

Хірургічна або передчасна менопауза (до 35 років), вживання замісної гормональної терапії та порушення функції щитоподібної залози були додатковими критеріями виключення для жінок. Початком спостереження, яке тривало весь госпітальний період (в середньому 25±3,1 день) вважали дату

госпіталізації. ККТ включала в себе тромботичні ускладнення (повторний ІМ, ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака, невідкладна потреба в проведенні реваскуляризації після тромболітичної терапії) та смерть від всіх причин. Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів із ГКСізST представлена в таблиці 7.3.1.

Таблиця 7.3.1

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів із ГКСізST

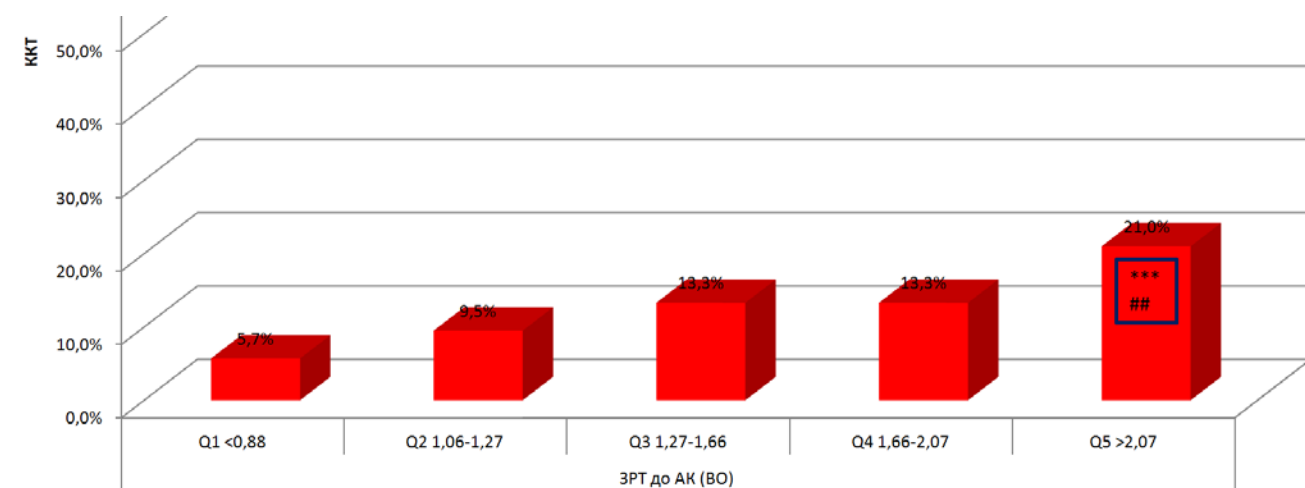
Клінічна характеристика	Пацієнти (n=105)
Вік (роки) (M± σ)	64,0±6,8
Чоловіки	60(57,1%)
Жінки	45 (42,9%)
Індекс маси тіла (M± σ)	27,2±2,0
ЦД 2 типу (n,%)	15 (14,3%)
Артеріальна гіпертензія (n,%)	87 (82,9%)
Куріння (n,%)	25 (23,8%)
Гіперхолестеринемія (n,%)	52 (49,5%)
Хронічна серцева недостатність (n,%)	35 (33,3%)
Тривалість ІХС, роки (M± σ)	4,0±1,4
Стенокардія II-IV ФК	32 (30,5%)
Локалізація ІМ: передньої стінки ЛШ	45 (42,9%)
Лікування до ГКС	
АСК	24 (22,9%)
Клопідогрел	10 (9,5%)
іАПФ	41 (39,0%)
Бета –адреноблокатори	28 (26,7%)
Діуретики	18 (17,1%)
Блокатори кальцієвих каналів	14 (13,3%)
Нітрати	12 (11,4%)
Статини	28 (26,7%)

Примітки: ФК-функціональний клас

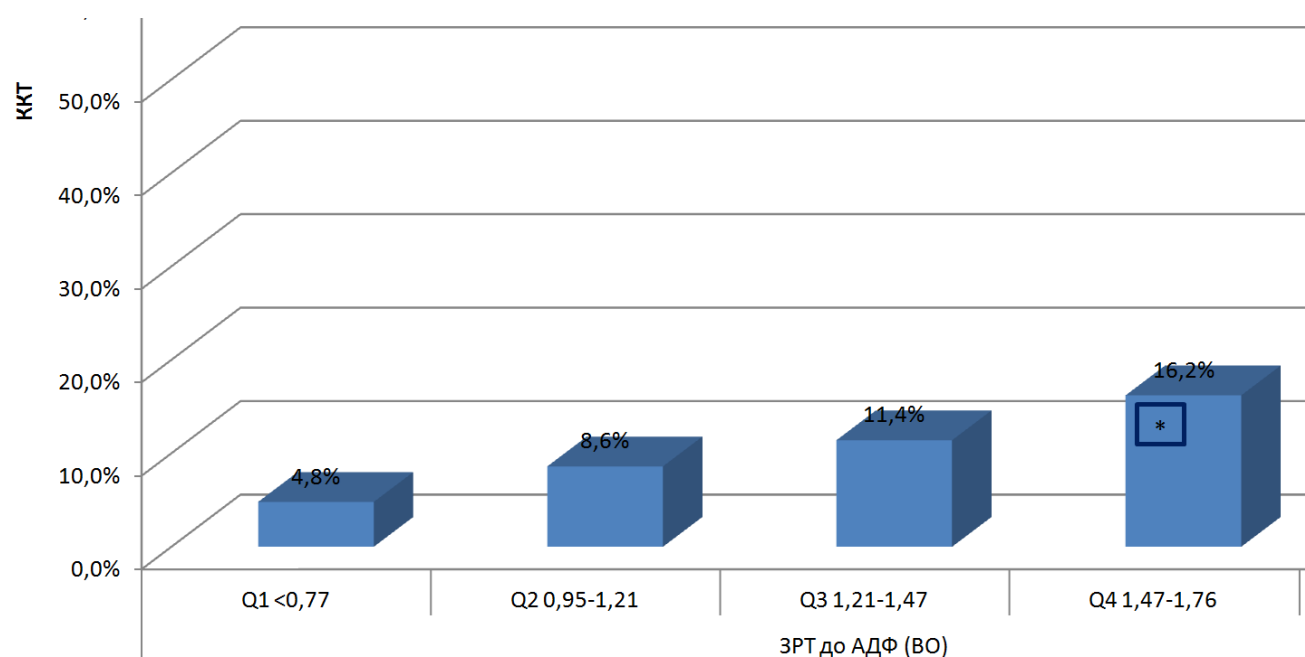
Отримані дані свідчать, що середній вік досліджуваних пацієнтів, з перевагою чоловіків (57,1%) становив 64,0±6,8 років. Серед чинників серцево-судинного ризику переважала АГ (82,9% хворих) та Гіперхолестеринемія (49,5%

хворих). Індекс маси тіла в середньому становив $27,2 \pm 2,0$ кг/м². Частота використання препаратів для лікування та профілактики серцево-судинної системи до ГКС була достатньо низькою.

Частота виникнення ККТ в залежності від рівнів ЗРТ до АК (а) та АДФ (б) представлені на рис.7.3.1.



(а)



(б)

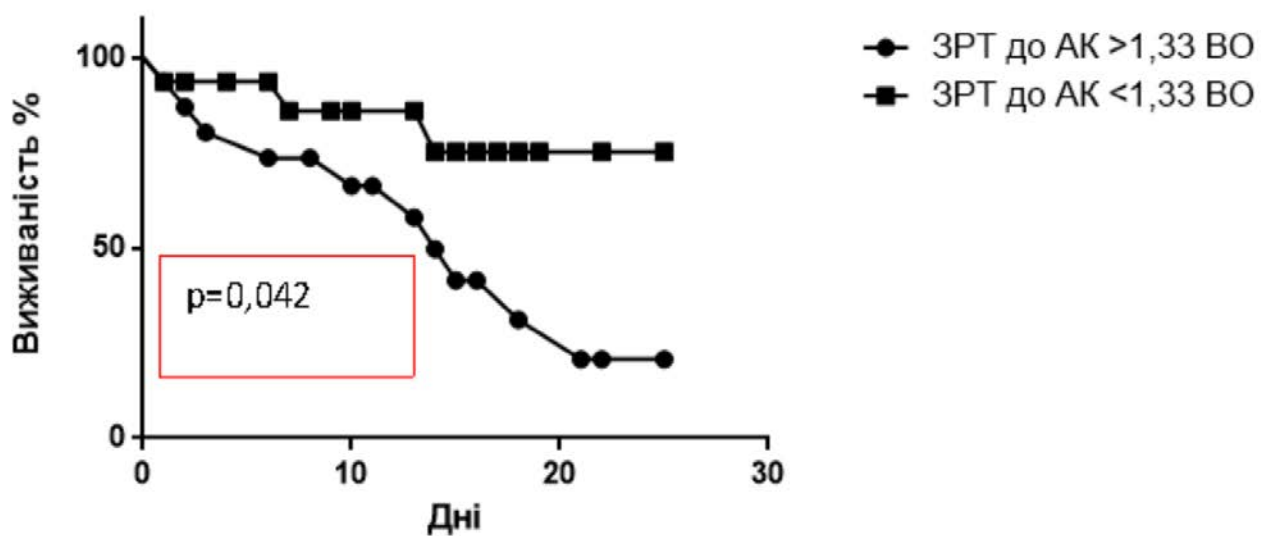
Рис.7.3.1 Частота настання ККТ в залежності від рівнів ЗРТ до АК (а) та АДФ (б), розподілених за квантилями

Умовні позначення:***- $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, $p < 0,05$ в порівнянні із Q1; ##- $p < 0,01$, #- $p < 0,05$ в порівнянні із Q2

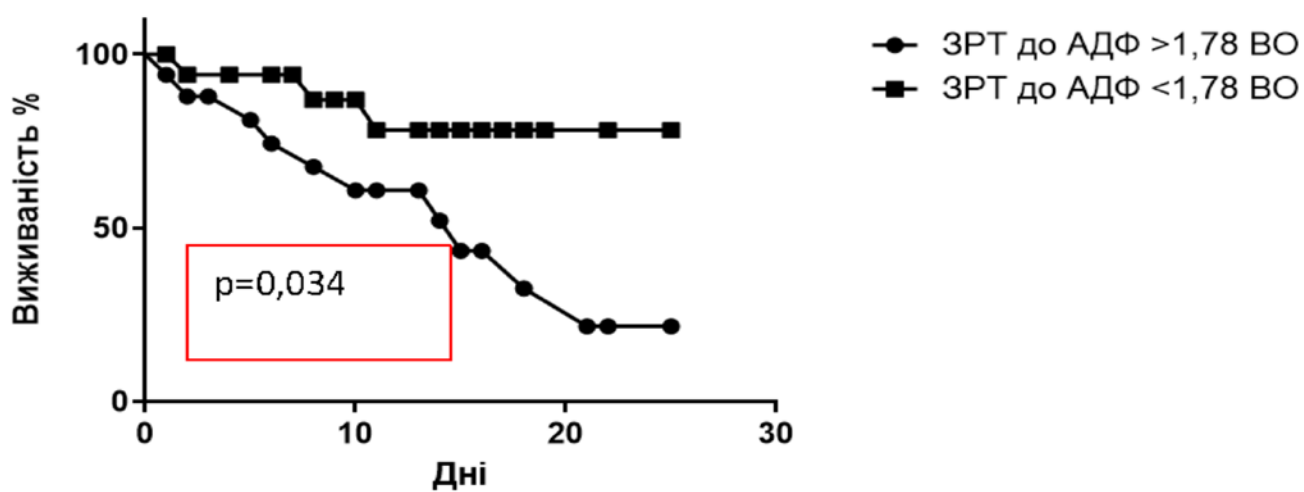
За даними рис.7.3.1а найбільша частота виникнення ККТ серед 5 кватилей спостерігалась в межах значень ЗРТ до АК $> 2,07$ ВО (Q_5) і АДФ $> 1,76$ ВО (Q_5) (рис.7.3.1б). Визначення відрізного значення ЗРТ для обох індукторів, яке би асоціювалось із зростанням частоти ККТ, було здійснено після розрахунку ВШ настання ККТ при покрокових значеннях ЗРТ до АК та АДФ. Величини ЗРТ до АК $> 1,33$ ВО (ВШ 4.6; 95%ДІ 3.3-15.4, $p < 0,001$ і для АДФ $> 1,78$ ВО (ВШ 5.4; 95%ДІ 4.7-13.3, $p < 0,001$) вважалися високими.

Криві виживання, що відображають досягнення комбінованої кінцевої точки в залежності від рівня ЗРТ до АК і АДФ наведені на рисунку 7.3.2 а та б, відповідно.

Виживання пацієнтів із рівнем ЗРТ до АК $> 1,33$ ВО (рис.7.3.2 а) була за логранговим критерієм достовірно нижчою, ніж у пацієнтів із рівнем $< 1,33$ ВО ($p = 0,042$). Крім того, криві виживаності Каплан-Майєра при пороговому значенні ЗРТ до АДФ 1,78 (рис. 7.3.2б) достовірно відрізнялись (логранговий критерій $p = 0,034$), настання ККТ було меншою серед пацієнтів із величиною $< 1,78$ ВО.



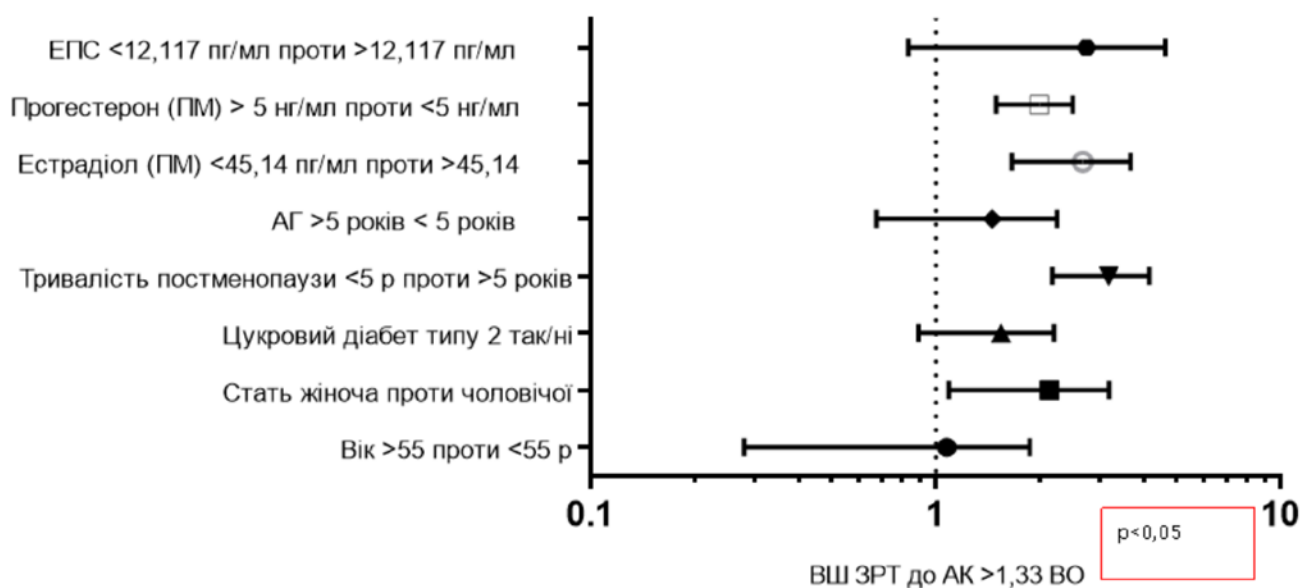
(a)



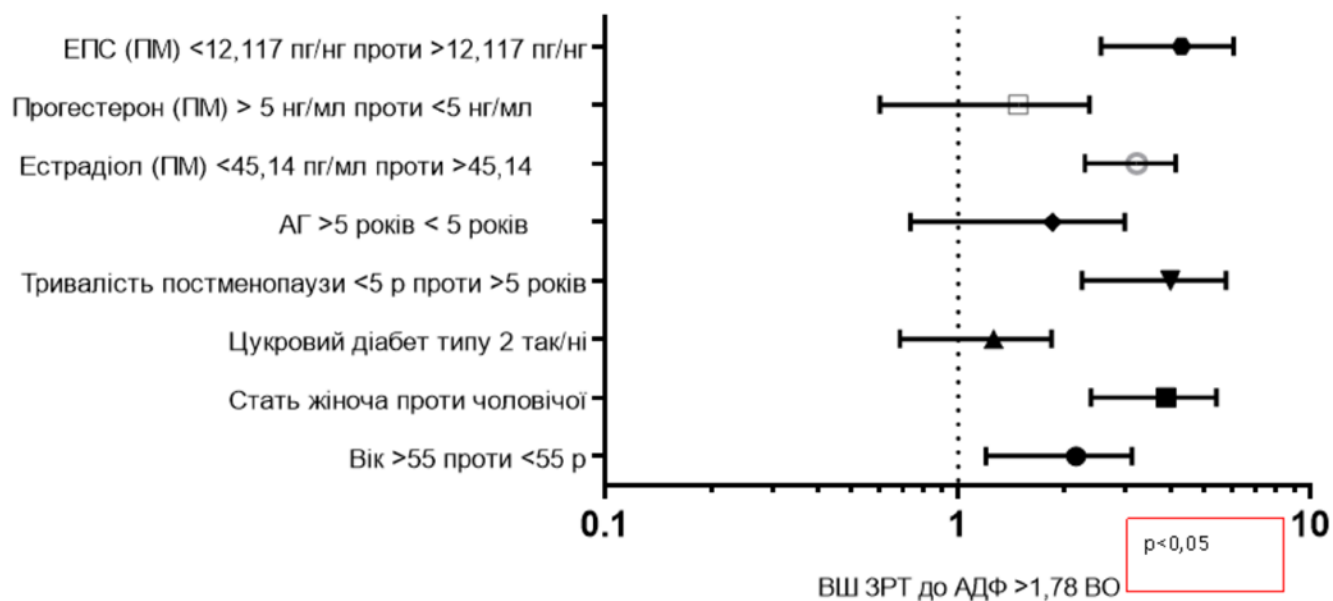
(б)

Рис.7.3.2 Криві виживання, що відображають досягнення комбінованої кінцевої точки в залежності від рівня ЗРТ до АК (а) і АДФ (б).

На попередніх етапах роботи (дивись розділ 10) нами було встановлено, що в період ранньої ПМ у жінок з ГКСзСТ, зменшення рівня естрадіолу $<45,14$ пг/мл та естрадіол/прогестеронового співвідношення $<12,117$ пг/нг асоціюється із зменшенням кривої виживання ($p=0,0352$ і $p=0,0224$). 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 АГ > 5 років та постменопаузи <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 ПАТ у хворих із ГКСзСТ з кожним незалежним предиктором наведений на рис.7.3.3 а і б.



а)



б)

Рис.7.3.3 Відношення шансів зростання ЗРТ до АК > 1,33 ВО (а) і АДФ > 1,78 ВО (б) на тлі ПАТ у хворих із ГКСзСТ з кожним незалежним предиктором

Примітки: АГ-артеріальна гіпертензія, ПМ-постменопауза, ЕПС-естрадіол/прогестеронове співвідношення.

Дане дослідження було присвячено встановленню прогностичних чинників ризику розвитку тромботичних ускладнень, зокрема повторного ІМ, ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки, невідкладної потреби в проведенні реваскуляризації після ТЛТ, та смерті від усіх причин у хворих на ГКСзСТ. Частота кровотеч серед пацієнтів нашого дослідження виявилась незначною, тому і аналіз їх взаємозв'язку був недоцільним.

Ефективність ПАТ асоціюється із сприятливим прогнозом ГКСзСТ, особливо серед тих пацієнтів, яким було виконане ПКВ із стентуванням коронарної артерії [139]. Виникнення тромботичних ускладнень, зокрема тромбозу стента, зумовили пошук можливостей оцінки антиагрегаційної відповіді тромбоцитів та персоналізованого вибору антитромбоцитарних препаратів. В дослідженні GRAVITAS диференційований підхід до визначення дози

клопідогрелю в залежності від показників аналізу функції тромбоцитів не виявив достовірних переваг. Проте, на основі отриманих результатів було доведено, що ЗРТ до АК в межах >208 одиниць тромбоцитарної активності є незалежним предиктором тромботичних ускладнень [25, 164].

Результати оцінки агрегаційної здатності тромбоцитів переважним чином в великомасштабних дослідженнях виконуються на аналізаторі Verify-Now, недоліком якого є висока вартість, а простота використання зробила його «приліжковим». Проте, в лабораторній діагностиці ВРТ «золотим» стандартом прийнято вважати оптичну агрегометрію, результати якої згідно дослідженню POPULAR виявились співставними із результатами Verify-Now [139, 235, 279]. В той час, як консенсус та оновлення визначення ЗРТ до АДФ 2014 р присвячені вивченню ізольовано антитромбоцитарної дії клопідогрелю, ефективність АСК залишається поза увагою дослідників. Крім того, значній частині пацієнтів в «реальних» умовах перевага в реперфузійній стратегії надається ТЛТ, в той час як рекомендації Американської асоціації кардіологів при виборі блокаторів $P2Y_{12}$ рецепторів тромбоцитів радять вивчати функціональну активність тромбоцитів у хворих, яким було виконано ПКВ [177]. Необхідно наголосити, що поняття «висока ЗРТ» не повинна взаємозамінюватись терміном «нечутливість» до антитромбоцитарних препаратів. Встановлення порогової величини ЗРТ дозволяє лише виділити пацієнтів високого ризику тромботичних ускладнень [25, 49].

В нашому дослідженні було виявлено, що серед пацієнтів із ГКСзСТ, яким була виконана ТЛТ, частота тромботичних ускладнень та смерті від усіх причин (ККТ) зростала, як із збільшенням ЗРТ до АДФ, так і до АК. 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 ВРТ до АК (>1.33 ВО) і до АДФ (>1.78 ВО) відрізнялись за логранговим критерієм $p=0,042$ і $p=0,034$, відповідно.

З огляду на визначення предикторів ВРТ до АК і АДФ. Нами було встановлено, що жінки із тривалістю постменопаузального періоду до 5 років, із рівнем естрадіолу в $<45,14$ пг/мл, прогестерону >5 нг/мл та ЕПС $<12,117$ пг/нг в ПМ знаходяться в несприятливо прогностичних умовах щодо розвитку тромботичних ускладнень та смерті внаслідок ГКСзСТ. Зважаючи на результати нашого дослідження, більш несприятливий перебіг ІМ серед жінок, який є головною причиною їх високої летальності, може бути обумовлений ВРТ, як до АК, так і до АДФ, на тлі ПАТ. Клінічне значення даного дослідження полягає в тому, що встановлений факт взаємозв'язку ВРТ до АК і АДФ і несприятливого прогнозу ІМзСТ може допомогти у виявленні пацієнтів високого ризику тромботичних ускладнень та смерті від усіх причин. Особливу категорію ризику становлять жінки в ПМ із зниженими рівнями естрадіолу та ЕПС та підвищеним прогестерону.

Таким чином, у хворих на ІМзСТ частота тромботичних ускладнень та смерті від усіх причин зростає із збільшенням ЗРТ до АК і до АДФ. ВРТ із значеннями ЗРТ до АК $> 1,33$ ВО і до АДФ $>1,78$ ВО асоціюється із зростанням ризику розвитку ККТ в 4,6 і 5,4 раз, (ВШ 4.6;95%ДІ 3.3-15.4, $p<0,001$ і ВШ 5.4; 95%ДІ 4.7-13.3, $p<0,001$), відповідно.

Незалежними предикторами ВРТ до АК і АДФ є жіноча стать, рівні естрадіолу $<45,14$ пг/мл, ЕПС $<12,117$ пг/нг, прогестерону >5 нг/мл в ПМ, тривалість АГ > 5 років та ПМ <5 років, наявність ЦД типу (всі $p<0,05$).

7.4. Оцінка параметрів плазмового гемостазу у жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST

Діагноз ГКСізСТ узагальнює комплекс ознак та симптомів, які дозволяють встановити у хворого ІМ та є однією з найбільш актуальних проблем медицини, значимість якого обумовлена, по-перше, високою частотою виникнення його серед хворих з встановленою ІХС і, по-друге, летальністю, яка є найбільшою серед усіх ССЗ [311].

Атеросклероз, в патогенезі якого відіграє чи не найголовнішу роль порушення системи гемостазу, є основною причиною ІХС, зокрема ГКСізСТ. При дослідженні показників гемостазу у пацієнтів зі стабільними формами ІХС визначається активація тромбоцитарно-судинної та плазмової ланки гемостазу, що в подальшому може призвести до внутрішньосудинного артеріального тромбозу, який і є основою розвитку ГКС [42, 319].

Особливості порушень системи гемостазу у хворих на ГКСізСТ на даний час вивчені недостатньо. До сих пір залишається відкритим питання які зміни реології крові зумовлюють виникнення гострих форм ІХС. За даними експериментальних досліджень при ГКС порушується протромботична та фібринолітична активність крові [39]. Зростання тромбогенної загрози пов'язують із гіперагрегацією тромбоцитів, в результаті впливу комплексу гемодинамічних чинників, гіперкоагуляцією, а також з можливим гіпофібринолізом [14], проте ці причин потребують додаткового вивчення.

З огляду на те, що основною причиною ГКСізСТ є коронарний тромбоз, всім пацієнтам за відсутності протипоказань повинна бути виконана реперфузійна терапія, після якої важливо визначити пацієнтів високого ризику подальших кардіологічних явищ, таких як повторний ІМ або смерть. Оскільки ризик небажаних явищ знижується із часом, треба проводити ранню оцінку ризиків на основі параметрів запропонованих шкал [188, 239, 298]. Клінічні показники високого ризику розвитку ускладнень не враховують зміни коагуляційної ланки системи гемостазу. Проте, вивчення активності згортуючої та протизгортуючої систем крові у пацієнтів з ГКСізСТ із ризиком розвитку летальності дозволило б оцінити і встановити коагуляційний чинник ризикуу тромбогенного стану та визначити пацієнтів з підвищеним ризиком атеротромботичних ускладнень.

Вивчення ІХС, зокрема ГКС, в основному проводилась у дослідженнях, більшість в яких становили чоловіки. Крім того, в значній мірі результати поширеності та особливостей перебігу ІХС серед жінок були екстрапольовані з

досліджень, де їх кількість не перевищувала 30%, в той час як тільки половина досліджень ставила перед собою мету проведення гендерного аналізу [264]. Маловивченим залишається питання змін показників гемостазу у жінок високого ризику тромботичних ускладнень з ГКС після проведеного тромболізу..

В зв'язку з чим, завданням даної частини нашої роботи стало вивчення змін показників коагуляційної ланки системи гемостазу у жінок із ГКСізСТ із різним ризиком летальності за шкалою ТІМІ.

Проведене комплексне дослідження 45 жінок із ГКСізСТ, встановленим відповідно до рекомендацій ЄТК [138], віком 55-68 років. Основою для розподілу пацієнтів на групи став ризик розвитку летального наслідку впродовж 30 днів після проведеного тромболізу за шкалою ТІМІ [298]. Так, в першу групу увійшло 15 жінок із низьким ризиком (<1%), в другу групу -15 жінок із помірним ризиком (від 1 до 4%) і в третю групу -15 жінок із високим ризиком летальності ($\geq 4\%$).

У таблиці 7.4.1 наведені результати оцінки плазмового гемостазу у жінок з ГКСізСТ трьох досліджуваних груп.

Кількість тромбоцитів у крові хворих в КГ та 3 досліджуваних групах було в межах норми і статистично не відрізнялось. При оцінці показників згортуючої та протизгортуючої систем крові виявлені дані, які свідчать про виражені зміни в системі гемостазу пацієток всіх трьох груп в порівнянні із контрольною групою. Параметри гемостазу достовірно були вищими у всіх досліджуваних груп, що цілком було обумовлене призначенням антитромботичної терапії.

Таблиця 7.4.1

Значення показників плазмового гемостазу у пацієнтів жіночої статі із ГКСіз ST трьох порівнювальних груп в першу добу захворювання

Група Показник	Контрольна група (n=20)	Група I (n=15)	Група II (n=15)	Група III (n=15)
АЧТЧ, с (35-45)	35,4±0,6	71,2±0,1***	65,4±0,2***#	51,68±0,1***###■■■
Тромбіновий час, с (10-13)	12,4±0,2	26,04±0,3***	23,9±0,4***#	20,1±0,1***###■■■
Фібриноген, г/л (2-4)	2,33±0,05	4,6±0,6***	4,9±0,7***	5,4±0,5***###■
АТ III, % (80-120)	105±1,4	66,2±0,5***	60,5±0,4***#	55,6±0,3***###■
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	1,2±0,6	0,61±0,4***	0,56±0,2***#	0,51±0,7***###■
РФМК, $\times 10^{-2}$, г/л (3-4)	3,4±0,5	4,4±0,5***	4,7±0,4***	5,2±0,2***###■
XIIa ЗФ, хв (4-12)	7,6±0,6	36±1,3***	46±2,2***###	64±0,6***###■■■
Тромбоцити, (200-410 $\times 10^9$)	274,3±0,5	270,1±0,6	272±0,5	281±0,8

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ■ $p < 0,05$, ■■ $p < 0,01$, ■■■ $p < 0,001$ в порівнянні з групою II, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінками

АЧТЧ у пацієток перших двох досліджуваних груп на тлі проведення антикоагулянтної терапії знаходився в межах референтних значень і зростав у порівнянні із КГ у 2 рази в групі I і в 1,8 раз в групі II. В групі III в порівнянні із КГ показник не перевищував нижнього порогового значення (збільшення в 1,5 раз) [3] і збільшувався лише в 1,4 рази. Різке зниження АЧТЧ до $51,68 \pm 0,1$ с в групі III було на 27,6% ($p < 0,001$) нижче значення групи I та на 21,1 % ($p < 0,05$) - групи II. ТЧ різким стрибком досягнув найбільшого серед трьох груп рівня в групі I, що помірно (на 8,2%, $p < 0,05$) відрізняло групу II та виражено (на 23,2%, $p < 0,001$)- групу III. Концентрація фібриногену у всіх трьох групах виходила за межі порогових значень та достовірно перевищувала показники КГ. В групі II в порівнянні із групою I рівень збільшився, проте достовірно не відрізнявся. Максимального значення $5,4 \pm 0,5$ г/л концентрація фібриногену досягла в групі III, що на 17,4% ($p < 0,001$) і на 10,2% ($p < 0,05$) була вищою, ніж в групі I та II, відповідно. Кількість тромбоцитів в крові хворих в КГ та 3 досліджуваних групах було в межах норми і статистично не відрізнялось. При оцінці показників згортуючої та протизгортуючої систем крові виявлені дані, які свідчать про виражені зміни в системі гемостазу пацієток всіх трьох груп в порівнянні із контрольною групою.

Активність антитромбіну III поступово знижувалась в трьох послідовних групах. Міжгрупова різниця показників склала 8,6% між групою I та II та 8,1 % між групою II та III (всі $p < 0,001$). Параметр досягав найнижчого значення в групі пацієток високого ризику і коливалась в межах $55,6 \pm 0,3\%$, відрізняючись на 16,01% від групи низького ризику ($p < 0,001$).

Нормалізаційне співвідношення протеїну С досягло свого мінімального значення в групі III, в результаті чого показник став на 16,4% меншим в порівнянні із групою I ($p < 0,001$) і майже на 9,0% в порівнянні із групою II ($p < 0,05$).

Концентрація РФМК трималась майже на однаковому рівні в групах I та II, змінюючись у вузькому інтервалі значень- від $4,4 \pm 0,5$ до $4,7 \pm 0,4$ г/л ($p > 0,05$). В групі III зафіксоване достовірне зростання показника, приблизно на 18,2% і 10,6% в порівнянні із групами I ($p < 0,001$) та II ($p < 0,05$), відповідно.

Зростання тривалості XIIa залежного фібринолізу було відзначено у всіх трьох груп у 4,7 раз в групі I, у 6 раз у групі II, і в 8,4 раз у групі III в порівнянні із КГ (всі $p < 0,001$). Поступове подовження часу відзначалось в кожній наступній досліджуваній групі на 27,8% в групі II в порівнянні із групою I, і на 39,1% в групі III в порівнянні із групою II (всі $p < 0,001$). Показник групи високого ризику на 77,8% відрізнявся від групи низького ризику.

При порівнянні показників плазмового гемостазу у жінок всіх трьох груп з ГКС із ST та контрольною групою спостерігались на фоні прокоагуляційних змін (збільшення рівня фібриногену, зниження концентрації антитромбіну III, протеїну С, РФМК та зростання тривалості XIIa ЗФ) так і гіпокоагуляційні зсуви (збільшення АЧГЧ та ТЧ). На тлі призначеного лікування АСК, клопідогрелем та фондапаринуксом натрія, за однакової кількості тромбоцитів всі ці зміни були вираженими та достовірними.

Антитромботична активність фондапаринуксу натрію здійснюється через селективне пригнічення фактора Ха, опереседковане через антитромбін III. За даними чинної настанови моніторингування антикоагулянтного ефекту останнього в рутинній практиці не рекомендовано [227, 298]. Проте, за певних обставин (високого ризику тромботичних ускладнень) визначення антикоагулянтної активності фондапаринуксу може бути корисною. За даними окремих джерел препарат в дозі 2,5 мг на день під час лікування ГКС не впливає на показники

коагуляційних тестів [227]. За результатами нашої роботи було встановлено, що застосування вказаного препарату при лікуванні ГКС викликало зменшення активності факторів внутрішнього шляху згортання крові (зростання АЧТЧ). Однак, цей вплив послаблювався із зростанням ризику в групах за шкалою ТІМІ, маючи найменший ефект серед жінок із ризиком летальності $\geq 4\%$. Можливо, вкорочення АЧТЧ було пов'язано із виснаженням під час інактивації активованих чинників згортання крові впродовж ГКС.

Антикоагулянтна активність плазми знижувалась із зростанням чинників ризику від групи I до групи III за даними ТЧ, який характеризує кінцевий етап процесу згортання крові. Така негативна динаміка могла бути пов'язана із пропорційним зростанням рівня фібриногену, який є додатковим чинником ризику тромботичних ускладнень. Відомо, що рівень фібриногену впливає на гемостаз, реологічні властивості крові і агрегаційну здатність тромбоцитів, а перебіг ІХС більш сприятливий у хворих із відносно більш низькими значеннями фібриногену плазми крові [29].

Підвищення ризику летальності за шкалою ТІМІ у жінок з ГКС поруч із гіперкоагуляцією характеризувалось зниженням резерву природніх антикоагулянтів, а саме активності антитромбіну III і протеїну С. Антитромбін III та протеїн С прийнято вважати маркерами тромбофілії, зниження активності яких безпосередньо вказує на зростання ймовірності тромбозу [3, 14, 39], при цьому ризик тромбозів, обумовлених зниженням антитромбіну III, перевищує такий при зниженні протеїну С. Відомо, що при значному зниженні рівня антитромбіну III гепарин практично не має свого антикоагулянтного впливу [227]. Враховуючи, що ефект фондапаринуксу пов'язаний із рівнем антитромбіну III, можна припустити, що мінімальне значення АЧТЧ в групі III в порівнянні із іншими групами, може бути також пов'язане зі зниженням показнику антитромбіну III [151, 227].

РФМК є маркером тромбінемії при внутрішньосудинному згортанні крові. Достовірно більш високий рівень РКФМ в групі високого ризику свідчить на

користь активації згортання крові, наявності великої кількості тромбіну і інших неспецифічних протеолітичних ферментів в кровотоці.

Зменшення фібринолітичної активності крові за даними літератури характеризується зростанням тромботичних ускладнень, або тромбофілії [28], при багатьох патологічних станах, зокрема ІХС [32]. За даними нашої роботи серед пацієнтів жіночої статі з ГКС всіх трьох груп спостерігалось значне пригнічення фібринолізу (за даними тривалості XIIа залежного фібринолізу) з найбільш вираженими змінами в групі високого ризику за шкалою ТІМІ, що мало суттєвий вплив на зсув гемостатичного балансу в бік гіперкоагуляції.

Результати проведених досліджень системи гемостазу у жінок з ГКСізST можуть мати прогностичне значення. Враховуючи встановлену закономірність отриманих змін коагулянтної та антикоагулянтної ланок гемостазу із чинниками ризику за шкалою ТІМІ, встановлені показники плазмового гемостазу можна використовувати як контрольні, для оцінки ризику виникнення протромбогенних порушень.

Таким чином, зростання ризику несприятливого перебігу ГКСізST у пацієнтів жіночої статі після проведення тромболітичної терапії за даними оцінки плазмового гемостазу пов'язано із протромбогенними змінами у вигляді гіперкоагуляції та зниження резерву власних антикоагулянтів і активності фібринолізу.

Вираженість тромбофілії за даними оцінки коагуляційної та антикоагуляційної ланок гемостазу асоціювалась із зростанням ризику летальності (>4%) за шкалою ТІМІ, що зумовлює необхідність оцінки протромбогенних зрушень в якості додаткового чиннику несприятливого перебігу ГКСізST.

7.5 Порівняльний аналіз змін коагуляційного гемостазу у чоловіків та жінок на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST

Рекомендації щодо призначення лікування, в тому числі тромболітичної терапії та антикоагулянтів, на сьогодні не мають статевих відмінностей між двома статями, проте потребують детального вивчення задля зменшення розвитку несприятливих побічних подій. Утримуюча висока летальність та смертність серед жінок внаслідок ІХС не викликає сумнівів щодо актуальності пошуку можливих шляхів покращення успішності лікування жіночої статі.

Антикоагулянтна терапія є важливою складовою терапії ГКСізST. Особливості системи згортання крові, активна участь в її регуляції циркулюючих та фіксованих клітин, тісний взаємовплив на інші системи організму виправдовують обов'язковість включення тестування гемокоагуляції в клініко-лабораторну оцінку стану пацієнта. Ступінь тромбування та залишкова прохідність коронарних артерій, обумовлені рівновагою різних компонентів гемокоагуляції [26]. Перебіг атеросклерозу тісно пов'язаний із станом системи гемостазу, проте взаємозв'язок її ланок серед жінок та чоловіків практично не вивчався. Тому пошук нових критеріїв для прогнозування несприятливих подій дозволить суттєво підвищувати ефективність виявлення і профілактику тромботичних ускладнень.

Порівняльному аналізу змін різних ланок гемостазу при лікуванні пацієнтів чоловічої та жіночої статі з ГКСізST і була присвячена дана частина нашого дослідження.

Під нашим спостереженням знаходились 105 хворих, 45 з яких склали жінки, з діагнозом ГКСізST віком від 48 до 68 років. Діагноз встановлювався згідно критеріям настанови ЄТК [203].

За шкалою TIMI, створеної для прогнозування летальності IMізST впродовж наступних 30 днів після проведеної фібринолітичної терапії [298], пацієнти чоловічої та жіночої статі були розподілені на три групи. Групу I склали

15 жінок та 20 чоловіків із ризиком летальності <1%, групу II -15 жінок та 18 чоловіків із ризиком від 1 до 4%, і 15 жінок та 22 чоловіка склали групу III із ризиком $\geq 4\%$. Групи були співставними за віком, супутніми захворюваннями, лікуванням до та впродовж госпіталізації основного захворювання. Критерії включення, виключення, призначене лікування та характеристика груп наведені в розділі 2.1 та 7.2. Лікування ГКС та його ускладень виконувалось відповідно до настанови [203].

Методи дослідження плазмово-коагуляційної ланки гемостазу включали наступні тести: АЧТЧ вперше описаним Саен, ТЧ, концентрацію фібриногену за методом Клауса, кількість РФМК ортофенантроліновим методом кількісно, час XIIa залежного фібринолізу за Г.Ф. Єремїним і А.Г. Архіповою [3, 26]. Для лабораторної оцінки ланки природніх інгібіторів згортання крові використовувались наступні методи: визначення активності АТ III та протеїну С методом хромогенного субстрату.

Дані проведених коагулологічних досліджень наведені в табл. 7.5.1.

Таблиця 7.5.1

Значення показників плазмового гемостазу у пацієнтів із ГКСізСТ обох статей трьох груп, розподілених за шкалою TIMI

Показник	Контрольна група (n=20)		Група I (n=41)		Група II (n=36)		Група III (n=47)	
	Ч (n=10)	ж (n=15)	ч (n=20)	Ж (n=15)	Ч (n=18)	Ж (n=15)	Ч (n=22)	Ж (n=15)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
АЧТЧ, с (35-45)	35,3±0,4	35,4±0,6	70,5±0,2* **	71,2±0,1** *	66±0,3***	65,4±0,2** *#	65,1±0,4***♀♀ ♀	51,68±0,1***###■ ■■
Тромбіновий час, с 10-13	11,9±0,2	12,4±0,2	25,3±0,4* **	26,04±0,3* **	24,2±0,6* **	23,9±0,4** *#	23,4±0,4***♀♀ ♀	20,1±0,1***###■■■ ■
Фібриноген, г/л (2-4)	2,32±0,0 5	2,33±0,0 5	3,9±0,1** * ♀♀♀	4,6±0,6***	4,0±0,01* ** ♀♀♀	4,9±0,7***	4,2±0,02***♀♀ ♀	5,4±0,5***###■

Продовження таблиці 7.5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
АТ III, % (80-120)	104±1,6	105±1,4	71,9±0,1** *	66,2±0,5* **	67,0±0,3** * ♀♀♀	60,5±0,4*** #	66,5±0,2***♀♀ ♀	55,6±0,3***### ■
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	1,2±0,1	1,2±0,6	0,66±0,01* **	0,61±0,4* **	0,61±0,05* ** ♀♀♀	0,56±0,2*** #	0,61±0,03***♀ ♀♀	0,51±0,7***### ■
РФМК, x10 ⁻² , г/л (3-4)	3,3±0,3	3,4±0,5	4,1±0,04** *	4,4±0,5** *	4,3±0,02** * ♀♀♀	4,7±0,4***	4,4±0,04***♀♀ ♀	5,2±0,2***###■
ХПа ЗФ, хв (4-12)	8,2±1,2	7,6±0,6	34±0,8***	36±1,3***	36,2±1,1** * ♀♀♀	46±2,2***# ##	36,8±0,4***♀♀ ♀	64±0,6***###■ ■■
Тромбоцит и, 200-410 x10 ⁹	260,2±0, 6	274,3±0, 5	278,3±0,5	270,1±0,6	266,1±0,8	272±0,5	280,0±0,4	281±0,8

Примітки: різниця статистично значуща * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 в порівнянні з групою здорових, # 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, ♀ p<0,05, ♀♀ p<0,01, ♀♀♀ p<0,001 в порівнянні з жінками

Слід зауважити, що всі показники досліджуваних параметрів гемостазу, окрім числа тромбоцитів, достовірно відрізнялись від нормативних даних здорових осіб, що може бути цілком обумовлено розвитком ГКС та призначенням антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії.

За кількістю тромбоцитів пацієнти всіх груп були співставними. При порівнянні динаміки змін досліджуваних параметрів нами було виявлено подовження АЧТЧ на тлі антикоагулянтної терапії фондапарінуком як у чоловіків, так і у жінок всіх трьох груп. Звертає на себе увагу прогресивне вкорочення активності внутрішнього шляху згортання, серед жінок, в той час, як показники чоловіків всіх трьох груп залишались майже на однаковому рівні та не мали достовірної різниці. Статеві відмінності були виявлені в групі високого ризику за ТІМІ, де тривалість АЧТЧ була збільшена у пацієнтів чоловічої статі майже на 26,0% в порівнянні із жіночою.

Паралельно АЧТЧ поступового зниження серед жінок трьох груп зазнав і ТЧ, досягаючи достовірної різниці із чоловіками в групі високого ризику ($20,1 \pm 0,1$ проти $23,4 \pm 0,4$ с) на 16,4% ($p < 0,001$) При цьому серед чоловічої статі тривалість ТЧ залишалась практично незмінною ($p > 0,05$).

Концентрація фібриногену виходила за межі рефернтних значень серед чоловіків групи II та III та серед жінок у всіх групах. Зростання досліджуваного показника із групою ризику летальності за ТІМІ на відміну від пацієнтів жіночої статі не мало достовірно значущої різниці серед чоловіків ($p > 0,05$). Статеві відмінності рівня фібриногену були відмічені в кожній групі. Так, досліджуваний показник серед жінок з низьким ризиком летальності зростав в 17,9%, з помірним ризиком-у 22,5% і з високим ризиком у 28,5% в порівнянні із чоловіками вказаних груп ($p < 0,001$).

Достовірна різниця активності АТ III між пацієнтами жіночої та чоловічої статі із ГКС була виявлена в групах II та III за ТІМІ. Так, зниження АТ III до $67,0 \pm 0,3$ % серед чоловіків в групі помірного ризику супроводжувалось його

зменшенням до рівня $60,5 \pm 0,4$ серед жінок, що відрізняло їх між собою майже на 11,0%. В групі високого ризику за ТІМІ різниця між статями складала 19,6% з переважанням активності АТ ІІІ у чоловіків (всі $p < 0,001$).

Нормалізаційне співвідношення протеїну С було практично незмінним у всіх трьох групах серед чоловіків, в той час як серед жінок знижувалось пропорційно ризику летальності за ТІМІ. Пацієнти обох статей відрізнялись в групі ІІ ($0,61 \pm 0,05$ НС у чоловіків проти $0,56 \pm 0,2$ НС у жінок) та в групі ІІІ ($0,61 \pm 0,03$ НС у чоловіків та $0,51 \pm 0,7$ у жінок) досягаючи різницю у 8,9 % та 19,6%, відповідно (всі $p < 0,001$).

Концентрація РФМК була майже незмінною серед чоловіків досліджуваних груп, в той час як серед жінок поступово зростала із ризиком розвитку летальності. В групі ІІ пацієнти чоловічої статі на 9,3% мали нижчий рівень в порівнянні із жінками ($p < 0,05$), а вже в групі ІІІ різниця досягала 18,2% ($p < 0,001$).

У чоловіків на ГКСізST не встановлено чіткої динаміки змін ХІІа залежного фібринолізу, проте відмічено поступове пригнічення серед жінок досліджуваних груп (всі $p < 0,05$). Гендерні відмінності тривалості ХІІа залежного фібринолізу були відмічені в групах ІІ до 27,0% ($36,2 \pm 1,1$ у чоловіків проти $46,0 \pm 2,2$ у жінок) та ІІІ до 73,9% ($36,8 \pm 0,4$ проти $64 \pm 0,6$, відповідно) (всі $p < 0,001$).

Аналіз даних гемостазу пацієнтів обох статей всіх груп вказує на гіпокоагуляційні зміни, які проявлялись збільшенням тривалості АЧТЧ та ТЧ. Поясненням цьому може бути призначення антикоагулянтної терапії у вигляді фондапаринуксу натрію. Відомо, що даний препарат є синтетичним та селективним інгібітором Ха фактору і не потребує моніторингу його ефективності, за винятком особливих станів (таких як лікування дітей, ожиріння, ниркова недостатність або вагітність), при яких варто оцінювати концентрацію анти-фактору Ха [151, 226, 286]. В той же час фондапаринукс може подовжувати і тривалість АЧТЧ [120], що знаходить відображення в результатах нашої роботи.

Детальний аналіз динаміки тривалості АЧТЧ серед жінок свідчив про посилення внутрішнього механізму згортання, що відрізняє останніх від чоловіків, особливо в групі високого ризику летальності за ТІМІ. Крім того, зміни параметрів коагулограми характеризувались гіперкоагуляційними зсувами і за ТЧ серед пацієнтів жіночої статі, які достовірно відрізнялись від чоловіків в групі ІІІ. Варто згадати, що показник АЧТЧ за умови одночасного визначення ТЧ, відображає активність утворення протромбіназного комплексу, а скорочення ТЧ свідчить про прискорення фази фібриноутворення. Так, в ході даної роботи було встановлене зростання концентрації фібриногену, додаткового чинику ризику несприятливого перебігу ГКС [174], серед жіночої статі, як в порівнянні із іншими групами, так і в порівнянні з чоловіками.

Підвищення рівня РФМК- одного із основних маркерів тромбінемії, в порівнянні із здоровими спостерігалось як серед чоловіків, так і серед жінок. В той же час, жінки групи помірного та високого ризику мали достовірне посилення тромбінемії в порівнянні із чоловіками вказаних груп.

Несприятливу ознаку, яка підвищує ризик тромбоутворення, було виявлено при порівняльному аналізі реагування поведінки системи природніх антикоагулянтів серед жінок досліджуваних груп. Так, встановлена стійка тенденція до одночасного зниження АТ ІІІ та протеїну С достовірно відрізнялась від чоловіків групи ІІ та ІІІ. Крім того, виснаження активності АТ ІІІ зумовило зниження протизгортуючого потенціалу, визначеного за тривалістю АЧТЧ, серед жінок групи високого ризику в порівнянні із чоловіками.

Важливо відмітити, що в результаті нашої роботи було виявлене значне пригнічення фібринолізу серед жінок (за даними тривалості ХІІа залежного фібринолізу) з найбільш достовірними відмінностями від чоловіків в групі високого ризику за шкалою ТІМІ.

Таким чином, зростання ризику летальності впродовж 30 днів при ГКС за шкалою ТІМІ асоціюється із поглибленням гендерних відмінностей показників

гемостазу, які найяскравіше проявляються в групах високого та дуже високого ризику.

Показники гемостазу у жінок на ГКСізСТ груп помірною та високого ризику летальності за ТІМІ свідчать про посилення гіперкоагуляційного зсуву, виражене зростання рівня маркерів тромбінемії та зниження рівня природних антикоагулянтів в порівнянні із чоловіками, що свідчить про більшу вразливість жінок щодо виникнення тромбофілії.

Одночасне виявлення гіперкоагуляційних зсувів у вигляді вкорочення АЧТЧ та ТЧ в групі високого ризику серед жінок поряд із зниженням активності АТ ІІІ та протеїну С в групах помірною та високого ризику свідчить про порушений баланс системи прокоагулянтів із основними компонентами антикоагулянтної та фібринолітичної систем у жінок в порівнянні із чоловіками на ГКСізСТ.

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

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. Оцінка параметрів плазмового гемостазу у жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / Н. В. Нетяженко // Укр. терапевт. журнал. – 2015. – № 2. – С. 24–30.
3. Зміни коагуляційного гемостазу у чоловіків та жінок на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST / Н. В. Нетяженко, А. І. Пастушіна, А. В. Ляхоцька, О. М. Герула // Укр. наук.-мед. молодіж. журнал. – 2015. – № 1. – С. 58–61. *(Автор особисто проводив аналіз історій хвороби, розробив протокол дослідження, самостійно проводив статистичну обробку даних і підготовку статті до публікації).*
4. 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.

5. 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.
6. 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.

РОЗДІЛ 8

ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ВПЛИВУ ПОРУШЕНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ГЕМОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ІЗ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST СЕРЕД ЖІНОК У ПОРІВНЯННІ ІЗ ЧОЛОВІКАМИ

У 2002 році Національним нирковим фондом США з аналізу результатів лікування пацієнтів із хворобами нирок (NKF-KDOQI TM) та в 2012 р. ініціативною групою по покращенню глобальних наслідків захворювань нирок [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] були створені рекомендації по веденню пацієнтів із хронічним захворюванням нирок (ХЗН), яке встановлювалось при ураженні нирки та зниженні впродовж трьох послідовних місяців швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв за 1.73 м^2 та появи МАУ [192, 215]. Слід зауважити, що ймовірність розвитку порушення функції нирок зростає у пацієнтів із першорядними чинниками серцево-судинного ризику, зокрема артеріальною гіпертензією (АГ), ЦД та ожирінням [17, 114]. Доведеним є також факт негативного впливу ХЗН на перебіг інфаркту міокарда (ІМ), який характеризується більшою частотою внутрішньогоспітальної летальності, інсультів та кровотеч [65, 272]. Проте, проведені дослідження виконувались серед пацієнтів обох статей та не ставили перед собою мету порівняти рівнозначність цих результатів окремо для чоловіків та жінок.

8.1. Порівняльний аналіз впливу швидкості клубочкової фільтрації на перебіг інфаркту міокарда із елевацією сегмента ST у пацієнтів обох статей

В той час, як успіхи у лікуванні пацієнтів із ГКС останнім часом вдалось досягнути лише серед чоловічої статі, жінки залишаються в групі ризику його несприятливого перебігу [153, 199]. За думкою окремих авторів, поясненням цьому є поєднання супутніх захворювань та більш старшого віку хворих жіночої статі. З іншого боку, зміни гормонального фону в постменопаузальному періоді

прискорюють та поширюють атеросклеротичний процес із залученням коронарних та цереброваскулярних басейнів водночас, що додатково погіршує прогноз ГКС серед жінок [92]. Враховуючи зазначені дані, необхідним є визначення додаткових предикторів несприятливого перебігу ІМ саме серед пацієнтів жіночої статі.

Вивченню та порівнянню впливу порушеної функції нирок на перебіг та розвиток ускладнень ІМізСТ у жінок та чоловіків присвячена дана частина нашої роботи.

Ретроспективне дослідження було проведено у 520 хворих на ІМізСТ. ШКФ розраховувалась за формулою СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - дослідження епідеміології хронічних хвороб нирок), запропонованою в 2009 р [288], яка враховувала рівень креатиніну в сироватці крові, визначеного на час госпіталізації у відділення та через 24 години після виконання ТЛТ чи ПКВ. Оцінка розвитку серцево-судинних подій здійснювалась впродовж госпітального періоду (в середньому $28 \pm 3,6$ діб), початком спостереження вважали дату госпіталізації. Кінцева точка була комбінованою і включала в себе смерть від усіх причин та від серцево-судинних причин, розвиток основних несприятливих серцево-судинних подій (рецидив нефатального ІМ, мозковий інсульт та ГЛШН \geq II класу за Killip).

Клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів наведена в таблиці 8.1.1. При ретроспективному аналізі історій хвороб АГ встановлена у 198 (38,1%) пацієнтів, серцева недостатність (СН)- у 11 (21,3%), ЦД –у 73 (14,0%), ІХС- у 98 (18,8%) та ХЗН- у 57 (10,9%). Ожиріння, оцінене за індексом маси тіла (ІМТ), виявлено у 198 (38,1%). Пацієнтів із нормальною або високою ШКФ було 140 (26,9%), із незначно зниженою (за формулою СКД-ЕРІ $\geq 60 < 90$ мл/хв/1,73 м²) -182 (35,0%).

Клініко-анамнестична характеристика хворих ІМзСТ

Клінічна характеристика	Пацієнти
Всього, n (%)	520 (100)
Вік (роки) (M± σ)	66,4±4,1
Чоловіки, n (%)	309 (59,4)
Жінки, n (%)	211 (40,6)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	198 (38,1)
ЦД 2 типу, n (%)	73 (14,0)
Глюкоза (M± σ), ммоль/л	6,7±3,1
Індекс маси тіла (M± σ)	28,5±1,6
Індекс маси тіла ≥ 25 кг/м ² , n (%)	198 (38,1%)
Куріння (n,%)	117 (22,5%)
Гіперхолестеринемія (n,%)	137 (26,3%)
Креатинін (M± σ), мкмоль/л	115±5,8
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ ≥ 90 мл/хв/1,73 м ² , n (%)	140 (26,9%)
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ $\geq 60 < 90$ мл/хв/1,73 м ² , n (%)	182 (35,0%)
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ $\geq 30 < 60$ мл/хв/1,73 м ² , n (%)	120 (23,1%)
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ < 30 мл/хв/1,73 м ² , n (%)	78 (15,0%)
Хронічна серцева недостатність (n,%)	111 (21,3%)
Фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$, n (%)	58 (11,2%)
Тривалість ішемічної хвороби серця, роки (M± σ)	6,8±2,7
Стенокардія II-IV ФК, n (%)	76 (14,6%)
ІМ в анамнезі, n (%)	85 (16,3%)
Локалізація ІМ: передньої стінки ЛШ, n (%)	115 (22,1%)
Лікування до ІМ	
АСК, n (%)	162 (31,1%)
Клопідогрел, n (%)	17 (3,27%)
іАПФ, n (%)	158 (30,4%)
Бета –адреноблокатори, n (%)	123 (23,6%)
Діуретики, n (%)	87 (16,7%)
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	26 (5,0%)
Нітрати, n (%)	118 (22,7%)
Статини, n (%)	59 (11,4%)

Попередня оцінка можливого зв'язку розвитку ККТ із вихідною (на момент госпіталізації) величиною ШКФ представлена на рисунку 8.1.1.

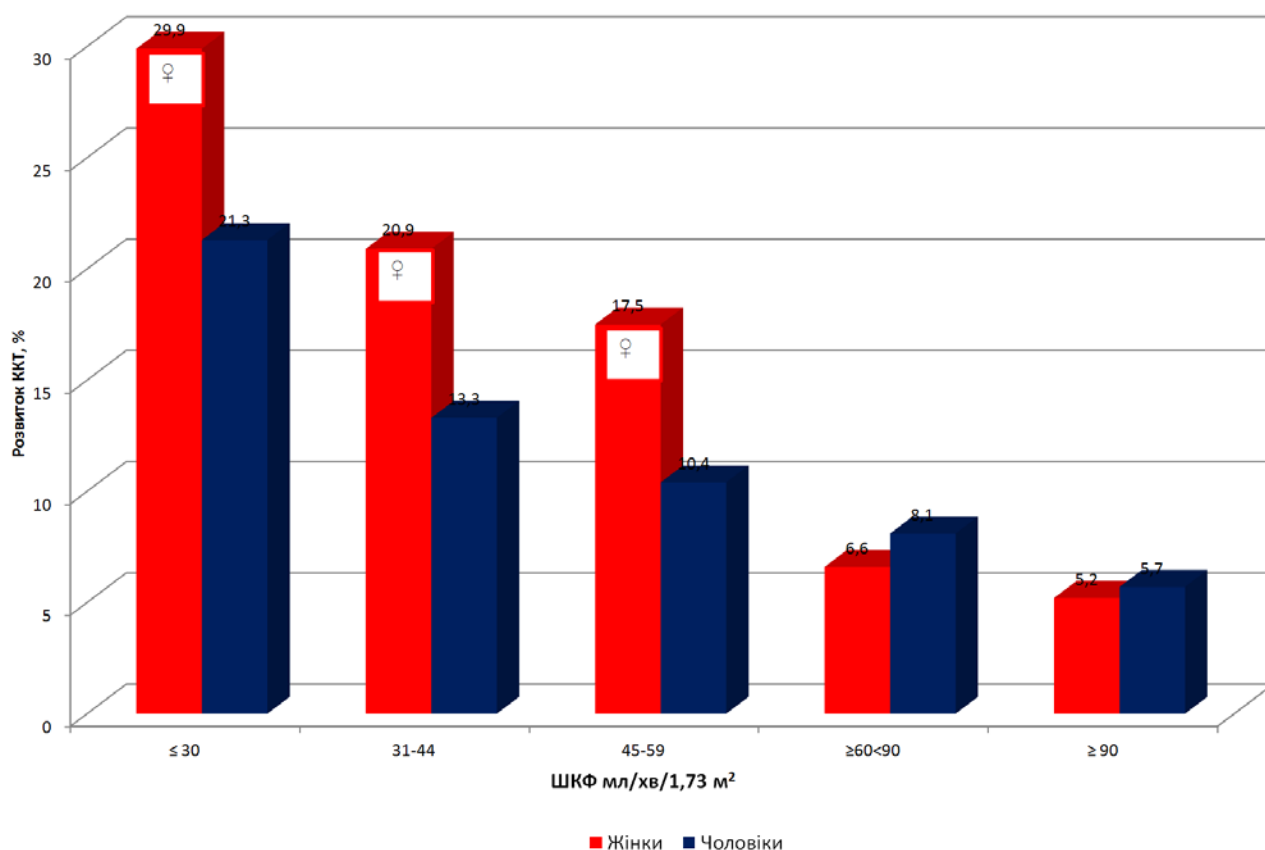


Рисунок 8.1.1. Частота настання ККТ в залежності від значень ШКФ у жінок та чоловіків на ІМзСТ.

Примітки: ♀- $p < 0,05$ в порівнянні із чоловіками

Як видно із наведених даних, у пацієнтів обох статей частота розвитку несприятливого перебігу ІМ була в зворотній залежності від показника функції нирок. Проте, встановлено, що у жінок із ШКФ менше 60 мл/хв/1.73м² частота ККТ була достовірно вищою, ніж у чоловіків. Так, серед жінок із ШКФ 45-69 мл/хв/1.73м² ККТ виникала у 17,5% проти 10,4% у чоловіків, при ШКФ 31-44 мл/хв/1.73м² – у 20,9% та 13,3% та при ШКФ ≤30 мл/хв/1.73м² – у 29,9% і 23,3%, відповідно ($p < 0,05$).

Для визначення ймовірності розвитку ККТ у чоловіків та жінок на ІМзСТ в залежності від величини ШКФ нами був проведений пошук її відрізних значень окремо для кожної статі. Різниця частки хворих із розвитком комбінованої серцево-судинної точки в залежності від величини ШКФ у жінок представлена на рис.8.1.2 та у чоловіків- на рис.8.1.3.

Після розрахунку ВШ настання ККТ при покрокових значеннях ШКФ були встановлені наступні порогові межі, які асоціювались із несприятливим перебігом ІМ: для чоловіків - величина ШКФ <32 мл/хв/1.73м² (ВШ 3.3; 95%ДІ 2.1-7.8, $p<0,001$), для жінок - <51 мл/хв/1.73м² ВО (ВШ 4.6; 95%ДІ 1.9-9.6, $p<0,001$).

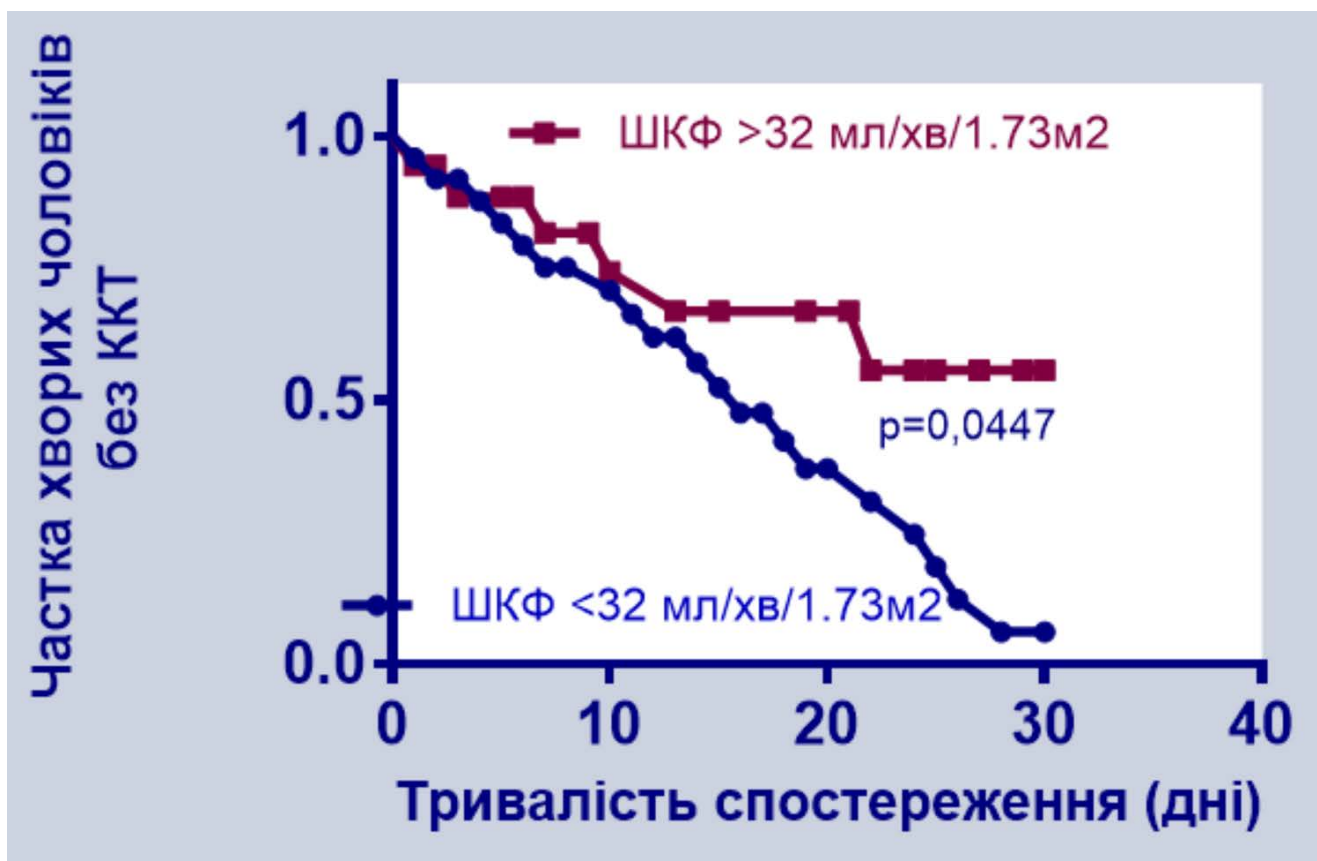


Рисунок 8.1.2 Різниця частки хворих із розвитком комбінованої серцево-судинної точки в залежності від величини ШКФ у чоловіків (криві Каплан-Мейера).

При побудові кривих Каплан-Мейера встановлено, що у пацієнтів чоловічої статі із ГКСзСТ із величиною ШКФ <32 мл/хв/1.73м², в порівнянні із хворими, які

мали ШКФ > 32 мл/хв/1.73м², була виявлена достовірно більш низьке виживання впродовж всього госпітального періоду, $p=0,0447$ (рис.8.1.2).

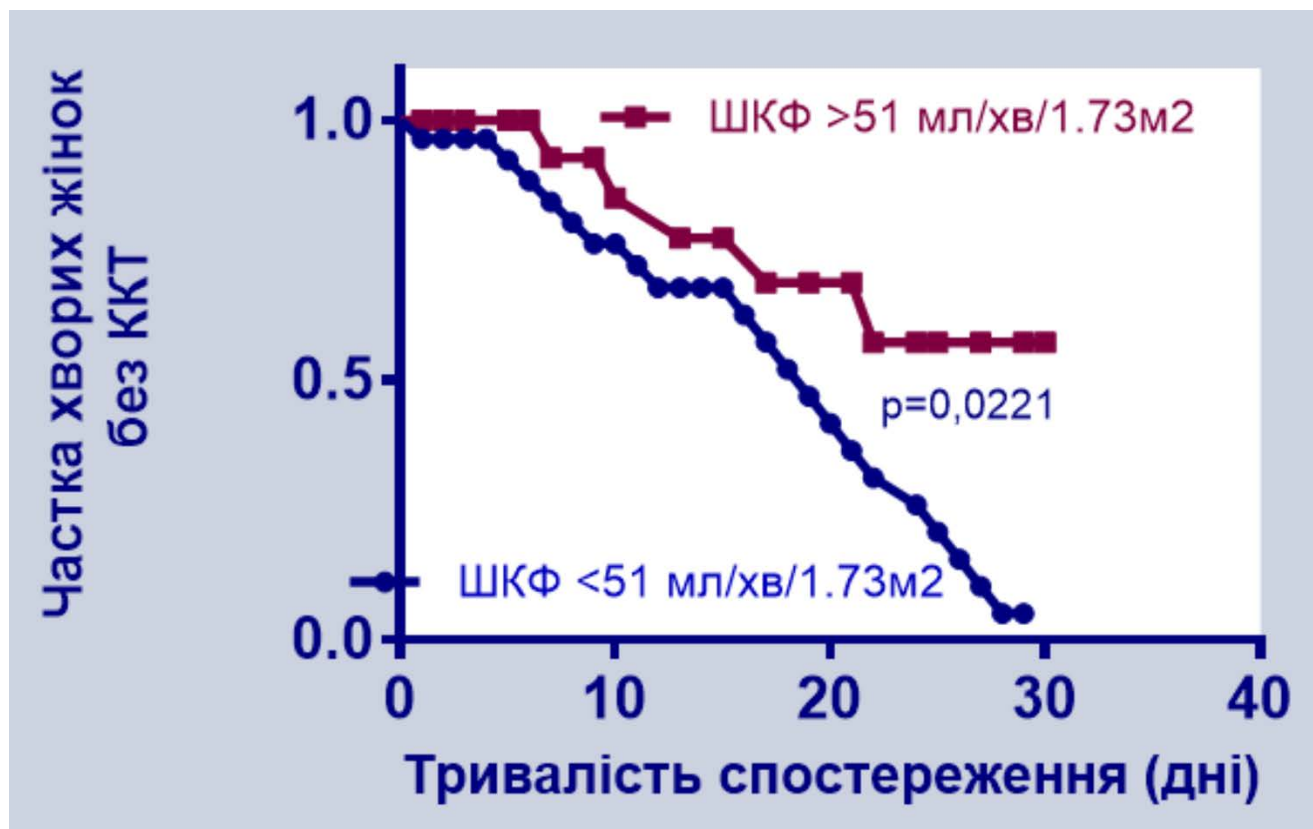


Рисунок 8.1.3 Різниця частки хворих із розвитком комбінованої серцево-судинної точки в залежності від величини ШКФ у жінок (криві Каплан-Мейера).

Достовірно більша частка хворих жіночої статі із розвитком комбінованої серцево-судинної точки за лог-ранговим критерієм визначалась при величині ШКФ < 51 мл/хв/1.73м², в порівнянні із тими, що мали ШКФ > 51 мл/хв/1.73м², $p=0,221$ (рисунок 8.1.3).

Результати багатofакторного регресійного аналізу, який дозволив виявити незалежні предиктори зниження ШКФ від початково помірно зниженого та нормального його рівня (відповідно, ≥ 60 мл/хв/1.73м² та ≥ 90 мл/хв/1.73м²) нижче 32 мл/хв/1.73м² серед чоловіків і 51 мл/хв/1.73м² серед жінок представлені на рис. 8.1.4 та рис.8.1.5. Для чоловіків ними виявились вік > 60 р (ВШ 2.40;

95%ДІ 1.55-6.80), наявність АГ (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 $p < 0,05$.

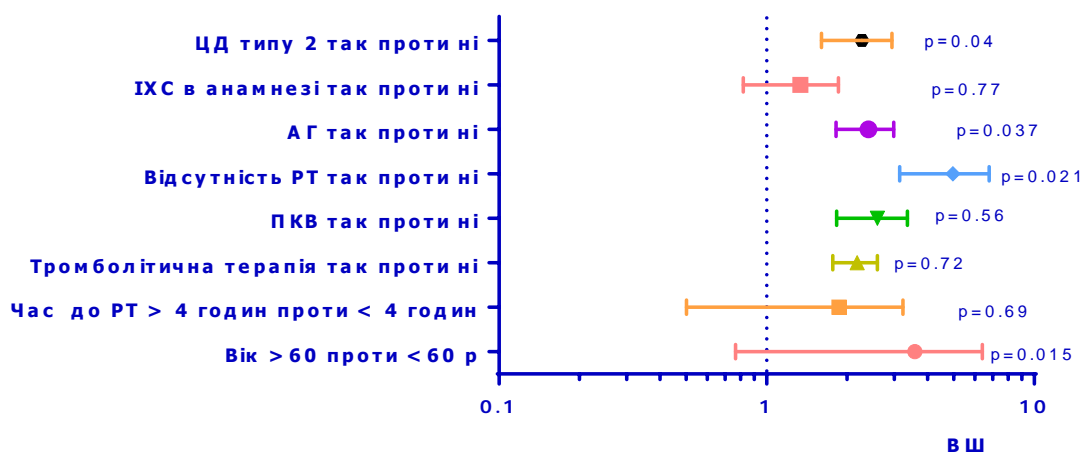


Рисунок 8.1.4 Предикторна шкала зниження ШКФ ≤ 32 мл/хв/1.73м² серед чоловіків на ІМзСТ.

Примітки: ІХС-ішемічна хвороба серця, РТ- реперфузійна терапія

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 (ВШ1.60; 95% ДІ 1.22-4.30). Проведення тромболітичної терапії жінкам на ІМ сприятливо впливало на показник ШКФ (ВШ 0.66; 95% ДІ 0.48-0.99) (всі $p < 0,05$).

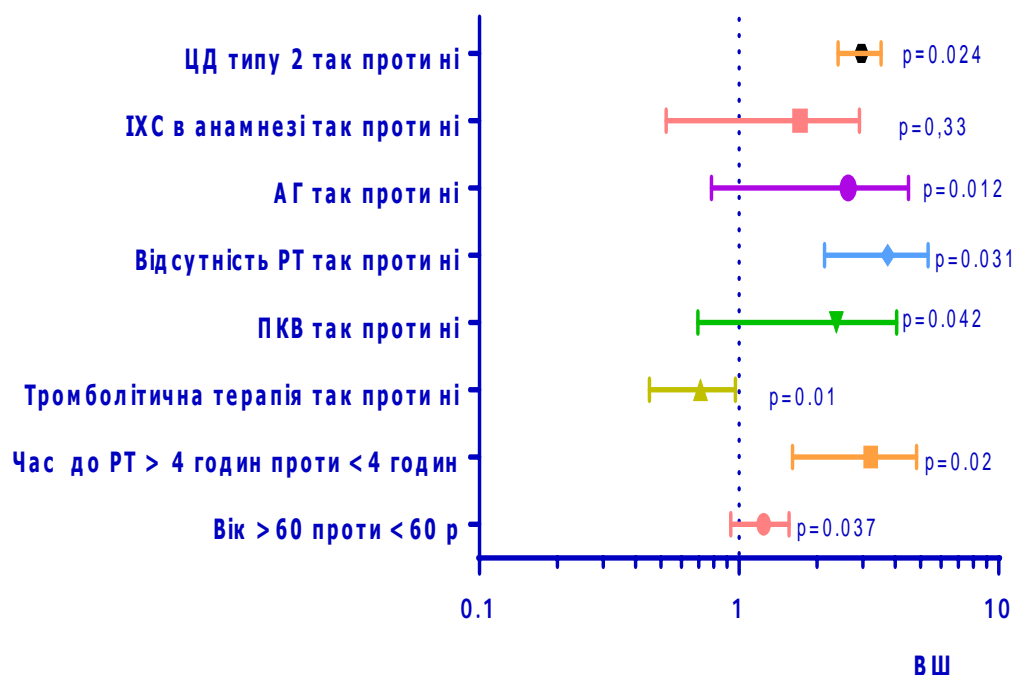


Рисунок 8.1.5. Предикторна шкала зниження ШКФ ≤ 51 мл/□ан/1.73м² серед жінок на ІМзST із кожним незалежним □анного□чною.

Примітки: ІХС-ішемічна хвороба серця, РТ- □анного□чною□ терапія

ХЗН зустрічається серед хворих із ГКСізST в 30,5% випадків, а із ГКСбST- в 42,9% [229]. Відомо, що зниження ШКФ < 60 мл/□ан/1.73м² пов'язане із гіршим перебігом ГКС, який включає більший рівень летальності та кровотеч. Незважаючи на зростаючий ризик розвитку несприятливого перебігу ІМ, пацієнти із ХЗН не залучаються в рандомізовані клінічні дослідження, в зв'язку із чим в клінічній практиці кардіолога залишаються без відповіді числені питання щодо лікування та прогнозу таких хворих. Мова йде і про особливості перебігу ІМ у пацієнтів із виявленою лише під час госпіталізації порушеною функцією нирок (ШКФ < 90 мл/□ан/1.73м² та/або МАУ) чоловічої, і, найважливіше, жіночої статі, летальність якої неухильно зростає [153, 199].

Порівняльному аналізу та вивченню особливостей ІМ окремо у хворих жіночої та чоловічої статі із порушеною функцією нирок було присвячено дане

дослідження. Одразу зауважимо, що вивчення частоти виникнення кровотеч в даній роботі не виконувалось. Нами було вирішено провести аналіз розвитку \square анно тромботичних ускладнень та смерті від серцево-судинних та усіх причин у хворих на ІМ та порушеною функцією нирок, оскільки переважна більшість наукових робіт залишають цю проблему у вказаній категорії хворих поза увагою.

Для підрахунку ШКФ нами \square анно обрана формула СКD-EPI, яка в порівнянні із формулою MDRD у пацієнтів із збереженою функцією нирок меншою мірою недооцінює ШКФ і дозволяє її точно оцінити, навіть при перевищенні значення > 60 мл/хв/1,73 м². Враховуючи той факт, що робота базувалась на ретроспективному аналізі, порушена функція нирок встановлювалось виключно за даними ШКФ, рівень альбумінурії на жаль не міг бути врахований [201].

В результаті дослідження виявлений 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/1.73м² серед чоловіків та <51 мл/хв/1.73м² серед жінок. Таким чином, несприятливий перебіг ГІМ для пацієнтів жіночої статі прогнозується вже при незначно та помірно порушеній функції нирок, в той час як для чоловіків – при порушеній функції нирок тяжкого ступеню. Криві Каплан-Майера також виявили виживання серед жінок із ШКФ <51 мл/хв/1.73м² мешим в порівнянні із тими, чий показник був >51 мл/хв/1.73м².

Важливим результатом даної роботи було визначення незалежних предикторів зниження величини ШКФ для чоловіків та жінок. Для обох статей прогностичне значення мали вік старше 60 років, наявність АГ та ЦД типу 2, які

за даними літератури теж належать до чинників ризику ХЗН [215]. Серед чоловіків та жінок несприятливо впливала на порушення функції нирок відсутність виконання реперфузійної терапії, в той час як тільки серед пацієнтів жіночої статі ВШ зросло за умов проведення ПКВ та затримці у часі понад 4 години проведення тромболітичної терапії. Тромболітична терапія мала, навпаки, позитивний вплив на показники функції нирок у жінок.

Клінічне значення даного дослідження полягає в тому, що виявлений факт взаємозв'язку зниження ШКФ та несприятливого прогнозу ІМзСТ, а також встановлення порогових значень ШКФ для кожної статі, може допомогти у виявленні пацієнтів високого ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій та смерті від усіх причин та від серцево-судинних причин. Особливу категорію ризику становлять жінки на ІМ та помірно зниженою ШКФ <51 мл/хв/1.73м². Скорочення часу від появи перших симптомів ГКС до початку реперфузійної терапії буде мати особливу цінність для жінок, особливо із порушеною функцією нирок. При лікуванні ІМ серед пацієнтів жіночої статі із зниженою ШКФ слід з обережністю відноситись до вибору ПКВ.

Таким чином, несприятливий вплив порушеної функції нирок на перебіг ІМ залежить від величини ШКФ та більш виражений серед жінок в порівнянні із чоловіками вже при рівні ≤ 59 мл/хв/1.73м².

Вживання пацієнтів жіночої та чоловічої статі впродовж госпітального періоду на ІМ зменшується при величинах показника ШКФ <51 мл/хв/1.73м² та <32 мл/хв/1.73м², відповідно (всі $p < 0,05$).

Незалежними факторами ШКФ <32 мл/хв/1.73м² серед чоловіків та <51 мл/хв/1.73м² для жінок є вік старше 60 років, наявність АГ, ЦД типу 2 та відсутність виконання реперфузійної терапії. Несприятливо на функцію нирок серед жінок впливають також ПКВ та затримка у часі від розпочатої тромболітичної терапії понад 4 годин від появи основних симптомів (всі $p < 0,05$).

8.2. Вплив мікроальбумінурії на функціональну активність тромбоцитів та перебіг гострого коронарного синдрому із елевацією сегмента ST у пацієнтів жіночої та чоловічої статі

Порушена функція нирок часто зустрічається серед хворих із ГКС. Нещодавно отримані дані Національного серцево-судинного реєстру (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) свідчать, що знижена функція нирок, яка встановлювалась при зниженні ШКФ $<60 \text{ мл/хв}^{-1}/1.73\text{м}^{-2}$, зустрічається в 30,5% серед пацієнтів на ІМзST і в 42,9% серед пацієнтів на ІМ без елевації сегмента ST. Наявність ХЗН у пацієнтів із ГКС асоціюється із гіршим прогнозом, який включає і високий рівень летальності та кровотечі [28, 201, 229].

У хворих на ГКСізST найбільш раннє виявлення ознак порушення функції нирок на стадії функціональних змін без їх органічних уражень може сприяти більш ефективному лікуванню пацієнтів та попередженню ускладнень. Питання вивчення клінічного та прогностичного значення МАУ, шляхів її визначення та лікувальних заходів, спрямованих на боротьбу із даними патологічним станом продовжує залишатись актуальним. Зацікавленість до проблеми пояснюється ще тим, що МАУ прийнято вважати однією із ранніх найбільш несприятливих прогностичних ознак і факторів ризику розвитку уражень органів-мішеней, особливо при таких захворюваннях як ЦД, АГ та СН [28, 253].

МАУ є важливою ранньою ознакою ураження нирок, яка відображає початкові стадії патології судин (ендотеліальна дисфункція, атеросклероз) і корелює зі зростанням серцево-судинних захворювань та смертності. За даними клінічних досліджень, навіть незначна екскреція альбуміну із сечею асоціюється із значним ростом ризику кардіоваскулярних подій, в тому числі фатальних. Прогресуюче збільшення рівня МАУ однозначно вказує на погіршення стану судин і, відповідно, обумовлює додаткове підвищення ризику. В зв'язку із чим МАУ визнана незалежним фактором серцево-судинного ризику і найбільш ранньою (□анного□чною) ознакою ураження нирок [192]. Слід також зазначити,

що у хворих із нормальною або високою ШКФ ($>90 \text{ мл/□ан}^{-1}/1.73\text{м}^{-2}$) навіть при незначному збільшенні альбумінурії помірно зростає ризик несприятливого перебігу ГКС [215].

Порушення в системі тромбоцитарного гемостазу є ключовим фактором в розвитку гострих ішемічних розладів у пацієнтів із порушеною функцією нирок в поєднанні із серцево-судинною патологією. Характер змін активності тромбоцитів є неоднорідним. Так, наприклад, відомо, що у пацієнтів в термінальній стадії зростає ризик кровотеч, а за даними поодиноких робіт, на початкових етапах ХЗН були виявлені протромботичні зміни плазми крові [60, 201]. Тромбоцитарний гемостаз активно не вивчався у пацієнтів зі збереженою функцією нирок ($>90 \text{ мл/хв}^{-1}/1.73\text{м}^{-2}$) та наявною МАУ, тоді як залишається нез'ясованим клінічне та прогностичне значення його параметрів, та їх вплив на ефект лікувальних заходів, зокрема антитромбоцитарного лікування серед жінок. Слід пам'ятати, що незважаючи на значні успіхи у лікуванні ГКС, пацієнти жіночої статі мають більш високу частоту ускладнень та летальності в порівнянні із чоловіками [250], а вивчення активності тромбоцитів серед жінок із МАУ мало би надзвичайно важливе значення.

Вищезазначене стало основою для проведення □анного дослідження, задачею якого було вивчення та порівняння взаємозв'язку активності тромбоцитарного гемостазу у жінок та чоловіків із збереженою функцією нирок та наявною МАУ та результатів перебігу ГКС із ST.

У дослідження були включені 95 госпіталізованих для лікування ГКС із ST пацієнтів- 50 (52,6%) чоловіків та 45 (47,4%) жінок, віком від 50 до 75 років (в середньому $-66\pm 4,4$ років).

Основою для розподілу пацієнтів з подальшим вивченням у них тромбоцитарного гемостазу стала наявність помірно підвищеної МАУ згідно із критеріями Національного фонду нирок 2012-2014 року [192]: I група (чоловіків $n = 28$; жінок $n = 25$) –пацієнти із альбуміно-креатиніновим співвідношенням (АКС)

<3 мг/ммоль, і II група (чоловіків n = 22; жінок n = 20) –пацієнти із АКС від 3 до 30 мг/ммоль.

Клінічна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 8.2.1. Групи не мали достовірної різниці за ІМТ, наявністю ЦД, частотою ІМ, ТІА в анамнезі. Спостерігався високий відсоток пацієнтів з наявністю АГ у всіх групах. За вираженістю стенокардії та проведеного ПКВ в анамнезі хворі в досліджуваних групах не відрізнялись.

Таблиця 8.2.1

Клініко-анамнестичні дані в групах хворих ГКСізСТ із відсутньою та помірно підвищеною МАУ

Показник	I група АКС <3 мг/ммоль		II група АКС 3- 30 мг/ммоль		P
	Чоловіки (n=28)	Жінки (n=25)	Чоловіки (n=22)	Жінки (n=20)	
1	2	3	4	5	6
Вік (років) (M± σ)	56±1,2	58±1,8	60±0,8	59±1,2	всі p>0,05
ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (n, %)	16 (57,1%)	12 (48,0%)	10 (45,5%)	8 (40,0%)	всі p>0,05
ІМТ 25-29,9 кг/м ² (n, %)	8 (28,6%)	10 (40,0%)	8 (36,4%)	9 (45,05)	всі p>0,05
ІМТ > 30 кг/м ² (n, %)	4 (14,3%)	3(12,%)	4 (18,2%)	3 (15,0%)	всі p>0,05
ІМТ (M± σ), кг/м ²	28,01±0,4	27,6 ±0,9	28,3±0,5	28,1±0,9	всі p>0,05
АГ (n, %)	20 (71,4)	19 (76,0)	18 (81,8%)	15 (75,0%)	всі p>0,05
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (M± σ), г/м ²	88±2,2	94±1,4	96±2,2	89±2,2	всі p>0,05
САТ за даними анамнезу (M± σ), мм рт. Ст	144±3,4	148±2,2	151±1,4	151±1,4	всі p>0,05

продовження таблиці 8.2.1

1	2	3	4	5	6
ДАТ за даними анамнезу ($M \pm \sigma$), мм рт. Ст	91 \pm 1,4	99 \pm 1,3	97 \pm 2,1	100 \pm 1,6	всі p>0,05
ЦД типу 2 (n, %)	2 (7,1)	3 (12,0)	2 (9,1)	2 (10,0)	всі p>0,05
Глюкоза на момент поступлення ($M \pm \sigma$), ммоль/л	7,8 \pm 0,19	7,2 \pm 0,4	8,0 \pm 0,23	7,1 \pm 0,14	всі p>0,05
Глюкоза натще ($M \pm \sigma$), ммоль/л	5,2 \pm 0,2	5,6 \pm 0,31	5,8 \pm 0,08	4,9 \pm 0,06	всі p>0,05
Загальний холестерин ($M \pm \sigma$)	5,8 \pm 0,1	5,4 \pm 0,8	5,9 \pm 0,4	5,7 \pm 0,3	всі p>0,05
Гіперхолестеринемія (n, %)	6 (21,4%)	9 (36,05)	4 (18,2%)	7 (35,0%)	всі p>0,05
Куріння (n, %)	7 (25,0)	6 (24,0)	6 (27,3)	5 (25,0)	всі p>0,05
ПКС в анамнезі (n, %)	3 (10,7)	3 (12,0)	3 (13,6)	2 (10,0)	всі p>0,05
ТІА в анамнезі (n, %)	1 (3,6)	1 (4,0)	1 (4,5)	1 (5,0)	всі p>0,05
Стенокардія II-IVФК (n, %)	16 (57,1)	14 (56,0)	13 (50,1)	12 (60,0)	всі p>0,05
ПКВ в анамнезі (n, %)	4 (14,3)	3 (12,0)	4 (18,2)	3 (15,0)	всі p>0,05

Примітки: ПКС-постінфарктний кардіосклероз

Показники спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів в групах хворих ГКСізST із відсутньою та помірно підвищеною МАУ представлені в таблиці 8.2.2. При лабораторному дослідженні зміни ступеня спонтанної агрегації венозної крові зустрічались у всіх досліджуваних групах в порівнянні із здоровими. Так, за ТДм СА серед чоловіків групи I збільшився на 65,0%, а в групі II на 75,0%, а ША зросла на 60,0% та 71,08%, відповідно, в порівнянні із контрольною групою. Серед жінок СА та ША зростали на 73,1% і 67,44% в групі I та на 82,76 та 75,5% в групі II, відповідно (всі p<0,001). Слід зазначити, що достовірної гендерної

різниці виявлено не було, проте зростання СА та ША в порівнянні із здоровими була більш вираженою серед жінок обох груп порівнянно із чоловіками. Так, за даними методу ФСПм СА спонтанної агрегації порівнянно зі здоровими в групі I був більшим на 93,6% серед жінок і на 86,7% серед чоловіків, а в групі II на 102,1% і 93,3%, відповідно. При аналізі результатів індукованої агрегації тромбоцитів АК в дозі 1,0 ммоль за даними ФСПм була виявлена різниця між чоловіками та жінками в групі II, де СА був більшим на 13,5% ($p < 0,01$), а ША на 15,7% ($p < 0,001$) серед жіночої статі в порівнянні із чоловічою. За даними аналізу індукованої агрегації при додаванні АК не було виявлено статистично значущих різниць між групами серед чоловіків, однак серед жінок вдалось виявити міжгрупові відмінності. Так, СА та ША за даними ФСПм зростали майже на 12,0% серед жінок групи II в порівнянні із групою I ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно). Використання в якості індуктору АДФ в дозі 2,5 мкмоль дозволило виявити міжгрупові відмінності між жінками при застосуванні обох методів аналізу агрегацій. Так, за ТДм СА та ША у жінок групи II були більшими майже на 10,0% в порівнянні із групою I ($p < 0,05$), а за ФСПм СА зростала на 33,%, а ША на 41,2% в групі II ($p < 0,001$). Серед чоловіків також було відмічено зростання вказаних показників за ФСПм більше ніж на 11,0% порівняно із групою без МАУ. Цікавим виявився результат АДФ-індукованої агрегації в групі II, де СА виявився більшим на 27,7%, а ША на 37,1% серед жінок порівняно із чоловіками ($p < 0,001$). Використання в якості індуктора колагену в дозі 1,25 мг/мл призвело до зростання ША на 28,6% за даними ТДм і на 41,7% за даними ФСПм серед жінок групи II в порівнянні із групою I ($p < 0,001$). Показники агрегації тромбоцитів чоловіків суттєво не відрізнялись між групами. Тим не менш, вдалось виявити гендерні відмінності в групі II, де за ТДм СА і ША серед жіночої статі більше ніж на 30,0%, а за даними ФСПм ША на 55,9% були вищими в порівнянні із чоловіками ($p < 0,001$). За показниками адреналін-індукованої агрегації виявлені відмінності між групами лише серед жінок. Так, СА і ША за даними ТДм в групі II були більшими на 34,7% і 38,7%, відповідно, в порівнянні із групою I, а за даними ФСПм на 36,4 і 44,3%, відповідно (всі $p < 0,001$).

Таблиця 8.2.2

Показники спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів в групах хворих ГКС із елевацією сегмента ST із відсутньою та помірно підвищеною МАУ

Показники		Контрольна Група		I група АКС <3 мг/ммоль		II група АКС 3- 30 мг/ммоль	
		Чоловіки (n=10)	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=28)	Жінки (n=25)	Чоловіки (n=22)	Жінки (n=20)
1		2	3	4	5	6	7
Спонтанна агрегація							
ТДм	С (%)	1,4±0,04	1,45±0,1	2,31±0,01 ***	2,51±0,04***	2,45±0,01***	2,65±0,05***
	ШВ (%/хв)	0,83±0,02	0,86±0,01	1,33±0,03***	1,44±0,04***	1,42±0,02***	1,51±0,03***
ФСМ	С (ВО)	0,45±0,05	0,47±0,01	0,84±0,08***	0,91±0,08***	0,87±0,01***♀	0,95±0,02***
	ШВ (ВО/хв)	0,96±0,01	1,01±0,2	1,44±0,03***	1,56±0,07***	1,5±0,03***♀	1,7 ±0,03***##
Індукована агрегація з АК							
ТДм	С (%)	2,59±0,03	2,70±0,02	2,65±0,01	2,87±0,03	2,86±0,02**	3,11±0,01***
	ШВ (%/хв)	1,54±0,04	1,60±0,01	1,53±0,02	1,66±0,05	1,64±0,08	1,78±0,02*
ФСМ	С (ВО)	0,88±0,04	0,93±0,03	0,98±0,04*	1,06±0,04*	1,04±0,04***♀♀	1,18±0,01**#
	ШВ(ВО/хв)	1,88±0,02	1,99±0,03	1,67±0,07**	1,84±0,03	1,78±0,06♀♀♀	2,06±0,03###
Індукована агрегація з АДФ							
ТДм	С (%)	2,31±0,02	2,44±0,03	2,49±0,02	2,69±0,07 *	2,72±0,02 ***	2,95±0,09 8***#

Продовження таблиці 8.2.2

1	2	3	4	5	6	7	
	ШВ (%/ХВ)	1,37±0,01	1,44±0,03	1,42±0,04	1,53±0,04	1,54±0,05**	1,67±0,028*#
ФСПм	С (ВО)	0,77±0,03	0,82±0,05	0,91±0,01**	0,97±0,08***	1,01±0,06***#♀♀♀	1,29±0,01***###
	ШВ(ВО/ХВ)	1,65±0,04	1,76±0,04	1,57±0,03	1,7±0,01	1,75±0,05#♀♀♀	2,4±0,02***###
Індукована агрегація з колагеном							
ТДм	С (%)	2,62±0,04	2,73±0,03	3,58±0,03***	3,89±0,05***	3,82±0,03 ***♀♀♀	5,19±0,03 ***
	ШВ (%/ХВ)	1,55±0,01	1,62±0,02	2,07±0,04***	2,24±0,07***	2,20±0,02 ***♀♀♀	2,88±0,02***###
ФСПм	С (ВО)	0,87±0,02	0,91±0,04	1,36±0,03***	1,47±0,04***	1,43±0,03***	1,96±0,02
	ШВ(ВО/ХВ)	1,85±0,04	1,95±0,03	2,33±0,02***	2,52±0,03***	2,29±0,07***♀♀♀	3,57±0,03***###
Індукована агрегація з адреналіном							
ТДм	С (%)	2,31±0,02	2,39±0,03	3,37±0,05 ***	3,66±0,03***	3,58±0,06♀♀♀	4,93±0,01***###
	ШВ (%/ХВ)	1,37±0,02	1,42±0,01	1,93±0,03***	2,09±0,01***	2,11±0,04***#♀♀♀	2,9±0,01***###
ФСПм	С (ВО)	0,77±0,03	0,8±0,04	1,29±0,03***	1,40±0,05***	1,36±0,07***♀♀♀	1,91±0,03***###
	ШВ(ВО/ХВ)	1,63±0,01	1,72±0,03	2,2±0,05	2,39±0,08	2,35±0,08***♀♀♀	3,45±0,01***###

Примітки: різниця статистично значуща * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в порівнянні з групою здорових, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ в порівнянні з групою I, ♀ $p < 0,05$, ♀♀ $p < 0,01$, ♀♀♀ $p < 0,001$ в порівнянні з жінкам ТДм-турбідиметричний метод, ФСПм-, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат, ВО-відносні одиниці

Ускладнення госпітального періоду ГКСізST в групах хворих наведені на рис. 8.2.1.

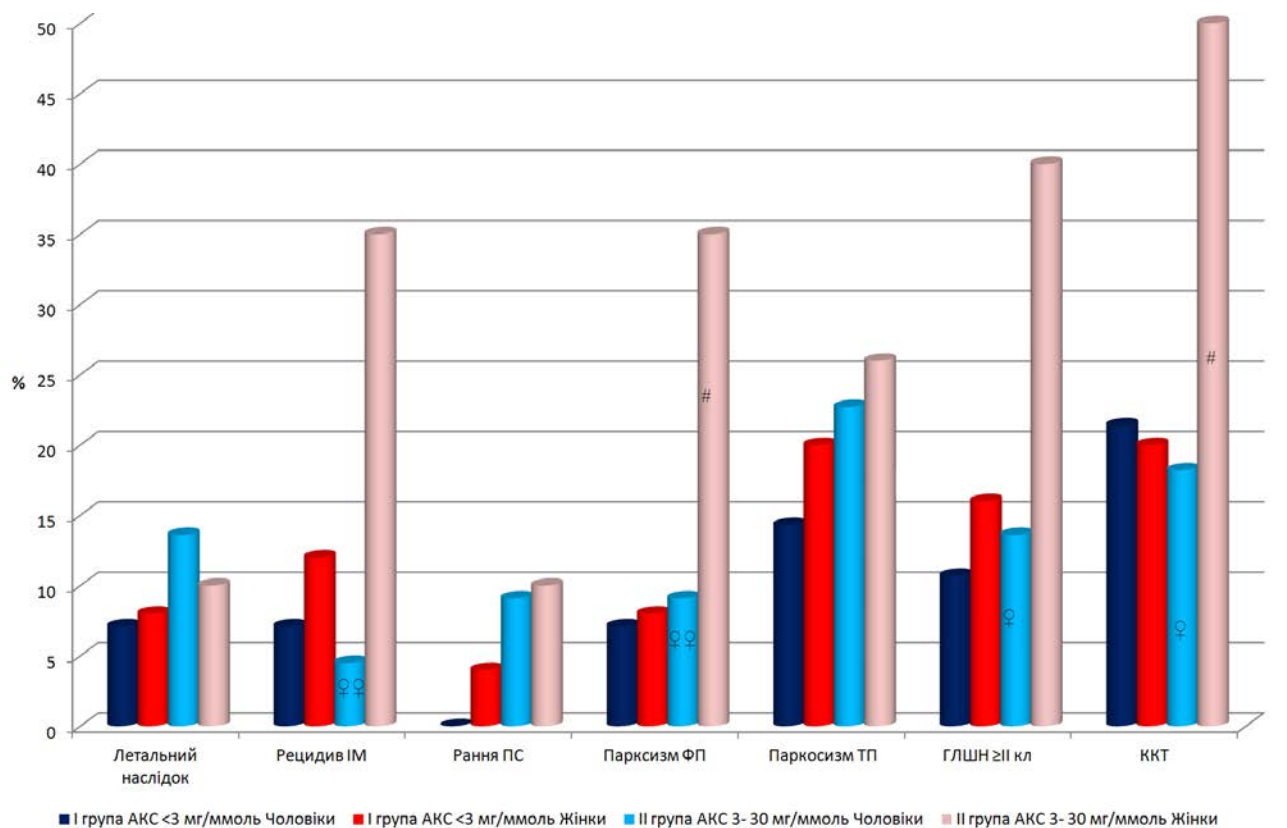


Рисунок 8.2.1. Ускладнення госпітального періоду в групах хворих ГКСізST із відсутньою та помірно підвищеною МАУ.

Примітки: АКС-альбуміно-креатинінове співвідношення, ІМ-інфаркт міокарда, ПС-постінфарктна стенокардія, ФП-фібриляція передсердь, ТП-тріпотіння передсердь, ГЛШН-гостра лівошлуночкова недостатність;

$p < 0,05$, ## в порівнянні з групою I, ♀♀ $p < 0,01$ в порівнянні з жінками

При аналізі безпосередніх результатів з'ясувалось, що серед жінок із патологічним АКС рецидив ІМ розвинувся у 7 (35,0%) хворих, в той час як серед чоловіків тієї ж групи - у 1 (4,5%) ($p < 0,01$). Пароксизм фібриляції передсердь достовірно частіше розвивався серед жінок групи II - в 7 (35,0%), в той час як серед чоловіків групи II - в 2 (9,1%) ($p < 0,05$), а серед жінок групи I - в 2 (8,0%) ($p < 0,05$). ГЛШН \geq II кл за Killip-Kimbal в групі II виникала серед жінок частіше

майже в 3 рази порівняно із чоловіками тієї ж групи. По відношенню до інших порівнюваних показників відмінності не були виявлені. Комбінована кінцева точка також достовірно рідше відмічалась у чоловіків групи II в порівнянні із жінками (18,2% проти 50,0%, відповідно; $p < 0,05$).

Слід зауважити, що міжгрупові відмінності були виявлені лише серед жінок. В групі II порівняно із групою I серед жіночої статі частіше виникали пароксизм ФП (35,0% проти 8,0%), фіксувалась комбінована кінцева точка (50,0% проти 20,0%) ($p < 0,05$).

В даному дослідженні вперше продемонстровано, що наявність патологічного АКС у жінок на ГКС із ST із збереженою ШКФ негативно впливає на перебіг основного захворювання. У таких пацієнток більше ускладнень, зокрема пароксизму ФП та частоти комбінованої кінцевої точки в порівнянні із жінками без МАУ. Особливу увагу заслуговує той факт, що за наявності збільшеного АКС ускладнення госпітального періоду ГКС частіше мають місце серед жінок, ніж серед чоловіків.

Численна кількість досліджень продемонструвала, що МАУ супроводжує коронарний атеросклероз [253, 215, 229], деякі були присвячені вивченню взаємозв'язку МАУ із особливостями параметрів атеросклеротичної бляшки коронарної артерії [215]. Проте, спроби оцінити тромбоцитарний гемостаз серед чоловіків і жінок на ГКС із МАУ зроблено не було. В даному дослідженні вдалось показати взаємозв'язок підвищеної агрегаційної здатності тромбоцитів, як при спонтанній, так і при індукованій агрегації, яка була оцінена ТДм та ФСПм, з результатами перебігу ГКС. Цілком можливо, що це вдалось продемонструвати в зв'язку із тим, що використання індукторів АК, АДФ, колагену та адреналіну, які були використані в якості «золотого» стандарту оцінки функції тромбоцитів, більш точно відображають ефективність призначеної антитромбоцитарної терапії та порушення ендотеліальної функції [138].

Можливими причинами більшої кількості ускладнень ГКС із ST серед жінок із МАУ за даними нашого дослідження були декілька. Ймовірне підвищення в крові рівня ряду біологічно активних речовин обумовило підвищену спонтанну здатність тромбоцитів до формування тромбу, навіть без контакту з ендотелієм. Цей процес може бути посилений АДФ та адреналіном, при цьому інгібування циклооксигенази АСК незначно впливає на спонтанну агрегацію тромбоцитів [138, 248]. Результати аналізу показників агрегації тромбоцитів при додаванні індукторів виявили зростання їх функціональної активності серед жінок із підвищеним АКС, в порівнянні, як із чоловіками тієї ж групи, так і з жінками без патологічного АКС. Звертає увагу той факт, що незважаючи на призначення всім пацієнтам антитромбоцитарного лікування, пацієнтки із МАУ мали ознаки нечутливості до АСК (за даними агрегації із АК) та до клопідогрелю (за даними агрегації із АДФ) [66], що в свою чергу могло бути додатковою причиною більш несприятливого перебігу ГКС. Крім того, існують дані, щодо ролі тромбоцитів у репарації та регенерації ендотелію, ушкодженого атеросклерозом [60, 138]. Підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів при наявності МАУ могла нівелювати їх репаративну функцію ендотеліального шару і впливати на взаємозв'язок МАУ та перебігу ГКС, однак, такий вплив ще належить проаналізувати.

Окремого обговорення заслуговує зростання ступеню та швидкості спонтанної та індукованої агрегації АК, АДФ, колагеном і адреналіном у жінок із ранніми ознаками ураження нирок. Важливо відмітити, що досліджувані параметри відрізнялись не лише від пацієнтів жіночої статі із нормальним АКС, а і від чоловіків із патологічним АКС, в той час як міжгрупових суттєвих відмінностей серед чоловіків виявлено не було.

Клінічне значення даного дослідження може бути в тому, що встановлений факт взаємозв'язку підвищеної спонтанної та індукованої функціональної активності тромбоцитів з ускладненнями госпітального періоду серед жінок із патологічним АКС може допомогти у виявленні пацієнтів, зокрема жіночої статі,

з підвищеним ризиком несприятливого перебігу ГКС шляхом оцінки тромбоцитарного гемостазу та МАУ. Зважаючи на легкість і точність оцінки МАУ та важливість змін тромбоцитарного гемостазу їх комбіновану оцінку слід застосовувати при динамічному спостереженні хворих із ГКС. Такий аналіз може бути корисним для визначення хворих із підвищеним ризиком госпітальних ускладнень ГКС. МАУ слід вважати додатковим чинником ризику несприятливого перебігу ГКС із ST серед пацієнтів жіночої статі.

Таким чином, наявність патологічного АКС серед пацієнтів жіночої статі асоційовано із більшою частотою госпітальних ускладнень ГКС із ST-зокрема, рецидивів ІМ, пароксизмі ФП, ГЛШН \geq II класу.

Поєднання ГКС із ST та МАУ супроводжується збільшенням агрегаційного потенціалу тромбоцитів у жінок в порівнянні із чоловіками із МАУ та жінками без МАУ і характеризується вираженою активацією спонтанної та індукованої АК, АДФ, колагеном та адреналіном агрегації тромбоцитів ($p < 0,05$).

8.3. Параметри плазмового гемостазу у пацієнтів на ГКС із елевацією сегмента ST та мікроальбумінурією

МАУ зазвичай визначається за концентрацією альбуміну в сечі від 30 до 300 мг/день або альбуміно-креатиніновому співвідношенні від 2,5 до 25 мг/ммоль у чоловіків і від 3,5 до 25 мг/ммоль у жінок [192]. МАУ використовується клініцистами в якості скринінгу та діагностики діабетичної нефропатії. Крім маркеру ранніх стадій захворювань нирок, останній може бути використаний як предиктор розвитку ІХС та смертності [183].

Наявні докази свідчать, що МАУ пов'язана з розвитком і прогресуванням ІХС і ССЗ. Крім того, МАУ є предиктором серцево-судинної і загальної смертності, як в загальній популяції, так і серед пацієнтів на ЦД 2 типу [252]. В окремому дослідженні було виявлено, що асоціація МАУ з серцево-судинною смертністю має більшу специфічність серед жінок [253].

В одному із мета-аналізів було вказано, що МАУ призводить до збільшення ризику ІХС на 41%, серцево-судинної смертності на 57% і на 65% смертності від усіх причин. За даними багатьох досліджень МАУ може бути використаний для стратифікації ризику смертності при ІХС [183]. Поширеність початкових уражень функції нирок було більш вираженим серед жінок, проте цей факт міг бути пов'язаний із різними рівнями концентрації МАУ серед жінок та чоловіків.

З'являються все більше робіт, присвячених вивченню ризику ре-стенозів стентів у пацієнтів на МАУ і ІХС, які перенесли ПКВ [86]. Крім того, стало відомо, що МАУ у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) асоціювалась із госпітальною та позагоспітальною смертністю [183, 252]. Тим не менше, залишається нез'ясованим, чи корелює МАУ у хворих на ГІМ зі змінами параметрів плазмового гемостазу, які є першочерговими в розвитку тромбозу коронарної артерії на тлі порушеної цілісності ендотелію.

Враховуючи більш несприятливий перебіг ГКСізСТ серед жінок в порівнянні із чоловіками, для виявлення пацієнтів високого ризику ускладнень важливим би став порівняльний аналіз показників плазмової системи гемостазу серед пацієнтів обох статей із МАУ. Задачею даної частини нашої роботи було вивчення взаємозв'язку антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові і МАУ серед пацієнтів на ГКСізСТ та порівняння вираженості змін у жінок та чоловіків. Результати дослідження плазмової системи гемостазу в співставленні із станом протизгортуючої та фібринолітичної систем крові і маркером внутрішньо судинної коагуляції наведені в табл. 8.3.1.

Таблиця 8.3.1

Показники згортуючої, протизгортуючої та фібринолітичної систем крові (M± σ) в групах хворих ГКСізСТ із відсутньою та помірно підвищеною МАУ

Показник и	Контрольна Група		I група АКС <3 мг/ммоль		II група АКС 3- 30 мг/ммоль	
	Чолові ки (n=10)	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=28)	Жінки (n=25)	Чоловіки (n=22)	Жінки (n=20)
Система гемостазу:						
АЧГЧ, с (35-45)	35,3±0, 4	35,4±0, 6	64±0,2***	60,4±0,4 ***	62,1±0,1***♀	56,3±0,5** *
Тромбіно вий час, с 10-13	11,9±0, 2	12,4±0, 2	24,4±0,1** *	23,6±0,3 ***	22,8±0,4***♀♀	20,1±0,4** *###
Фібриног ен, г/л (2-4)	2,32±0, 05	2,33±0, 05	4,4±0,02** *	4,7±0,03 ***	4,9±0,07***#	5,2±0,05** *#
Протизгортуюча система:						
АТ III, % (80-120)	104±1, 6	105±1, 4	66,2±0,8** *	63,3±0,4 ***	61,5±0,7***♀	55,2±0,8** *###
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	1,2±0,1	1,2±0,6	0,7±0,1***	0,65±0,6 ***	0,64±0,1***♀	0,58±0,4** *##
Фібринолітична система:						
ХІа ЗФ, хв (4-12)	8,2±1,2	8,4±1,3	37,2±1,4** *♀♀	42,1±2,2 ***	46,8±1,6***### ♀♀♀	54,3±2,4** *###
Маркер внутрішньосудинного згортання:						
РФМК, x10 ⁻² , г/л (3-4)	3,3±0,3	3,4±0,5	4,7±0,4***	5,1±0,3* **	5,5±0,6***### ♀♀♀	7,2±0,7*** ###
Тромбоц ити 200- 410 x10⁹	274,3± 0,5	271,1± 0,6	266,1±0,8	270,3±0, 4	272,4±0,9	277,3±0,6

Примітки: різниця статистично значуща *** p<0,001 в порівнянні з групою здорових, # 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 жінками

Активність згортуючої системи гемостазу у хворих обох статей двох груп на ГКСізСТ виявилась значно вищою (p<0,001), ніж у здорових осіб.

Аналіз тривалості АЧТЧ виявив, що жінки із помірно вираженою МАУ мають найменше його середнє значення ($56,3 \pm 0,5$), що достовірно відрізняє їх від чоловіків тієї ж групи ($62,1 \pm 0,1$), $p < 0,05$. При цьому відмінностей між групами виявлено не було ($p < 0,05$).

Порівняння показнику тромбінового часу продемонструвало його виражене зниження в групі II серед жінок, як в порівнянні із чоловіками тієї ж групи, так і з жінками групи I ($20,1 \pm 0,4$ проти $22,8 \pm 0,4$ ($p < 0,01$) і $23,6 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), відповідно.

При аналізі результатів визначення рівня фібриногену було встановлено достовірну міжгрупову відмінність у 11,4% серед чоловіків і у 10,6% серед жінок з перевагою в групі із патологічним АКС (всі $p < 0,05$).

Групи досліджуваних хворих на ГКСізСТ достовірно відрізнялись за показниками протизгортуючої системи від контрольної групи. Спостерігалось зниження активності АТ III в групах хворих обох статей, однак в групі II воно було більш вираженим, особливо серед жіночої статі. Так, серед жінок із МАУ показник АТ III був меншим на 11,4% при порівнянні із чоловіками цієї ж групи ($p < 0,05$), і на 14,1% із жінками групи I ($p < 0,01$). Подібна динаміка спостерігалась і з нормалізаційним співвідношенням протеїну С. Наявність патологічного АКС супроводжувалось зниженням останнього на 10,8% серед жінок ($p < 0,01$). В групі із МАУ протеїн С виявився більшим на 9,4% серед чоловіків ($p < 0,05$).

При вивченні фібринолітичної системи крові зміни XIIa ЗФ та його достовірне пригнічення були виявлені серед хворих двох порівнюваних груп обох статей в порівнянні із КГ. Гендерні відмінності були виявлені і в групі I, і в групі II. Так, серед жінок без МАУ тривалість фібринолізу була більшою на 13,2% ($p < 0,01$), серед жінок із МАУ – на 16,0% в порівнянні із чоловіками ($p < 0,001$), що вказує на його депресію. Міжгрупова різниця була виявлена серед обох статей ($p < 0,001$).

Маркер внутрішньосудинного згортання крові зростав із рівнем АКС. Так, серед пацієнтів чоловічої статі групи II концентрація РФМК зростала на 17,0%, а

серед жіночої статі на 41,1% (всі $p < 0,001$). При цьому, аналіз проведених досліджень виявив гендерну різницю в групі із МАУ у 30,9% з перевагою серед жінок ($p < 0,001$).

Для того щоб з'ясувати природу гіперкоагуляційного стану у жінок із МАУ нами був проаналізований весь комплекс кореляційних взаємозв'язків між показниками всіх систем гемостазу. Всередині системи гемостазу між окремими її компонентами існували тісні взаємозв'язки. Показник РФМК в групі жінок із МАУ тісно корелював з фібриногеном ($r = 0,64$), при цьому із АТ III та протеїном С знаходився в зворотніх співвідношеннях ($r = -0,22$). Між показниками АТIII та протеїну С в групі II серед жінок була виявлена сильна залежність ($r = 0,78$)

Ряд досліджень свідчать про те, що МАУ відображає генералізовану ендотеліальну дисфункцію і є незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань. Наявність навіть помірно вираженої МАУ, встановленої за показником АКС, впливає не тільки несприятливо на перебіг таких захворювань як артеріальна гіпертензія, ЦД, інфаркт міокарда, а і зменшує тривалість життя хворого через виникнення численних ускладнень [86, 192]. Згідно із результатами американського дослідження 330 пацієнтів, яким була виконана ангіографія коронарних артерій, МАУ асоціювалась з більш тяжкою ангіографічною картиною ІХС [252].

В даному дослідженні вперше був виявлений негативний вплив на показники всіх систем плазмового гемостазу, а саме згортуючої, протизгортуючої та фібринолітичної систем МАУ. При аналізі отриманих результатів стало відомо, що обстежені жінки групи з патологічним АКС, як в порівнянні із чоловіками цієї ж групи, так і з жінками групи із нормальним АКС, мали виражені гіперкоагуляційні зміни, які проявлялись вкороченням тривалості АЧТЧ та ТЧ. Слід зауважити, що в той час, як за концентрацією фібриногену відмінностей в групі із МАУ між чоловіками та жінками виявлено не було, відзначалось достовірне збільшення останнього із ростом АКС в порівнянні із групою без

МАУ. Таким чином, наявна МАУ сприяла росту фібриногену, надлишок якого сприяє не тільки тромбоутворенню, а і є маркером системного запалення [86, 253]. В дійсності, при вивченні МАУ у хворих із ІХС достатньо переконливо продемонстрований її вплив на збільшення ступеню запальної відповіді, яка свою чергу дестабілізує атеросклероз та провокує виникнення серцево-судинних подій [183].

Про вираженість гіпертромбінемії, яка значимо впливає на гіперкоагуляційні зміни, окрім вкорочення ТЧ, свідчило різке наростання РФМК серед жінок із МАУ. Між тривалістю ТЧ та РФМК виявлена негативна залежність ($r = -0,31$, $p < 0,05$). Важливо відмітити, що міжгрупова різниця тривалості ТЧ була виявлена лише серед жінок, в той час як РФМК відрізнялись і серед чоловіків.

Для з'ясування генезу порушень систем гемостазу нами було виявлено зменшення активності АТІІІ у жінок із патологічним АКС, як в порівнянні із жінками групи із нормальним АКС, так і в порівнянні із чоловіками цієї ж групи. Цей показник виходив за межі референтних значень у пацієнтів обох статей і груп в порівнянні із здоровими, проте найнижчим був серед жінок групи із МАУ. Ще одним достовірно несприятливим зсувом зі зсторони протизгортуючої системи було зниження протеїну С у всіх обстежуваних пацієнтів у порівнянні із КГ. Як і з АТІІІ, нормалізаційне співвідношення протеїну С було найнижчим в групі жінок із МАУ. У вказаній групі встановлена міжстатева різниця за вказаним показником урівноважує процеси гіперкоагуляції.

Активність фібринолітичної системи сприяє прохідності судинного русла при постійних процесах внутрішньосудинної гемокоагуляції. Виражене подовження тривалості ХІа ЗФ у обстежених жінок групи із патологічним АКС, тобто пригнічення фібринолізу, могло мати місце за рахунок гіпєфібриногенемії, зниження рівня АТІІІ та протеїну С. Можливою причиною подовження часу лізису еуглобулінових згустків могли бути і зміни рівня антиплазміну І ряду, оскільки інгібіторний потенціал при цій методиці не враховується [3]. Проте,

такий факт потребує додаткового уточнення. Таким чином, баланс між процесами згортання та фібринолізу згортанням на користь переважання процесів фібриноутворення.

У пацієнтів жіночої статі на ГКСізСТ із патологічним АКС в плазмовій системі гемостазу розвивався гіперкоагуляційний зсув, який проявлявся зростанням фібриногену при наростанні тромбінемії і інертності процесів фібринолізу. Активація згортуючої системи плазмового гемостазу на тлі ГКС і призначеної фібринолітичної терапії супроводжувався активним споживанням природніх антикоагулянтів і, як наслідок, виснаженням протизгортуючої системи. Відносна недостатність фібринолізу виникала на тлі гіперфібриногенемії та активації згортання крові. МАУ сприяла і зростанню РФМК, і росту фібриногену серед чоловіків, проте ці зміни не супроводжувались активацією інших систем гемостазу.

Таким чином, МАУ у пацієнтів жіночої статі на ГКС супроводжується вираженими змінами в плазмовій системі гемостазу, яке характеризується вкороченням тривалості АЧТЧ, ТЧ, збільшенням вмісту фібриногену, пригніченням антикоагулянтної та фібринолітичної активності. МАУ слід розглядати додатковим чинником ризику протромбогенних зсувів в плазмовій системі гемостазу.

Активація згортуючої системи гемостазу у жінок із МАУ супроводжується виснаженням фібринолітичної активності та природніх антикоагулянтів-антитромбіну III та протеїну С.

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 АТIII та протеїну С була виявлена позитивна залежність ($r = 0,64$ і $r = 0,78$, відповідно, $p < 0,05$).

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

1. 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.
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. 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.
4. 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).*
5. 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).*
6. 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).*
7. 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. студентів та молодих вчених, 16-17 квіт. 2015 р. – Харків, 2015. – С. 20. *(Особисто дисертантом здійснено обстеження пацієнтів, написання та підготовка тез до друку).*

- 8.** 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. журнал. – 2015. – Спец. вип. 1. – С. 123–124. *(Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, написанні та підготовці тез до друку).*

РОЗДІЛ 9

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ ТА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК ІЗ ІХС В ПЕРІОДІ ПОСТМЕНОПАУЗИ

Ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) значно збільшується після менопаузи, що може бути пов'язано із змінами в рівні статевих гормонів, порушенні параметрів метаболізму, а також фізіологічним старінням [32, 38]. Поява симптомів ІХС має атиповий характер серед жінок, порівняно з чоловіками, що часто призводить до гіподіагностики основного діагнозу. Крім того, прогноз перебігу ССЗ часто є гіршим для жінок. Так, наприклад, у жіночій статі в два рази вищим є ризик летального наслідку при першому ІМ [287].

Зростання поширеності менопаузи пов'язано зі старінням жіночого населення. За даними Департаменту з економічних і соціальних справ (Звіт щодо всесвітнього старіння населення 2013 р), кількість людей у віці від 60 років і старше збільшилася з 9,2% у 1990 році до 11,7% в 2013 році і буде рости поступово до 21,1% до 2050 року. Серед чисельності населення похилого віку переважають жінки, які, як правило, живуть довше. У 2013 році було 85 чоловіків на 100 жінок у віковій групі від 60 років і старше і 61 чоловік на 100 жінок у віковій групі від 80 років і старше [144, 145, 165, 171, 172, 294, 302].

У західному світі, фізіологічна менопауза настає в середньому у віці 51,3 років. Середній вік жінок зростає неухильно і досягне 82 років в 2025 році в розвинених країнах. Таким чином, жінки живуть принаймні, одну третину свого життя після менопаузи. Менопаузальний та постменопаузальний стан помітно збільшує ймовірність виникнення кардіометаболічного захворювання, у тому числі ожиріння, метаболічний синдрому, ЦД типу 2, і ССЗ [78, 104].

Численні міжгрупові та когортні дослідження визначили, що період ПМ є більш небезпечним для жінки, ніж пременопаузи і безпосередньо самої менопаузи, і супроводжується зростанням ризику розвитку гострих серцево-судинних подій [6, 149]. Недостатність рівня естрогену сприяє збільшенню частоти виникнення ЦД, АГ, ожиріння та інших чинників серцево-судинного ризику. В той же час, рішення щодо призначення замісної гормональної терапії ЗГТ з метою первинної та вторинної профілактики ІМ та серцево-судинної смерті практично вирішено не на користь останньої. Результати дослідження HERS стверджують про зростання серцево-судинного ризику впродовж 1 року прийому ЗГТ, а дослідження WHI достроково закінчилось в зв'язку із достовірним збільшенням (0.07%) частоти серцево-судинних подій в групі пацієнтів, які лікувались естрадіолом окремо та комбінацією естрадіолу та прогестерону [246, 276].

Слід зауважити, що дослідження, які вивчали ризики розвитку несприятливого перебігу ІХС серед жінок не ставили перед собою мету виділяти пацієток в періоді ПМ. Крім того, дослідниками рідко приділялась увага контролю змінених рівнів статевих гормонів, при цьому дослідження впливу прогестерону на перебіг ІХС взагалі поодинокі [78].

9.1. Аналіз змін сироваткових рівнів статевих гормонів у жінок зі стабільною стенокардією напруги в періоді постменопаузи та взаємозв'язок зі змінами тромбоцитарної активності та системи коагуляційного гемостазу.

Задля оцінки впливу та взаємозв'язку змінених рівнів естрадіолу та прогестерону із показниками функціональної активності тромбоцитів за даними ФСПм та всіх ланок плазмового гемостазу у жінок із ІХС нами були досліджені 40 жінок із стабільною стенокардією напруги I та II ФК, які знаходились в періоді ПМ. Клінічна характеристика всіх пацієток на момент включення у дослідження, критерії включення та виключення представлені в розділі 2.1. Методика проведення вивчення тромбоцитарного та плазмового гемостазу, а також сироваткових рівнів естрадіолу та прогестерону описана в розділі 2.2.

В залежності від значень сироваткових рівнів естрадіолу та прогестерону всі пацієнти були розподілені на 5 груп відповідно до квантилей. Значення показників естрадіолу було розподілено на квантилі за наступними рівнями: Q₁ (<15,0 пг/мл), Q₂ (15-28,42 пг/мл), Q₃-(28,42-40,48 пг/мл), Q₄-(40,48-50,13 пг/мл) та Q₅-(>50,13 пг/мл). Значення показників прогестерону були розподілені за тим же принципом: Q₁-<0,71 нг/мл, Q₂-0,71-0,96 нг/мл, Q₃-0,96-1,01 нг/мл, Q₄-1,01-1,44 нг/мл та Q₅-> 1,44 нг/мл.

На рис. 9.1.1. представлені результати порівняльного аналізу функціональної активності тромбоцитів у жінок зі стабільною ІХС в періоді ПМ залежно від рівня сироваткового вмісту естрадіолу (пг/мл).

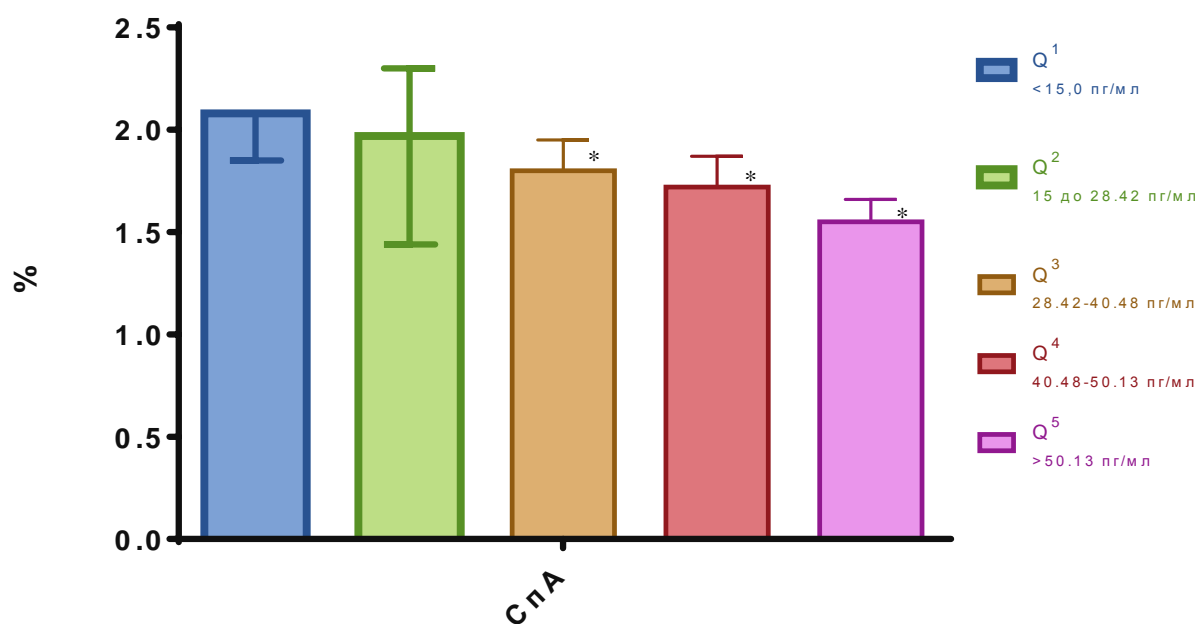


Рисунок 9.1.1 Зміни ступеню спонтанної агрегації тромбоцитів в залежності від сироваткового рівня естрадіолу у жінок із стабільною стенокардією напруги в періоді ПМ

Примітки: SpA-спонтанна агрегація

*-різниця достовірна значуща в порівнянні із групою Q₁ p<0,05

Згідно отриманих даних (рис. 9.1.1) ступінь спонтанної агрегації був достовірно нижчим в групах Q₃- Q₅, порівняно із групою Q₁. Такі зміни можуть свідчити про наявний взаємозв'язок між вмістом сироваткового естрадіолу та функціональною активністю тромбоцитів в стані спокою під час ПМ.

На рис. 9.1.2 представлені результати ступеню індукованої агрегації тромбоцитів в цих же групах із наступними агоністами: АК, АДФ, колаген та адреналін.

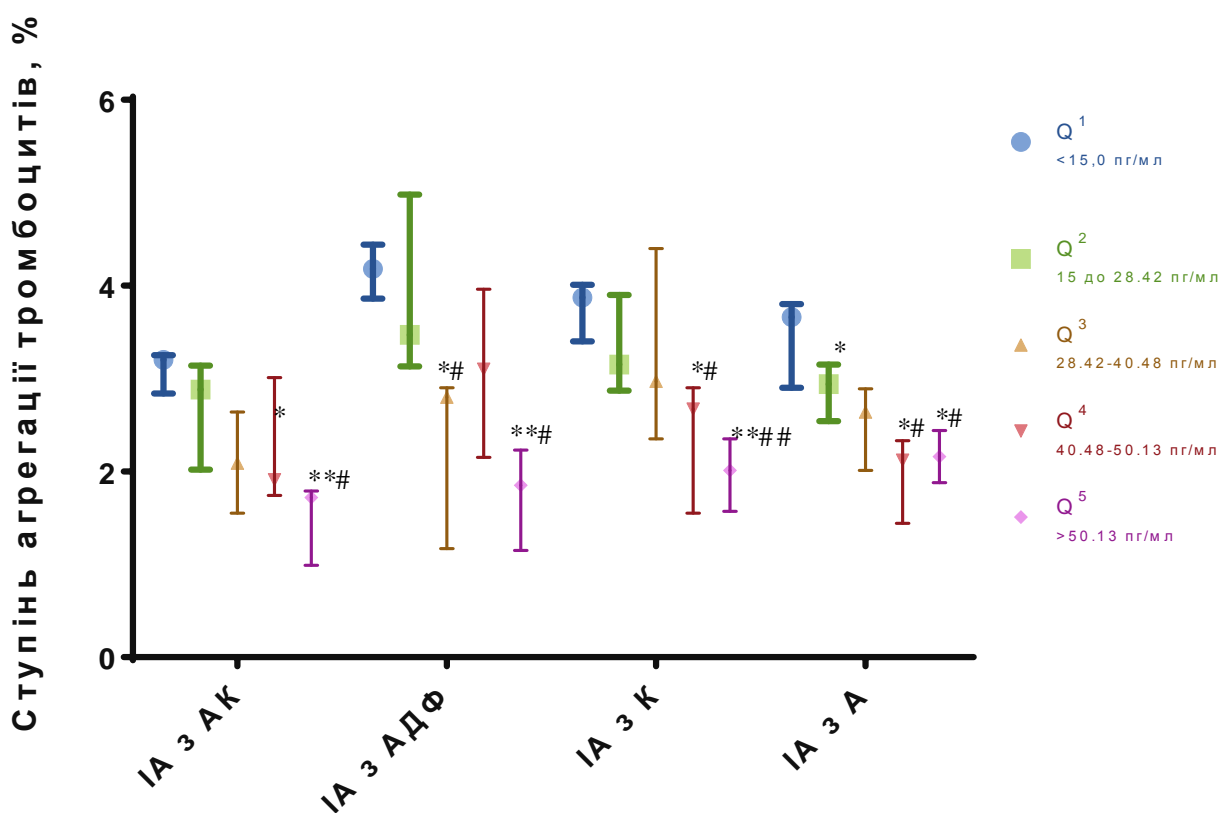


Рисунок 9.1.2 Зміни ступеню індукованої агрегації тромбоцитів в залежності від сироваткового рівня естрадіолу у жінок із стабільною стенокардією напруги в періоді ПМ

Примітки: IA -індукована агрегація, К-колаген, А-адреналін

Різниця достовірна значуща в порівнянні із групою Q₁ *- p<0,05, **p<0,01, різниця достовірна значуща в порівнянні із групою Q₂ #- p<0,05

Дані рис. 9.1.2 свідчать на користь зростання активності тромбоцитарного гемостазу за умов використання агоністів агрегації та концентрації рівня естрадіолу. Розподіл на квантилі виявив, що ступінь агрегації тромбоцитів є достовірно вищим в групах із низьким рівнем естрадіолу (Q_1 і Q_2) порівняно із групами більших рівнів останнього (Q_4 і Q_5) при додаванні в якості індуктору агрегації тромбоцитів АК. Зауважимо, що всі пацієнтки продовжували вживати однакову дозу АСК і на етапі участі в дослідженні, при цьому рівні індукованої агрегації тромбоцитів із АК достовірно відрізнялась між ними, що може свідчити про різну антитромбоцитарну відповідь в залежності від рівня естрадіолу в сироватці крові жінок в ПМ [116, 117, 177].

Для оцінки функціональної активності тромбоцитів був також використаний АДФ, який зумовив найбільше зростання ступеню агрегації тромбоцитів в групах Q_3 і Q_5 порівняно із групами Q_1 і Q_2 . В групах Q_4 і Q_5 була зареєстрована найбільша агрегаційна здатність при додаванні колагену, а в групах Q_3 - Q_5 – адреналіну. Виходячи із отриманих даних, найбільша агрегаційна активність при застосуванні всіх 4 індукторів була зареєстрована в групах найменшого рівня естрадіолу (Q_4 і Q_5).

На рис. 9.1.3. представлені результати порівняльного аналізу функціональної активності тромбоцитів у жінок зі стабільною ІХС в періоді ПМ залежно від рівня сироваткового вмісту прогестерону (нг/мл).

Результати порівняльного аналізу стверджують про наявність ймовірного взаємозв'язку ступеню спонтанної агрегації тромбоцитів зі зменшенням сироваткового рівня прогестерону. Так, досліджуваний параметр функціональної активності тромбоцитів був достовірно вищим в групах Q_3 - Q_5 , порівняно із групою Q_1 ($p < 0,05$). Крім того, ступінь агрегації тромбоцитів в групі Q_5 в 2 рази перевищував цей же показник в групі Q_2 .

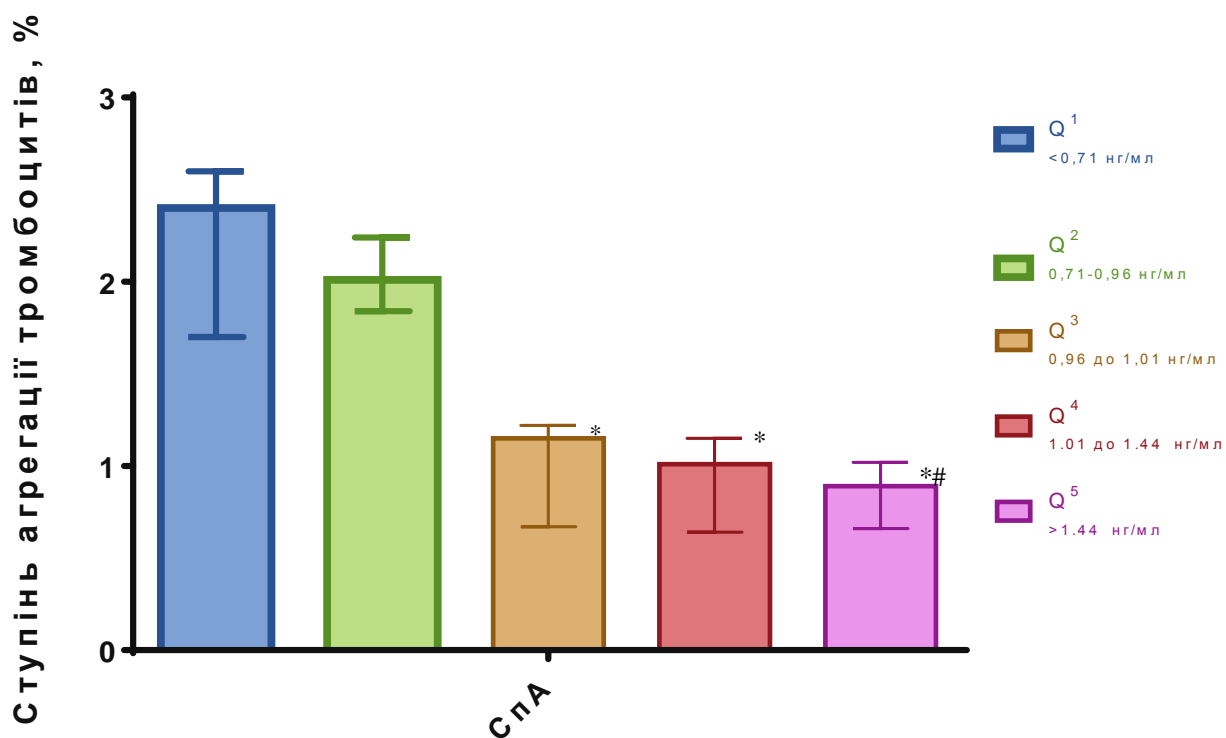


Рисунок 9.1.3 Зміни ступеню спонтанної агрегації тромбоцитів в залежності від сироваткового рівня прогестерону у жінок із стабільною стенокардією напруги в періоді ПМ

Примітки: СпА-спонтанна агрегація

*-різниця достовірна значуща в порівнянні із групою Q₁ p<0,05 , #-різниця достовірно значуща в порівнянні із групою Q² p<0,05

На рис. 9.1.4 зображені дані вивчення індукованої агрегації тромбоцитів при додаванні АК, АДФ, колагену та адреналіну.

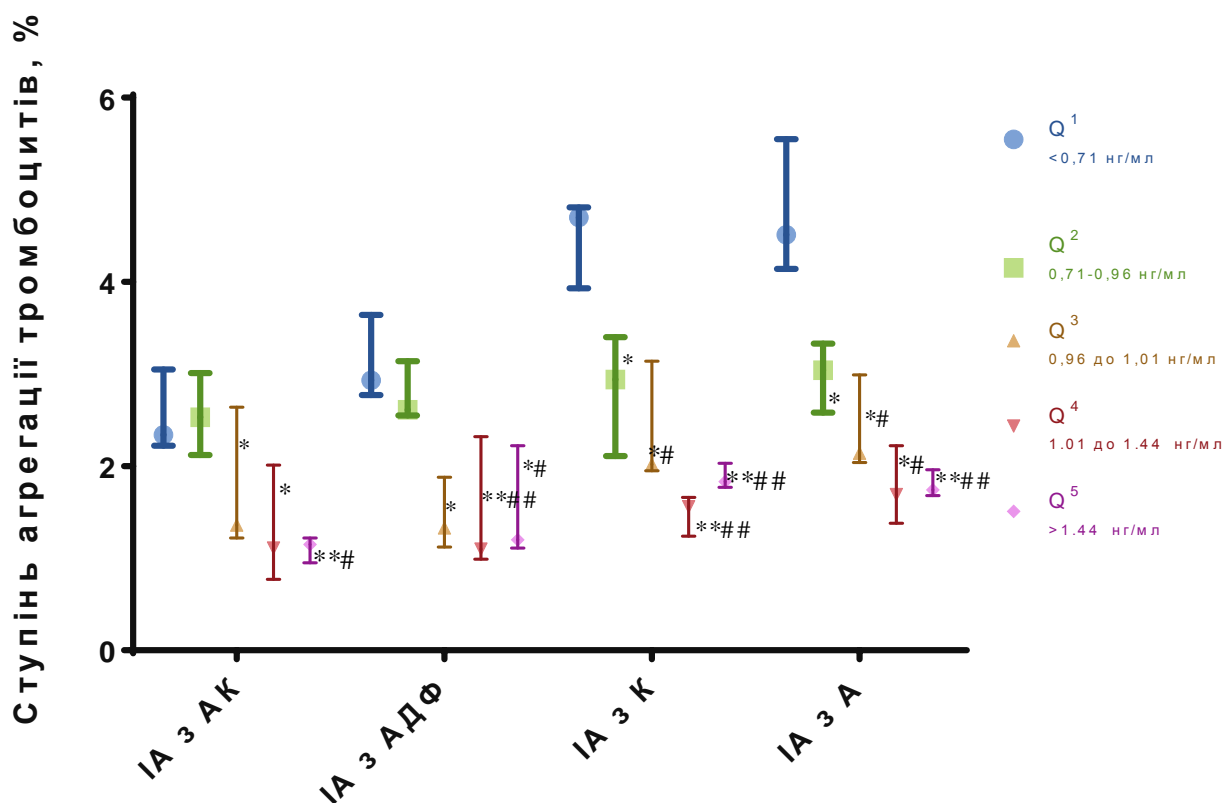


Рисунок 9.1.4 Зміни ступеню індукованої агрегації тромбоцитів в залежності від сироваткового рівня прогестерону у жінок із стабільною стенокардією напруги в періоді ПМ

Примітки: IA -індукована агрегація, К-колаген, А-адреналін

Різниця достовірна значуща в порівнянні із групою Q₁ *- p<0,05, **p<0,01, різниця достовірна значуща в порівнянні із групою Q₂ #- p<0,05, ##-p<0,01

Зниження під час ПМ рівня прогестерону в сироватці крові супроводжувалось вираженими протромбогенними змінами в системі судинно-тромбоцитарного гемостазу. Про це свідчить збільшення ступеню агрегації тромбоцитів в групах Q₃ - Q₅ при додаванні АК та АДФ, та в групах Q₂ - Q₅ при додаванні колагену та адреналіну. Розподіл на квантилі виявив, що ступінь агрегації тромбоцитів був достовірно вищим в групах із низьким рівнем прогестерону (Q₁ і Q₂) порівняно із групами із більшим середнім його вмістом (Q₃ - Q₅) при додаванні в якості індуктору агрегації тромбоцитів АК. Таким чином,

можно припустити, що період ПМ із фізіологічними зниженням прогестерону супроводжується підвищенням функціональної активності тромбоцитів і зниженням чутливості до дії антитромбоцитарних препаратів, що знаходить своє відображення і за даними літератури [235, 279]. Слід також звернути увагу, що найбільше збільшення агрегаційної здатності плазми крові було виявлено в групах найнижчого рівня прогестерону (Q_1 і Q_2), що, як і у випадку естрадіолу, супроводжувалось гіперреактивністю тромбоцитів при використанні всіх 4 індукторів.

Розподіл груп на квантилі сироваткового вмісту естрадіолу та прогестерону не виявив достовірних відмінностей між показниками плазмового гемостазу серед жінок в періоді ПМ. Проте, проведений кореляційний аналіз вмісту рівнів гормонів та показниками гемостазу, зокрема плазмового, встановив залежності між досліджуваними параметрами. Результати проведеного аналізу представлений в таблиці 9.1.1.

У жінок в періоді ПМ між вмістом естрадіолу та ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із АК та АДФ і тривалістю XIIa ЗФ кореляційні коефіцієнти засвідчили наявність від'ємної кореляційної залежності високої інтенсивності та позитивної залежності із тривалістю АЧТЧ, ТЧ, концентрацією АТ III та НС 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 роботи є вперше визначення естрадіол-прогестеронового співвідношення, яке із високою негативною залежністю корелює із індукованою агрегацією тромбоцитів обома індукторами та тривалістю XIIa ЗФ та позитивною- із АЧТЧ та ТЧ (всі $p < 0,05$). Достовірно високий кореляційний зв'язок був визначений між естрадіолом та АЧТЧ ($r=0.62^*$, $p < 0,05$).

Таблиця 9.1.1

Результати кореляційного аналізу між ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, параметрами коагуляційно-плазмового гемостазу та вмістом гормонів та їх співвідношенням

	Всі пацієнти, n=40		
	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЕПС, пг/нг
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>Показники плазмового гемостазу:</i>			
АЧТЧ, с (35-45)	0.62*	-0.67*	0.88*
ТЧ, с (10-13)	0.66*	-0.77	0.79**
АТ III, % (80-120)	0.81*	-0,39*	0.51*
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	0.94**	-0,64**	0.59*
XIIa ЗФ, хв (4-12)	-0.66**	0.24*	-0.91***

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Примітки: СтСА-ступінь спонтанної агрегації, СтІазАК- ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АК, СтІазАДФ- ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АДФ

Таким чином, в періоді ПМ виникають зміни з боку судинно-тромбоцитарного гемостазу, які пов'язані із сироватковим рівнем естрадіолу та прогестерону. Встановлено, що агрегаційна активність обернено пропорційна концентрації естрадіолу та прогестерону у жінок в періоді ПМ. Збільшення функціональної активності тромбоцитів виявлене, як при спонтанній, так і при індукованій агрегації із використанням всіх чотирьох індукторів на тлі постійного прийому антитромбоцитарного лікування.

Встановлені тісні кореляційні зв'язки між вмістом естрадіолу, прогестерону та естрадіол/прогестероновим співвідношенням та ступенем індукованої агрегації тромбоцитів із АК та АДФ, а також рівнями показників антикоагулянтної ланки, природніх антикоагулянтів та фібринолітичної системи. Вираженість протромботичних та прокоагулянтних змін систем гемостазу у жінок у період ПМ зі стабільною стенокардією напруги на пряму пов'язана від вмісту в сироватці крові естрадіолу, прогестерону та їх співвідношення.

9.2. Прогностична цінність знижених рівнів естрадіолу, прогестерону та їх співвідношення у жінок із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST в постменопаузальному періоді

Вивченню впливу знижених рівнів естрадіолу та прогестерону на результати перебігу ГКС із ST у жінок в ранньому постменопаузальному періоді впродовж госпітального періоду стало завданням даної частини нашої роботи.

Однофакторний регресійний аналіз за Коксом виявив наступне: АГ, рівні естрадіолу, прогестерону в сироватці крові, та естрадіол/прогестеронове співвідношення і клінічні ознаки передменструального синдрому в анамнезі мали достовірну прогностичну значимість ($p < 0,05$). Багатофакторний регресійний аналіз виявив рівень естрадіолу та естрадіол-прогестеронове співвідношення єдиними незалежними предикторами розвитку серцево-судинних подій (табл.9.2.1).

Таблиця 9.2.1

Предиктори клінічного перебігу ГКС із елевацією сегмента ST за результатами регресійного аналізу за методом Кокса

Змінна (коваріата)	Однофакторний		Багатофакторний	
	ВШ(95% ДІ)	P	ВШ (95% ДІ)	P
Вік (до 55 і після 55 років)	0.58(0.30-1.21)	0.42	-	-
Давність пост менопаузи	0.62(0.24-2.2)	0.55	-	-
ІМТ	1.0 (0.95-1.1)	0.83	-	-
Локалізація ІМ	1.4 (0.6-3.2)	0.91	-	-
АГ	0.44(0.34-0.99)	0.09	-	-
Цукровий діабет	1.15(0.44-1.78)	0.22	-	-
Рівень креатиніну	0.27(0.00-22.2)	0.57	-	-
ФВ	1.22(0.88-1.4)	0.34	-	-
Естрадіол, пг/мл	3.2 (0.84-5.2)	0.00	1.9(0.96-2.4)	0.04
Прогестерон, нг/мл	1.04(0.33-3.1)	0.01	0.55(0.23-2.1)	0.47
Естрадіол/прогестеронове співвідношення	5.2(0.87-6.4)	0.00	1.44(0.87-1.99)	0.04
Акушерсько- гінекологічний анамнез				
Невіношуваність в анамнезі	0.21(0.12-0.44)	0.96	-	-
Аборти	1.22(0.9-2.4)	0.81	-	-
Нерегулярність менструального циклу до пери менопаузи	0.87(0.52-2.9)	0.43	-	-
ПМС	1.1(0.67-1.99)	0.05	-	-
Прееклампсія	0.64 (0.22-2.08)	0,15	-	-
Передчасні пологи	1.0 (0.95-1.33)	0,64	-	-
Низька для гестаційного віку вага новонародженого	0.34 (0.22-0.87)	0,83	-	-

Залежності між сукупним виживанням пацієнок із ГКСізСТ із іншими клінічно-анамнестичними характеристиками, зокрема вік, вага, тривалість постменопаузи, наявні АГ та ЦД та дані акушерського анамнезу, виявлено не було.

На виживання пацієнтів жіночої статі в ранньому постменопаузальному періоді впливав рівень репродуктивного гормону- естрадіолу. Нами був проведений аналіз чутливості та специфічності для різних відрізних значень рівня естрадіолу для прогнозу виживання. Кращим значенням естрадіолу із високою чутливістю та специфічністю (табл. 9.2.2) був рівень нижче 45,14 пг/мл, при якому перебіг ГКС ускладнювався основними несприятливими подіями (ВШ 3.2; 95%ДІ 0.84-5.2, $p < 0,001$ для однофакторного; ВШ 1.9; 95%ДІ 0.96-2.4, $p < 0,04$ для багатофакторного аналізу) при зниженні рівня естрадіолу нижче 45,14 пг/мл (табл.9.2.1).

Таблиця 9.2.2

Чутливість і специфічність ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнок із ГКСізСТ в ранньому постменопаузальному періоді.

Показник	Пороговий рівень	Чутливість	Специфічність
Естрадіол, пг/мл	< 45,14	88,4%	89,2%
Естрадіол/прогестеронове співвідношення, пг/нг	< 12,117	91,5%	76,4%

Рис.9.2.1 засвідчує достовірно вищий рівень виживання у пацієнтів із рівнем естрадіолу >45,14 пг/мл, ніж у пацієнтів із рівнем естрадіолу <45,14 пг/мл. Криві виживання Каплан-Майєра достовірно відрізнялись між собою за логранговим критерієм ($p=0,0352$).

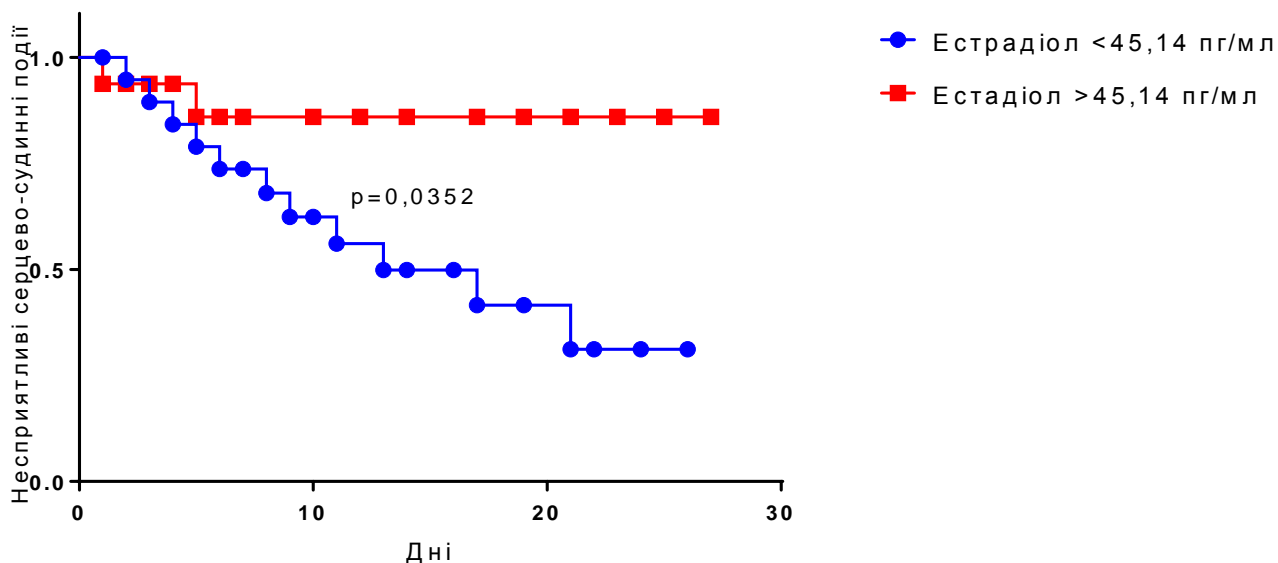


Рис.9.2.1. Криві виживання, що відображають розвиток несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів жіночої статі в ранньому постменопаузальному періоді із ГКСізST в залежності від рівня естрадіолу

В той час, як рівень прогестерону не мав достовірної значущості під час багатофакторного регресійного аналізу за Коксом, нами було вирішено проаналізувати доцільність використання відношення естрадіолу до прогестерону в сироватці крові пацієток в ранньому постменопаузальному періоді для прогнозування несприятливих серцево-судинних подій. Найбільшу чутливість та специфічність за даними нашого аналізу мав показник естрадіол/прогестеронового співвідношення (ЕПС) нижче 12,117 пг/нг (табл.9.2.2). Перебіг ГКС був гіршим у пацієнтів із вказаним відрізним значенням (ВШ 5.2; 95%ДІ 0.87-6.4, $p < 0,001$ для однофакторного; ВШ 1.44; 95%ДІ 0.87-1.99, $p < 0,04$ для багатофакторного аналізу) (табл.9.2.1). Достовірно значущі відмінності були виявлені між двома кривими Каплан-Майєра у жінок із ГКС із рівнем $>12,117$ пг/нг та $<12,117$ пг/нг ($p = 0,0224$) (рис.9.2.2).

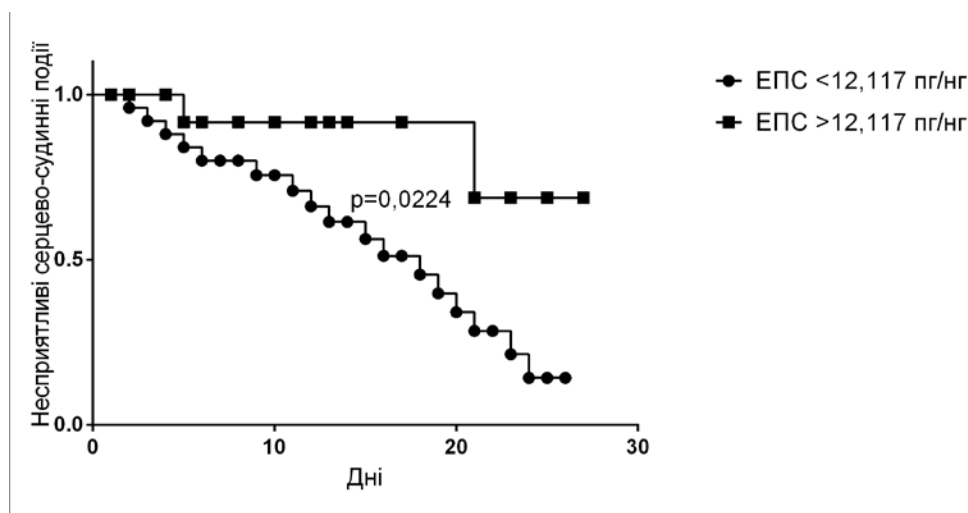


Рис. 9.2.2. Криві виживання, що відображають розвиток несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів жіночої статі в ранньому постменопаузальному періоді із ГКСізСТ в залежності від значень естрадіол-прогестеронового співвідношення (ЕПС)

В даному дослідженні нами були вивчені клінічні чинники та дані акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок в ранньому постменопаузальному періоді, пов'язані із впливом на перебіг ГКСізСТ. Ускладнення госпітального періоду ГКС в переважній більшості обумовлені недостатнім відновленням кровотоку в інфаркт-залежній коронарній артерії внаслідок реперфузійної терапії та відтермінуванням часу її виконання, наявністю супутніх захворювань, віком та ефективністю призначеної терапії, зокрема антитромбоцитарних препаратів [138]. Тим не менш, дане дослідження виявило чинники, які сприяють збільшенню частоти виникнення основних несприятливих подій саме у жіночої статі.

Поєднання в акушерському анамнезі передчасних пологів, народження дитини із низькою вагою за даними гестаційного віку та прееклампсія пов'язані із зростанням ризику розвитку ССЗ [2]. Проте, за даними нашого дослідження зазначені показники не впливали на результати виникнення ускладнень впродовж госпітального періоду основного захворювання, окрім наявного ПМС в анамнезі лише за даними однофакторного аналізу.

Відомо, що частота виникнення ГКС та інсульту у жінок в період менопаузи не змінюється, проте збільшується протягом наступних років в період постменопаузи [38, 220]. Загальноприйнятою є думка про зв'язок зниженого рівня естрадіолу в період пери та пост менопаузи та зростанням ризику ССЗ. Позитивний вплив естрогенів на ліпідний профіль, сприятливий ефект на функцію ендотелію, їх протизапальна та антиоксидантна дія доведена в численних роботах [38, 237]. В той же час, французькими лікарями проведене дослідження довело зв'язок серцево-судинного ризику із високим значенням ендogenous естрадіолу серед жінок старшого віку в пізньому постменопаузальному періоді (>65 років) [176]. Прогностичне значення змін гормонального складу крові на перебіг ГКСізСТ серед жінок в ранньому постменопаузальному періоді не вивчалось. Рутинне визначення рівнів гормонів в постменопаузальному періоді не використовується не лише в кардіології, а і в гінекологічній практиці, однак, ми спробували вивчити перебіг ГКС на оцінці вимірювань естрадіолу та прогестерону сироватки крові.

Естрогени знижують рівень атерогенних ліпідів, підвищують рівень ліпідів високої щільності, пригнічують апоптоз та проліферацію клітин гладкої мускулатури судин, збільшують продукцію простагліцину та оксиду азоту, блокують кальцієві канали, зменшують вміст ангіотензинперетворювального ферменту і гомоцистеїну плазми крові. При зниженні рівнів вказаних гормонів їх «захисний» вплив на організм жінки зменшується.] [38]. Значення естрадіолу і прогестерону у жінок в постменопаузальному періоді варіює в широких межах. За результатами нашої роботи зниження естрадіолу нижче 45,14 пг/мл було від'ємно пов'язано із настанням критичної події, а ймовірність розвитку основних несприятливих подій зростала в 1.9 раз (табл.9.2.1). Ці дані дозволяють припустити, що низький рівень естрадіолу сироватки крові є одним із ключових чинників ризику несприятливого прогнозу ГКС у жінок.

В літературі існують поодинокі роботи, які би демонстрували на різних моделях ефекти прогестерону [20, 136]. Позитивними сторонами прогестерону

можна назвати його антиальдостероновий, антиандрогенний та нейропротекторний вплив. Крім того, описаний його прокоагулянтний ефект та зв'язок із попередженням ожиріння та інсулінорезистентності за рахунок диференціювання адипоцитів [20, 38]. Проте його несприятливі ефекти, в першу чергу негативний вплив на вуглеводний (порушення толерантності до глюкози) та ліпідний (зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності) обміни, могли би впливати на розвиток ССЗ та ускладнювати їх перебіг. На відміну від естрадіолу, в рамках даного дослідження нам не вдалось виявити погіршення перебігу ГКС при зниженні рівня прогестерону. Однак, нами був встановлений взаємозв'язок співвідношення естрадіолу до прогестерону із несприятливим перебігом ГКС. Прогностичне значення має зменшення рівня ЕПС нижче 12,117 пг/нг, при якому ризик настання критичної події зростає в 1.4 рази за даними багатофакторного регресійного аналізу.

Як довели наші результати, персоніфікований короткотривалий прогноз клінічного перебігу ГКСізST у жінок в ранньому постменопаузальному періоді, пов'язаний із концентрацією естрадіолу нижче 45,14 пг/мл та ЕПС нижче 12,117 пг/нг, дозволяє прогнозувати розвиток несприятливих серцево-судинних подій ГКС із високою чутливістю та специфічністю. Клінічне значення даного дослідження полягає в тому, що встановлений факт взаємозв'язку знижених рівнів естрадіолу та ЕПС може допомогти у виявленні пацієнтів жіночої статі з високим ризиком ускладнень госпітального періоду ГКС.

Таким чином, клінічний перебіг ГКСізST у жінок в ранньому постменопаузальному періоді протягом госпітального періоду залежить від рівня естрадіолу та ЕПС сироватки крові.

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 ЕПС $< 12,117$ пг/нг (чутливість 91,5%, специфічність 76,4%).

9.3. Взаємозв'язок порушень коагуляційно - плазмового гемостазу та змін рівнів естрадіолу та прогестерону в постменопаузальному періоді тривалістю до 5 років у жінок на інфаркт міокарда із елевацією сегмента ST

Дані, які свідчать про несприятливий вплив менопаузи на атерогенез, були отримані в основному в експериментальних дослідженнях або серед жінок із хірургічною менопаузою. Взаємозв'язок між станом коагуляційно-плазмового гемостазу та рівнем ендогенних гормонів репродуктивної системи організму жінки не достатньо висвітлений в літературних джерелах, особливо серед жінок в перименопаузальному періоді [292]. Проте, дослідження, метою яких було вивчення медикаментозної корекції гормональних зрушень під час та після менопаузи, виявили прямі кореляційні зв'язки між величинами естрогену та ризиком виникнення артеріальних та венозних тромбозів, а також зростання ризику розвитку атеротромботичних захворювань, зокрема інфаркту міокарда (ІМ) у жінок в постменопаузальному періоді [290, 297].

Менопауза у жінки викликана естроген-дефіцитним станом, який розвивається на тлі вікового зниження функції яєчників. Слід також згадати і про зменшення продукції прогестерону, роль якого щодо розвитку ССЗ є менш вивченою. Відомо, що основними механізмами впливу прогестерону на серцево-судинну систему є зниження тону артеріол, проліферації гладком'язевих клітин коронарних артерій, блокада повільних кальцієвих каналів, зменшення реабсорбції іонів натрію в нирках, зниження рівня тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності [6]. Важливість аналізу комбінованого впливу знижених рівнів, як естрадіолу, так і прогестерону, на ризик розвитку ССЗ та їх ускладнень є нагальною. Необхідною є також оцінка показників згортуючої, протизгортуючої та фібринолітичної ланок системи гемостазу при ІМ в ранньому постменопаузальному періоді та їх зв'язок із зниженими рівнями гормонів. Це дозволило би з'ясувати необхідність у їх корекції та виділенні пацієнтів високого ризику несприятливих серцево-судинних подій. Проте такі дослідження за нашими даними виконано не було.

Оцінці змін коагуляційно-плазмового гемостазу у жінок в ранньому постменопаузальному періоді на ІМзСТ і виявленню взаємозв'язку виявлених порушень із рівнями естрадіолу та прогестерону плазми крові була присвячена дана частина нашої роботи

У проспективний аналіз увійшли 48 жінок (середній вік $58,3 \pm 3,3$ р), які були госпіталізовані у відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м.Києва із діагнозом ГКСізСТ, встановленим на основі критеріїв чинних рекомендацій [138]. У дослідження включали пацієнтів жіночої статі, віком від 45 до 65 років у ранньому (до 5 років після 12 послідовних місяців природньої аменореї) постменопаузальному періоді. Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів, а також критерії включення та виключення описані в розділі 2.1. Методика вивчення систем гемостазу та рівнів статевих гормонів висвітлені в розділі 2.2.

На попередніх етапах дослідження нами були виявлені критичні порогові значення рівнів естрадіолу та ЕПС, які мали негативне прогностичне значення щодо розвитку несприятливих серцево-судинних подій впродовж госпітального періоду ІМзСТ. Результати даної частини роботи детально представлені в розділі 10. Вживання пацієток із рівнем естрадіолу $< 45,14$ пг/мл та ЕПС $< 12,117$ пг/нг була достовірно меншою, ніж у жінок із рівнем $> 45,14$ пг/мл та ЕПС $> 12,117$ пг/нг, відповідно. Вплив прогестерону на перебіг ІМ виявився достовірно не значущим. В той же час рівень прогестерону > 5 нг/мл у жінок в постменопаузі асоціювався із зростанням залишкової реактивності тромбоцитів до аденозиндифосфату- додатковий чинник ризику несприятливого прогнозу ІМ.

Враховуючи зазначені результати нами було вирішено проаналізувати частоту порушень або зсувів плазмово-коагуляційної ланки системи гемостазу серед пацієнтів із рівнями естрадіолу $< 45,14$ пг/мл, прогестерону > 5 нг/мл та ЕПС $< 12,117$ пг/нг.

Як видно із даних рисунку 9.3.1, серед жінок раннього постменопаузального періоду із загальним сироватковим рівнем естрадіолу $< 45,14$ пг/мл, спостерігались найбільш виражені протромбогенні зміни, які характеризувались вкороченням АЧТЧ в 61,3% випадків, тромбінового часу в 44,7%, гіперфібриногенемією в 51,7%, зниженням активності АТ III в 62,4% та протеїну С в 42,1%, зростанням концентрації РФМК в 37,5% та пригніченням XIIa ЗФ в 41,0 % випадків. Вміст загального прогестерону >5 нг/мл супроводжувався зростанням вище референтних значень фібриногену у 56,5% та зниженням концентрації АТIII в 68,2% хворих. Зниження ЕПС $< 12,117$ пг/нг асоціювалось із зниженням активності протеїну С в 47,4% зростанням концентрації РФМК в 49,2% та пригніченням XIIa ЗФ в 54,3% пацієнтів.

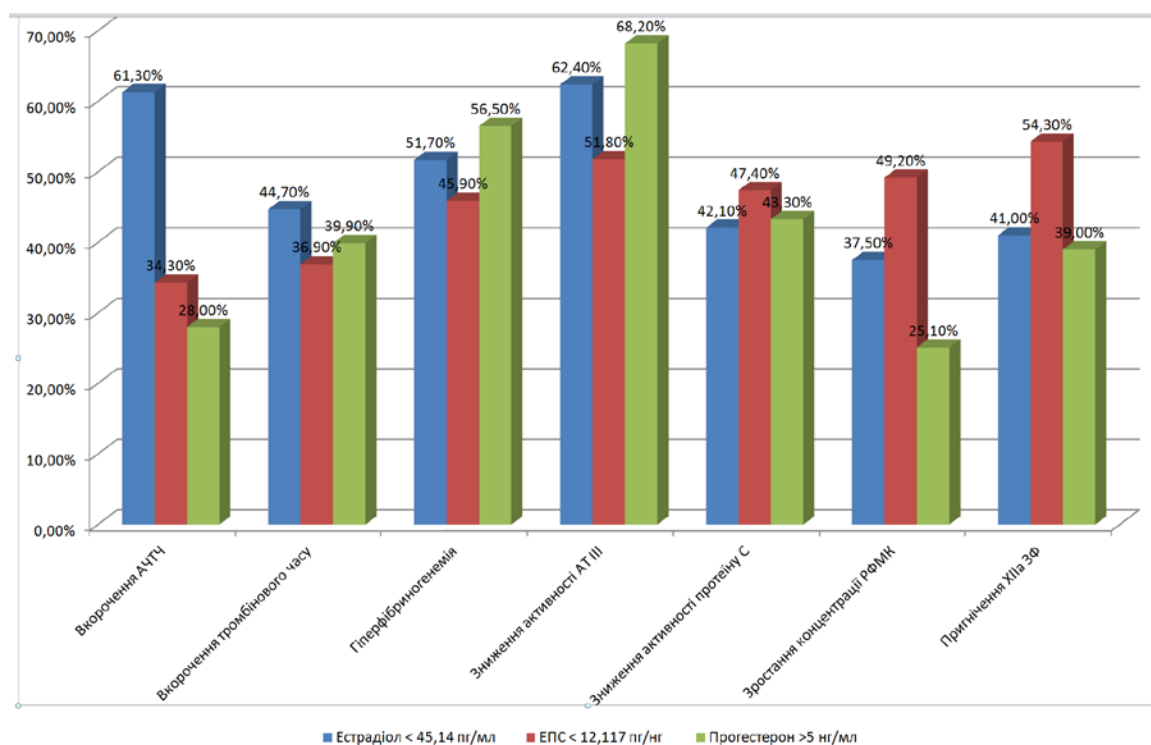


Рис. 9.3.1. Частота тромбофілічного стану плазмового гемостазу у жінок на ІМ в ранньому постменопаузальному періоді із критичними значеннями естрадіолу, прогестерону та ЕПС.

При використанні регресійного аналізу моделі Кокса (табл. 9.3.1) нами не було виявлено залежності між виникненням сукупних протромботичних змін плазми крові у пацієток на ІМізСТ із наступними змінними: надлишковою вагою та ожирінням, локалізацією ІМ, АГ та її тривалістю, ЦД, величини фракції викиду. Жінки у віці до 55 років мали більш сприятливий прогноз щодо змін коагуляційно-плазмовео 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 плазмовео гемостазу одночасно мали рівні естрадіолу, прогестерону та ЕПС. Наявність в анамнезі передменструального синдрому в 1,9 раз збільшувала ймовірність протромботичних зрушень (1.9 (0.8-3.4)).

Незважаючи на те, що ІХС є провідною причиною смерті, серед жінок в постменопаузі по всьому світу, ця проблема є недостатньо висвітленою та залишається без належної уваги. Жінки в пременопаузі із ІХС мають несприятливий подальший прогноз порівняно із жінками в постменопаузі. Смертність від ІМ серед жінок є значно вищою, особливо молодого віку, в порівнянні із чоловіками. Виживання пацієнтів обох статей впродовж 1 року після ІМ є також різною. Так, смертність протягом вказаного періоду складає 44% у жінок проти 27% серед чоловіків. Пожиттєвий ризик смерті від ІХС серед жінок в 10 раз більший, ніж від раку молочної залози. Згідно останніх даних «National Health and Nutrition Examination Survey» було встановлено, що протягом останніх двох десятиліть поширеність ІМ збільшилася в середньому віці (35-54 років) у жінок, в той час як серед чоловіків в тому ж віці зменшилась. Було показано, що молоді жінки з дефіцитом ендогенних естрогенів мають в сім раз вищий ризик збільшення ІХС.

Таблиця 9.3.1

Предиктори протромботичних змін плазмового гемостазу у жінок із ІМ в ранньому постменопаузальному періоді за результатами регресійного аналізу за методом Кокса

Змінна (коваріата)	Однофакторний		Багатофакторний	
	ВШ (95% ДІ)	P	ВШ (95% ДІ)	P
Вік (після 55 і до 55 років)	0.74 (0.21-0.99)	0.03	0.32 (0.11-0.66)	0.035
Давність пост менопаузи до 3 років після 3 років	2.1 (1.05-4.6)	0.041	1.66 (1.15-2.22)	0.048
ІМТ	2.0 (1.99-3.4)	0.67	-	-
Локалізація ІМ	0.54(0.21-1.9)	0.69	-	-
АГ	2.74(1.85-2.01)	0.13	-	-
Цукровий діабет	2.9(1.96-3.92)	0.22	-	-
Рівень креатиніну	3.32(1.46-4.35)	0.022	-	-
Фракція викиду	2.4(1.35-2.9)	0.25	-	-
Естрадіол, пг/мл	3.44(2.01-4.4)	0.00	2.3(1.55-3.4)	0.02
Прогестерон, нг/мл	1.56(0.94-3.3)	0.01	1.4(0.43-2.35)	0.033
Естрадіол/прогестеронове співвідношення	3.1(1.8-4.6)	0.03	2.3(1.7-4.8)	0.04
<i>Акушерсько-гінекологічний анамнез</i>				
Невиношуваність в анамнезі	4.4(2.12-5.44)	0.01	-	-
Аборти	1.34(1.1-3.6)	0.81	-	-
Нерегулярність менструального циклу до пери менопаузи	2.8(1.6-5.1)	0.04	-	-
Передменструальний синдром	3.3(1.7-4.9)	0.03	1.9 (0.8-3.4)	-
Прееклампсія	1.0(0.5-1.4)	0,15	-	-
Передчасні пологи	0.99 (0.4-1.02)	0.45	-	-
Низька для гестаційного віку вага новонародженого	1.6(0.5-0.87)	0,37	-	-

Новими нетрадиційними чинниками ризику ІХС у жінок стали високі рівні ліпопротеїну (а), Апо В, тригліцериди і ліпопротеїди низької щільності, низький рівень ліпопротеїдів високої щільності і підвищений гомоцистеїн плазми, інгібітор активатора плазміногену і С-реактивний білок [84].

Період ПМ у жінок асоціюється із вираженими змінами тромбоцитарно-плазмового гемостазу, збільшуючи ризик серцево-судинних захворювань та їх ускладнень. Передусім це пов'язано із природнім дефіцитом загального естрадіолу та зменшенням його антиатеротромботичного впливу. В той час, як серед жінок в період пременопаузи в середньому вивільнюється 400 мкг/добу естрадіолу і 180 мкг/добу естрогенів, після менопаузи ці значення зменшуються до 6 мкг/добу і 40 мкг/добу. [247]. Позитивний вплив прогестерону, зокрема його антикоагуляційний ефект, теж зменшується із віком. Проте, його роль в зростанні серцево-судинного ризику та несприятливого впливу на перебіг ІМ практично нівельовано, а рутинне визначення рівня гормонів у жінок в постменопаузі взагалі не рекомендоване. Вивчення показників коагуляційного гемостазу у жінок в постменопаузальному періоду з ІМ, та зв'язок їх змін із рівнем репродуктивних гормонів був проведений в рамках даного дослідження вперше.

Порогові значення естрадіолу, прогестерону та ЕПС, які несприятливо впливали на перебіг ІМзСТ та показники функціональної активності тромбоцитів були встановлені нами раніше і використовувались в даному дослідженні для визначення предикторів тромбофілічного стану плазми крові. Зниження вмісту загального естрадіолу $<45,14$ пг/мл, ЕПС $< 12,117$ пг/нг та прогестерону >5 нг/мл супроводжувалось вкороченням тривалості АЧТЧ та ТЧ, гіперфібриногенемією, виснаженням природніх антикоагулянтів, та пригніченням фібринолітичної здатності крові. Слід зауважити, що за рівних умов лікування пацієнтів : всім пацієнтам була проведена тромболітична терапія, призначені антикоагулянти та антиагрегаційна терапія- виражені прокоагуляційні зміни були отримані саме серед хворих із критичними значеннями вказаних гормонів та їх співвідношення.

В існуючому консенсусі щодо ведення жінок в пери- та постменопаузі [6] наголошується на обов'язковій оцінці чинників серцево-судинного ризику, оскільки сама по собі менопауза незалежно від віку жінки, є додатковим чинником серцево-судинного ризику. За даними нашого дослідження вплив менопаузи на зміни плазмово-коагуляційного гемостазу виявились несприятливим. Однак, попри загальноприйняту думку несприятливого впливу менопаузи в цілому, нами виявлений негативний асоціативний зв'язок прокоагуляційних змін саме із ранньою постменопаузою, при цьому ймовірність тромбофілічних зсувів із віком >55 років зменшувалась (ВШ 0.32; 95%ДІ 0.11-0.66, $p=0.03$).

Окрім клінічних чинників в роботі були оцінені дані акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок. Наявність в анамнезі передчасних пологів, народження дитини із низькою вагою за даними гестаційного віку та прееклампсія збільшують ризик серцево-судинного ризику серед жінок [2]. Проте, в нашій роботі лише передменструальний синдром в 1,9 раз збільшував ймовірність тромбофілічного стану плазми крові у жінок в ранній постменопаузі на ІМ.

Важливим направленням в сучасній кардіології є вибір персоніфікованої терапії пацієнта із дотриманням існуючих стандартів лікування. Визначення рівня гормонів у жінок в постменопаузі, особливо серед жінок на ІМ, дозволило би виявити пацієнтів високого ризику тромботичних ускладнень за даними оцінки плазмового гемостазу, а з цим і можливої подальшої корекції антитромботичного лікування.

Таким чином, ІМзСТ у жінок в ранньому постменопаузальному періоді на тлі повноцінної антитромботичної терапії асоціюється із тромбофілічним станом плазмово-коагуляційного гемостазу, що проявляється вкороченням тривалості АЧТЧ та ТЧ, гіперфібриногенемією, виснаженням природніх антикоагулянтів, та пригніченням фібринолітичної здатності крові.

Незалежними предикторами кумулятивних протромботичних змін коагуляційної, атикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у жінок на ІМзСТ виявились вік до 55 років, тривалість до 3 років постменопаузи, зниження вмісту загального естрадіолу <45,14 пг/мл, ЕПС < 12,117 пг/нг та прогестерону >5 нг/мл та передменструальний синдром.

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

1. 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.
2. 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.
3. 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 // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 5. – С. 32–36.

РОЗДІЛ 10

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СМЕРТНОСТІ ВПРОДОВЖ ГОСПІТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ЖІНОЧОЇ СТАТІ

За результатами численних досліджень більшість чинників ризику ССЗ та розвитку їх ускладнень є однаковими для чоловіків та жінок. Проте, пошук залежних від статі маркерів несприятливого прогнозу та летальності ІМ, зокрема серед жінок, є надзвичайно актуальним. Нагальним питанням є також прогнозування розвитку основних ускладнень ІМ серед жіночої статі на тлі несприятливих чинників, таких як період постменопаузи та гіпоестрогенії [84, 149, 250]. Обов'язковому вивченню мають підлягати також і дані акушерсько-гінекологічного анамнезу. Доречним би стало формування серед жінок груп високого ризику ускладнень та летальності ІМ на ранньому госпітальному етапі з метою їх більш ретельного спостереження та лікування.

Питання особливостей стану тромбоцитарно-коагуляційного гемостазу у пацієнтів жіночої статі на ІМ є маловивченим, проте зважаючи на основну причину розвитку гострих форм ІХС, а саме атеротромбоз, цей фрагмент дослідження є цілком виправданим.

З огляду на вищезазначене, дана частина нашої роботи була присвячена дослідженню та виявленню предикторів розвитку несприятливого перебігу та серцево-судинної смертності госпітального періоду гострого інфаркту міокарда серед пацієнтів жіночої статі.

Прогнозування проведено на базі клініко-інструментальних досліджень 65 жінок на гострий ІМізST. Середній вік пацієнок складав $59 \pm 1,0$ років. Критерії

для встановлення діагнозу, включення та виключення у дослідження написані в розділі 2.1, методика вивчення гемостазу, статевих гормонів, МАУ –в розділі 2.2.

Початком спостереження вважалась дата госпіталізації. Протягом всього госпітального періоду оцінювали час до настання серцево-судинної смерті та ККТ, які включали в себе появу основних несприятливих серцево-судинних подій, серед яких ГЛШН III-IV клас за Т.Killip та рецидив ІМ.

В таблиці 10.1 представлена клінічна характеристика пацієток на ІМ. 76,9% хворих мали надлишкову вагу, при цьому в середньому індекс маси тіла склав $26,3 \pm 2,0$ кг/м². Більша частина жінок страждала на АГ (70,7%), в 67,6% була виявлена Гіперхолестеринемія, в 13,8% і 16,9% випадків- ЦД та хронічна серцева недостатність. Близько у половини хворих ІМ переважно локалізувався в передній стінці ЛШ (44,6%). З метою лікування АГ та ІХС застосовувались в 32,3% АСК, в 58,4% - іАПФ, в 40,0%- бета-адреноблокатори, в 27,6%-статици.

Таблиця 10.1.

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів жіночої статі на ІМ

Клінічна характеристика	Пацієнти (n=65)
1	2
Вік (роки) (M± σ)	58,3±3,3, Зорушення
Індекс маси тіла (M± σ)	26,3±2,0
Надлишкова вага (ІМТ > 25 кг/м ²)	50 (76,9%)
ЦД 2 типу (n,%)	9 (13,8%)
Артеріальна гіпертензія (n,%)	46 (70,7%)
Куріння (n,%)	5 (7,6%)
Гіперхолестеринемія (n,%)	44 (67,6%)
Хронічна серцева недостатність (n,%)	11 (16,9%)
Значне порушення функції нирок (<60 мл/хв/1.73м ²)	16 (24,6%)

Продовження таблиці 10.1

1	2
Тривалість ІХС, роки (M± σ)	3,8±1,4
Стенокардія II-IV ФК	13 (20,0%)
Локалізація ІМ: передньої стінки ЛШ	29 (44,6%)
Лікування до ІМ	
АСК	21 (32,3%)
Клопідогрел	10 (15,3%)
Іапф	38 (58,4%)
Бета –адреноблокатори	26 (40,0%)
Діуретики	6 (9,2%)
Блокатори кальцієвих каналів	12 (18,4%)
Нітрати	4 (6,1%)
Статини	18 (27,6%)

Примітки: ІХС-ішемічна хвороба серця, ФК-функціональний клас, ЛШ (лівий шлуночок)

Згідно отриманих даних результатів дослідження нами встановлені чинники ризику розвитку несприятливого перебігу ІМ з досягненням ККТ (рис.10.1) та серцево-судинної смертності (рис.10.2) у пацієнтів жіночої статі. Параметри, які були визначені достовірно значущими під час проведення однофакторного аналізу були використані в багатфакторному покроковому дискримінантному аналізі.

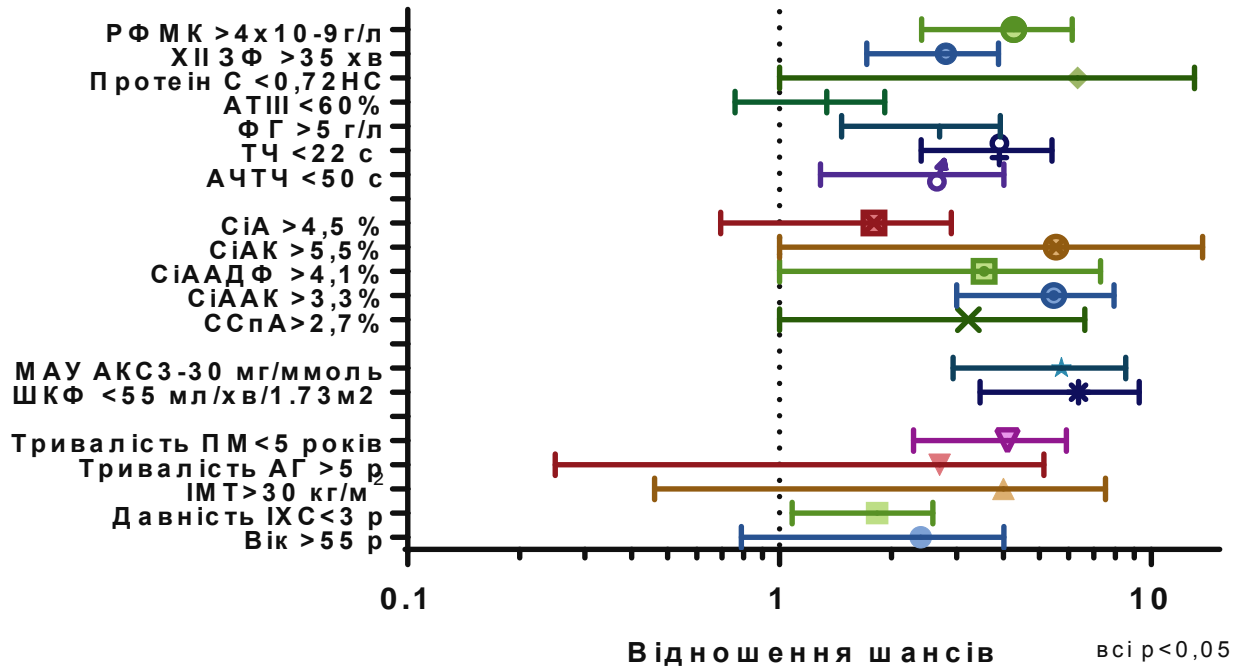


Рис.10.1. Предиктори несприятливого перебігу ІМ із досягненням ККТ впродовж госпітального періоду серед жінок за показником ВШ.

У пацієнтів жіночої статі ризик розвитку ККТ зростав за наявності наступних зрушень показників коагуляційно-плазмового гемостазу: збільшення концентрації РФМК більше 4x10 г/л (ВШ 4.1 95%ДІ 2.5-6.2, p=0.02), фібриногену >5 г/л (ВШ 2.2; 95%ДІ 1.8-4.1, p=0,04), тривалості XIIа 3Ф>35 хв (ВШ 2.5; 95%ДІ 1.9-4.0, p=0,008), зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С<0,72 (ВШ 3.70; 95%ДІ 1.30-14.0, p=0,046) та тривалості АЧТЧ <50 с (ВШ 3.0; 95%ДІ 1.15-3.80, p=0,036) і ТЧ <22с (ВШ 4.4; 95%ДІ 2.22-5.10, p=0,026). Найбільш впливовим параметром функціональної активності тромбоцитів виявились 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). В той час, як зниження ШКФ <55 мл/хв/1.73м² виявилось статистично незначущим серед жінок на ІМ (p>0,05), несприятливим прогностичним чинником розвитку ККТ виявилась МАУ із АКС від 3 до 30 мг/моль (ВШ 6.6; 95%ДІ 2.6-8.0, p=0,02). На перебіг ІМ та розвиток ускладнень впливали такі показники, як тривалість ІХС <3 років (ВШ

1.8; 95%ДІ 1,1-2.6, $p=0,023$) та АГ >5 р (ВШ 1.6; 95%ДІ 0,9-5.5, $p=0,01$). Знахідкою виявився несприятливий вплив тривалості постменопаузального періоду, який в терміни до 5 років збільшував ймовірність розвитку ККТ при ІМ в 3,9 раз (95% ДІ 2.4-6.0, $p=0.03$).

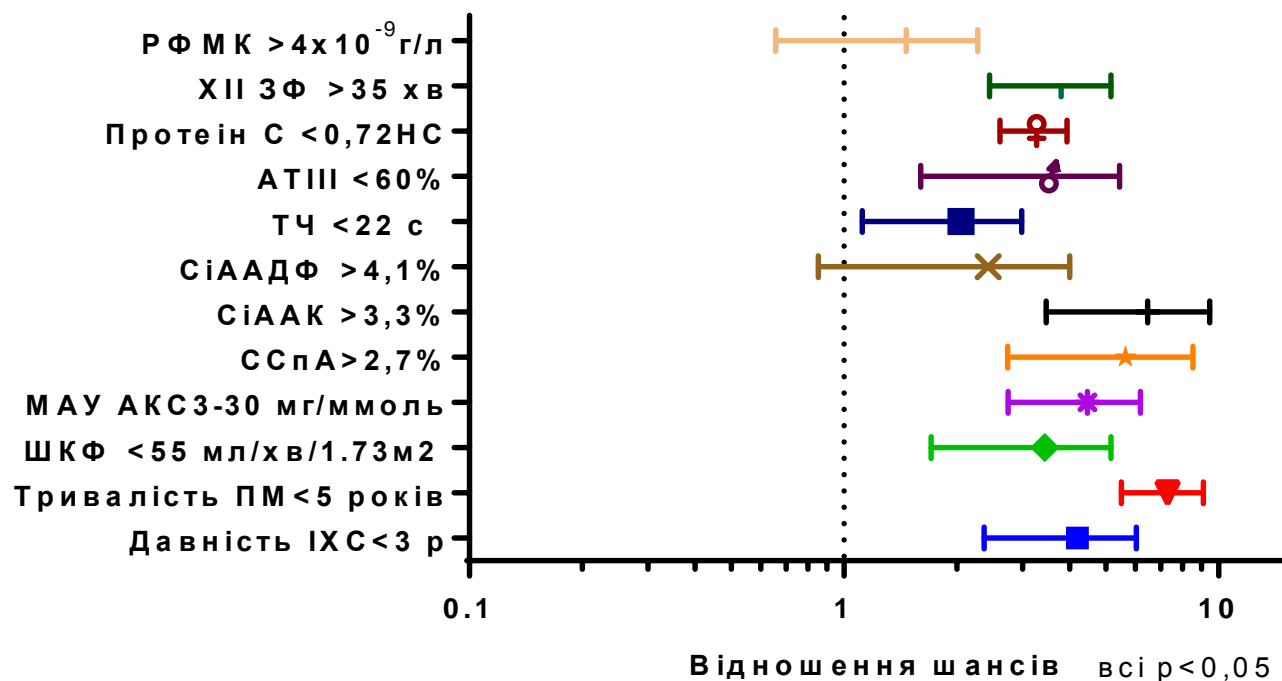


Рис.10.2. Предиктори розвитку серцево-судинної смертності серед жінок на ІМ впродовж госпітального періоду за показником ВШ.

При аналізі параметрів коагуляційного гемостазу значущими щодо впливу на розвиток смертності виявилися наступні: збільшення тривалості ХІІа 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 АТІІІ $<60\%$ (ВШ 4.0; 95%ДІ 1.41-5.15, $p=0,036$) та тривалості ТЧ <22 с (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 виявилось 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 $<55\text{мл/хв}/1.73\text{м}^2$ (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 4×10 г/л фібриногену >5 г/л, тривалості XIIa ЗФ >35 хв, зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С $<0,72$ та тривалості АЧТЧ <50 с і ТЧ <22 с) виявились впливовим щодо розвитку ускладнень ІМ, в той час, як в чинних рекомендаціях вже тривалий час наголошується на недоцільність контролю за вказаними параметрами коагуляційного гемостазу [138]. Заслуговує увагу і той факт, що в лікуванні ІМ серед наших пацієток переважно використовувались низькомолекулярні гепарини, ефективність лікування яких на даний час не передбачена.

Подібні зміни стосуються і показників тромбоцитарного гемостазу, проте тільки ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів та індукованої агрегації тромбоцитів із АК та АДФ збільшували ймовірність розвитку ККТ серцево-судинної смертності. Як і у випадку із плазмовим гемостазом, незважаючи на зростаючий інтерес вчених до ефективності антитромбоцитарних прератів, контроль антиагрегаційного терапевтичного ефекту зазначений лише для пацієнтів високого ризику, які підлягають виконанню інтервенційного втручання [138, 287].

Проведення багатофакторного аналізу дозволило виявити значущий вплив зниженої функціональної активності нирок, і, хоча, лише МАУ із АКС 30-30 мг/моль впливала на розвиток ККТ серед жінок з ІМ, то при аналізі смертності

значущим виявилась і ШКФ <55 мл/хв/1.73м². Такі порогові значення ШКФ та АКС за даними літератури, хоча і належать до патологічних, однак, не є критичними [149]. Можливим поясненням цьому може бути той факт, що дослідження по оцінці функції нирок окремо у чоловіків та жінок на ІМ дотепер не виконувались.

Цікавим виявились і результати анамнестичних даних, як у випадку дослідження ККТ, так, і у випадку смерті від ІМ. Так, найбільш впливовою виявилась тривалість періоду ПМ до 3 років. Таким чином, постменопауза має несприятливий вплив на розвиток ІХС та перебігу її гострих форм не впродовж всього періоду [84, 136, 264], а в своєму ранньому періоді та додатковим чинником ризику несприятливого перебігу ІМ, і дозволяє стратифікувати жінок на цьому етапі до групи високого ризику ускладнень.

Таким чином, всім жінкам на ІМ з метою первинної стратифікації ризику надбання подій доцільно визначати показники плазмово-коагуляційного гемостазу. Чинниками ризику, які збільшують ймовірність розвитку ускладнень та смертності слід вважати наступні: концентрація РФМК більше 4×10 г/л і фібриногену >5 г/л, тривалість ХІа 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, $p=0,026$). При стратифікації ризику жінок на ІМ слід визначати стан функціональної активності тромбоцитів. Предикторами несприятливого перебігу ІМ слід вважати 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, $p=0,03$).

МАУ із АКС від 3 до 30 мг/моль (ВШ 6.6; 95%ДІ 2.6-8.0, $p=0,02$) є чинником ризику розвитку ККТ і серцево-судинної смертності (ВШ 3.9; 95%ДІ 3.1-6.40, $p=0,015$) серед жінок на ІМ. ШКФ <55 мл/хв/1.73м² є впливовим щодо розвитку серцево-судинної смертності (ВШ 3.1 95%ДІ 1.9-5.3, $p=0,028$).

Жінки в ранньому постменопаузальному періоді слід розглядати як осіб групи високого ризику несприятливого перебігу ІМ (ВШ 7.1; 95%ДІ 5.6-9.2, $p=0,046$).

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

1. 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.
2. 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.
3. 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. 21.11.2014 ; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 8. *(Дисертант особисто проводив аналіз літератури, приймав участь в написанні та підготовці роботи до друку та отриманні патенту)*.
4. 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.
5. 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.
6. 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 // Здоровье женщины. – 2015. – № 5. – С. 32–36.
7. 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.
8. 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).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота базується на результатах вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу ІХС, зокрема її гострих форм, та порушень тромбоцитарно-плазматичного гемостазу серед 866 хворих. Ретроспективна частина роботи включає 520 пацієнтів на інфаркт міокарда (ІМ) із елевацією сегмента ST (ІМзST). Проспективний аналіз включає в себе комплексне обстеження та лікування 346 хворих: 92 особи із ризиком розвитку ІХС впродовж наступних 10 років за шкалою SCORE, 40 осіб зі стабільними формами ІХС, 65 пацієнтів із діагнозом гострий коронарний синдром (ГКС) без елевації сегмента ST (ГКСбST), 152 пацієнти із діагнозом ГКС із елевацією сегмента ST (ГКСізST).

Нормативні величини досліджуваних показників були отримані при обстеженні 35 практично здорових осіб. Середній вік здорових осіб становив $46,3 \pm 4,7$ років (від 39 до 48 років), в тому числі 17 чоловіків (48,6%) та 18 жінок (51,4%).

Діагноз ІХС, зокрема стабільна стенокардія і ГКС встановлювали та призначали лікування у відповідності до критеріїв ЄТК (2012;2008;2011;2012), чинними на час дослідження.

Пацієнти ретроспективної частини роботи знаходились на лікуванні у відділенні кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з 01 січня 2010 року по 01 січня 2011 року з діагнозом ГКСізST. З 01 вересня 2012 року до 30 червня 2015 року хворі проспективної частини роботи були госпіталізовані у відділення кардіологічної реанімації та інфарктні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва та у відділення кардіології та денний стаціонар Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня №2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»» м.Києва, який є базою кафедри пропедевтики

внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Критерії виключення були наступними: вік менше 18 та старше 75 років, госпіталізація пізніше 1 доби від початку основних симптомів захворювання, кардіогенний шок, які розвинулися на догоспітальному етапі, гострий перикардит, симптоми гострої розшаровуючої аневризми аорти, ІМ, спровокований аритмією або інфекцією; неконтрольована АГ, ознаки тяжкої серцевої недостатності (СН) III-IV ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, фракція викиду лівого шлуночка менше 45%, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатія, легенева гіпертензія, гострий ішемічний та/або геморагічний інсульт, ознаки порушення функції щитоподібної залози, ЦД типу 1 та типу 2 зі вторинною потребою в інсуліні, тяжкі хронічні захворювання нирок (із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) та печінки та інші тяжкі супутні захворювання, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців.

Для проспективної частини роботи в зв'язку із дослідженням тромбоцитарного та плазмового гемостазу, а також рівнів статевих гормонів під час пост менопаузи (ПМ), додатковими критеріями виключення, окрім тих, що зазначені вище стали наступні: наявність геморагічних ризиків таких, як травма голови або інші травми, які виникли після ІМ, активна або нещодавня кровотеча (< 3 місяців), геморагічні діатези або порушення функції тромбоцитів, рівень тромбоцитів < 150 та $> 450 \cdot 10^9$ /л, перенесені геморагічний або ішемічний інсульти і транзиторна ішемічна атака < 1 року, велике хірургічне втручання < 3 місяців, серцево-судинна реанімація; попередня тривала терапія антикоагулянтами, зокрема пероральними антикоагулянтами, блокаторами G_P II_b/III_a рецепторів, низькомолекулярними (НМГ) або нефракціонованими гепаринами (НФГ) до моменту госпіталізації з приводу основного захворювання, порушення гормон-продукуючої функції щитоподібної залози, прийом гормональної замісної терапії, час менше 12 місяців з моменту останньої

менструації, патологічна аменорея, зокрема яка розвинулась після хірургічного втручання або на тлі синдрому передчасного виснаження яєчників.

Серед 520 пацієнтів на ГКСізST ретроспективної частини роботи було 211 (40,6%) жінок і 309 (59,4%) чоловіків. Вік пацієнтів варіював від 41 до 75 років і в середньому становив $61,4 \pm 5,7$. 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 (АГ), цукровий діабет (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 ($p < 0,001$).

Середня тривалість перебування пацієнтів у клініці складала $19,4 \pm 4,2$ діб. Клінічне спостереження хворих проводили до моменту виписки із стаціонару. Оцінювали локалізацію та ступінь ураження коронарних судин під час коронарографії і наявність тяжких ускладнень ГКС-аритмій (пароксизми фібриляції передсердь (ФП), фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія (ФСШ/ШТ), екстрасистолічна аритмія Lown III-V, AV - блокади II-III ступеню), ранньої постінфарктної стенокардії (ПС), гострої лівошлуночкової недостатності ГЛШН (I-IV клас по Killip), розриву серця з гемотампонадою, нефатального ре-ІМ, летальність, а також їх комбінацію, яку використовували як комбіновані кінцеві точки (ККТ).

З метою пошуку першочергової причини більш несприятливого перебігу ГКС у жінок було вирішено вивчити та порівняти взаємозв'язок статі із безпосередніми результатами проведених перкутанних коронарних втручань (ПКВ) із стентуванням та тромболітичної терапії і часом їх виконання у хворих на ІМізST. Для вирішення поставленої задачі із 520 ретроспективно досліджених хворих були виділені 156 (30,0%) осіб, яким проводилось ПКВ із стентуванням інфаркт-залежної артерії і 73 (14,0%), яким була проведена тромболітична терапія

в термін до 6 годин від перших симптомів. Для подальшого вивчення були виділені групи хворих співставних за віком, супутніми захворюваннями, даними анамнезу та призначеним лікуванням, яким виконано ПКВ із стентуванням інфаркт-залежної артерії 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 тромболітична терапія 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) від початку перших симптомів.

Проспективне дослідження пацієнтів без ІХС проте із ризиком розвитку фатального серцево-судинного захворювання протягом наступних 10 років було проведене за участю 92 осіб (38 (41,3%) чоловіків і 54 (58,7%) жінки), середній вік яких становив $58,2 \pm 3,4$ років. За шкалою SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (Perk J. 2012) пацієнти були розподілені 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 ($\geq 10\%$) (середній вік склав $68,3 \pm 3,1$ років) впродовж наступних 10 років. Міжгрупові відмінності за статтю, супутніми захворюваннями, чинниками серцево-судинного ризику та попереднім лікуванням були відсутні.

Порівняльна оцінка стану тромбоцитарного та плазмового гемостазу у жінок зі стабільною стенокардією напруги I-II функціонального класу (ФК) в постменопаузальному періоді була проведена у 40 жінок. Серед 42,5% пацієток була діагностована надмірна вага із середнім ІМТ 30 кг/м^2 (ІКР 23-36). У 17,5% та 100,0% хворих були встановлені ЦД типу 2 та АГ, відповідно. Зазначена мала кількість пацієток, які палили (4 жінки (7,5%)). В той же час у 60,0% пацієнтів виявлена гіперхолестеринемія. Серед 40 хворих 9 (15,0%) було виконано ПКВ із імплантацією стента. В зв'язку із вказаними захворюваннями та порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну вагома частка пацієнтів отримували терапію АСК (40 жінок (100,%), іАПФ (32 жінки (80,0%)), бета-адреноблокаторами (38

жінок (95,0%) та статинами (37 жінки (92,5%). Із урахуванням тривалості періоду ПМ відбувся розподіл пацієток на групи: в кожную групу (ранньої ПМ (< 5 років) і пізньої ПМ) 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), супутніми захворюваннями 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) пацієток обох груп виходили за межі нормативних значень (29.5 (23-36) проти 29 (24-31) кг/м², $p > 0,05$, відповідно), порушення обміну холестерину встановлене у 11 (55,0%) та 13 (65,0%) осіб $p > 0,05$, відповідно.

Крім того, серед зазначених вище 40 пацієток жіночої статі на стабільну стенокардію напруги I-II ФК віком в середньому 56 ІКР (49-68) років вивчався взаємозв'язок отриманих змін тромбоцитарного та плазмового гемостазу із фізіологічним зниженням рівня статевих гормонів (естрадіолу та прогестерону) у ПМ.

У проспективне дослідження хворих на ГКСбСТ було включено 65 пацієнтів жіночої статі (середній вік $62,4 \pm 2,3$), які були розподілені на співставні за віком, індексом маси тіла та основними чинниками ризику серцево-судинних подій групи низького, помірного та високого ризику розвитку основних несприятливих подій за шкалами ТІМІ (Thrombosis in Myocardial Infarction) та GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (Hamm C. et al., 2011; Дмитриев В.К. 2013). Більша частина пацієнтів (66,2%) страждала на АГ, в 10,8% випадків розвитку ГКС передувало ІМ і в 23,1%- стабільна стенокардія, ПКВ в анамнезі було виконано у 12,3%.

Початком спостереження, яке тривало весь госпітальний період (в середньому $21 \pm 1,4$ день) вважали дату госпіталізації. Кінцева точка була комбінованою, яка включала в себе: смерть від всіх причин, розвиток ІМ і стенокардію.

Визначення змін параметрів судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу та їх вплив на клінічний перебіг та найближчі наслідки серед пацієнтів обох статей на ГКСзST, яким був ефективно проведений тромболізис в проміжок ≤ 6 годин від початку симптомів ішемії в стані спокою за даними клінічної картини, гемодинамічних змін та резолюції сегмента ST (Steg P. et al., 2012), виконувалась серед 105 хворих, з яких 45 жінок та 60 чоловіків, середній вік становив $64 \pm 6,8$ років.

Задля розподілу пацієнтів на групи були обрані критерії прогностичної шкали ТІМІ для оцінки ризику розвитку смертності впродовж наступних 30 днів після виконання фібринолітичної терапії (Steg P. et al., 2012), згідно якої пацієнти обох статей були розподілені на 3 групи: із низьким ризиком летальності $< 1\%$, помірним- від 1 до 4% та високим $\geq 4\%$. Хворі всіх порівнювальних 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 від $\geq 4\%$ в минулому перенесли ІМ. У 65,0% чоловіків та 66,7% жінок групи низького ризику була діагностовано стабільна стенокардія, в групі помірного ризику- в 66,7 проти 73,3% та групі високого ризику- в 63,6% і 86,7%, відповідно (всі $p > 0,05$).

Після включення пацієнтів у дослідження на першу добу після госпіталізації оцінювали клінічний перебіг ГКС за частотою виникнення наступних ускладнень: розвиток ГЛШН, порушення ритму серця (екстрасистолічна аритмія Lown III-IV, фібриляція шлуночків/ шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь, яка вперше виникла)ЄЗ

, порушення провідності (атріовентрикулярна (AV) блокада II-III ст.), рання постінфарктна стенокардія, нефатальний ре- ІМ, розрив з гемотампонадою, летальність. В середньому період спостереження в стаціонарі склав 18 ± 4 доби.

Порівняльна оцінка впливу мікроальбумінурії (МАУ) на функціональну активність тромбоцитів та перебіг ГКСізСТ у пацієнтів жіночої та чоловічої статі та вивчення вираженості змін та взаємозв'язку антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові серед пацієнтів обох статей була виконана шляхом дослідження та спостереження 95 хворих. Серед пацієнтів було 45 жінок та 50 чоловіків, віком від 50 до 75 років (в середньому $62 \pm 2,4$ роки). З метою створення співставних за статтю, віком та супутніми захворюваннями груп пацієнтів зі збереженою та порушеною функцією нирок серед 95 хворих додатковими були залучені 32 пацієнти із діагнозом ГКСізСТ, які не приймали участі в попередньо описаних дослідженнях. Наявність помірно підвищеної МАУ згідно із критеріями Національного фонду нирок США 2012-2014 року та стать хворих стали основою для подальшого розподілу на співставні за віком, чинниками ризиками, супутніми захворюваннями та призначеним лікуванням групи. 53 пацієнти (28 чоловіків та 25 жінок) склали групу із альбуміно-креатиніновим співвідношенням (АКС) < 3 мг/ммоль та 44 пацієнти (22 чоловіки та 20 жінок) - із АКС від 3 до 30 мг/ммоль.

Впродовж всього періоду госпіталізації (в середньому $16 \pm 2,6$) доби вивчали прояви несприятливого прогнозу ГКС на основі частоти виникнення фатальних та нефатальних серцево-судинних подій: рецидив ІМ, рання постінфарктна стенокардія, порушення ритму та ГЛШН \geq II класу за Killip.

Задля вивчення впливу та взаємозв'язку змінених рівнів статевих гормонів впродовж постменопаузального періоду на показники судинно-тромбоцитарного та всіх ланок плазмового гемостазу і вивчення впливу знижених рівнів естрадіолу, прогестерону та їх співвідношення на результати перебігу ГКСізСТ впродовж госпітального періоду нами було обстежено 48 жінок (з яких 12 пацієнок не приймали участі в попередньо описаних дослідженнях і були залучені додатково), віком в середньому $58,3 \pm 3,3$ років.

Розвитку ІМ передували АГ у 52,8%, порушення обміну ліпідів у 25,0%, ЦД та хронічна серцева недостатність в 12,5%, та стенокардія напруги в 14,6% випадків. ІМ переважно локалізувався в передній стінці ЛШ (45,8%). При спостереженні за станом хворих із початку спостереження (дата госпіталізації) впродовж всього госпітального періоду (в середньому $21 \pm 4,6$ доби) оцінювали час до настання ККТ, яка включала в себе появу основних несприятливих серцево-судинних подій, серед яких ГЛШН II-IV клас за Т.Killip, повторний ІМ, летальність від усіх причин.

Для вирішення поставлених у роботі задач всім пацієнтам проводили клініко-інструментальне та лабораторне дослідження: на гематологічному аналізаторі «Mindray BC 2800» (Mindray, Китай) 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 рентгеноваскулярної хірургії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва на установці «Philips Integris NM2000 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 мікропроцесорному пристрої, лазерному аналізаторі агрегації АЛАТ-2 «Біола» (науково-виробнича фірма Біола, Російська Федерація), який дозволяє реєструвати тромбоцитарну активність, як традиційним турбідиметричним методом (ТД), запропонованим Борном і О'Брайеном (Born G., 1962), так і методом флукуацій світлопропускання (метод ФСП) (Gabbasov Z. et al., 1989), заснованим на оцінці середнього розміру агрегатів в реальному часі. Використання різних методів

дослідження тромбоцитарного гемостазу розширило можливості оцінки тромбоцитарної агрегації і дозволило уникати хибнонегативного результату при зміні форми тромбоциту і маскуванні початкового етапу агрегації з утворенням малих агрегатів (менше 100 тромбоцитів), яке могло не позначатися на світлопропусканні суспензії (метод ТД). Метод заснований на аналізі флукуацій світлопропускання (ФСП), відрізняється високою чутливістю, що робить його придатним для дослідження спонтанної агрегації, агрегації під дією низьких концентрацій індукторів, а також агрегації субклітинних частинок і макромолекул (Gabbasov Z. et al., 1989; Zeidan A.M. et al. 2010). Індукована агрегація тромбоцитів оцінювалась при додаванні наступних агоністів: арахідонової кислоти (АК) у концентрації 1,0 мкмоль, аденозиндифосфату (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).

Показники системи плазмового гемостазу визначали з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія) на коагулометрії «Amellung» КС 4А (фірми «Еко-Med-Poll», Австрія). Всім хворим одноразово визначали 7 показників системи плазмового гемостазу: АЧТЧ (референтні значення -24-34с, на тлі лікування антикоагулянтами –збільшується в 1.5- 2 рази), ТЧ (референтні значення -10-13 с.), концентрацію фібриногену за методом Клаусса (референтні значення- 1,8-4 г/л), кількість РФМК (референтні значення - 30-40с), активність системи протеїну С (референтні значення 70-130%), час XIIа залежного фібринолізу (референтні значення 5-12 хвилин), активність антитромбіну III (референтні значення- 80-120 %) (Баркаган З.С., Момот А.П., 2008).

Для вивчення МАУ із визначенням альбуміну і креатиніну були використані діагностичні стрічки «Microalbumphan» (Erba Mannheim, Чехія), які дозволяли вимірювати білок в діапазоні концентрацій від 0,01 г/л до 5 г/л . Концентрація альбуміну більше 0.02 - 0.3 г/л (2 - 30 мг/дл), а також співвідношення результатів від 3,4-33,9 мг/ммоль (30-300 мг/г) вказували на клінічну альбумінурію (протеїнурію) (Inker L. A. et al., 2014).

Враховуючи рівень креатиніну сироватки крові, визначеного на момент госпіталізації у стаціонар та через 24 години після завершення ТЛТ чи ПКВ, за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (Pugliese G. et al., 2011) розраховувалась швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Кількісне визначення естрадіолу «Estradiol ELISA» (виробник DRG Instruments GmbH, Німеччина) та прогестерону «Progesterone ELISA» (виробник DAI, США) в сироватці крові жінок виконувалось методом імуноферментного аналізу на твердофазному носії. Для проведення аналізу використовували напівавтоматичний імуноферментний аналізатор «ANTHOS 2010» (виробник ANTHOS LABTEC INSTRUMENTS, Австрія). В нормі сироватковий рівень естрадіолу в періоді перименопаузи становить 13-191 пг/мл, в періоді ПМ- 11-65 пг/мл, прогестерону в період ПМ- від 0,06 до 1,60 нг/мл.

Для стратифікації ризику використовувались наступні прогностичні шкали: SCORE, для ГКСбST- TIMI і GRACE, ГКСзST – TIMI.

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 інтерквартильного розмаху (показники 25-го та 75-го перцентилі). Р-значення 0,05 вважалося статистично значущим. Для непарних вибірок був застосований t-критерій Стьюдента. Непараметричний критерій Манна-Уїтні застосовувався в разі нормального розподілу. Багатофакторний та однофакторний дисперсійний (ANOVA) аналізи були використані при порівнянні між різними групами. Парний критерій Стьюдента (paired t-test) використовувався для порівняння двох залежних (парних) вибірок. З метою аналізу відсоткових співвідношень використовували критерій хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Критерій хі-квадрат застосовувався при аналізі таблиць таблиць спорідненості 2x2. При малому числі спостережень використовували точний критерій Фішера.

Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена використовувався з метою статистичного вивчення зв'язку між явищами. Значення r від 1 до 0,7 свідчили про сильну, $r = >0,7-0,4$ - помірну, $r = <0,4$ - дуже слабку кореляційна залежність. 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 перебігу ІМ (ймовірність розвитку основних несприятливих подій та серцево-судинної смертності).

Результати дослідження та їх обговорення.

Гендерні особливості перебігу та найближчих наслідків ІМ з елевацією сегменту ST за даними ретроспективного дослідження.

Проведений нами ретроспективний порівняльний аналіз перебігу гострих форм ІХС у пацієнтів обох статей дав можливість з'ясувати середній вік розвитку ІМ у жіночої статі, виявити особливості анатомічної будови, розвитку ускладнень впродовж періоду госпіталізації, локалізації та поширеності ІМ у жінок, а саме: 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 стінки лівого шлуночка у жінок порівняно із чоловіками (відповідно у 24,6% жінок 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 ФП 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%.

Варто підкреслити, що більшу частоту ускладнень у пацієнтів жіночої статі спостерігали, незважаючи на адекватне лікування ГКС: усі хворі отримували в повних дозах антикоагулянтну терапію (НФГ, еноксапарин чи фондапаринукс

натрія), статини, ацетилсаліцилову кислоту (АСК) та клопідогрел, у більше ніж 70% була проведена реперфузійна терапія з виконанням ПКВ у 57,3% випадків.

Розподіл пацієнтів обох статей на групи в залежності від вибору реперфузійної терапії та часу її проведення визначив наступні відмінності. 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 ($p < 0,001$) та летальності у 11,5 раз ($p < 0,001$) 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 ($p < 0,05$) та летальності ($p < 0,01$) 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 його тромботичних ускладнень, незважаючи на призначене повноцінне лікування, в тому числі антитромботичне.

Зважаючи на останнє, доцільним стало проведення подальших досліджень із аналізом стану тромбоцитарно-плазмового 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-плазмового гемостазу у пацієнтів обох статей, розподілених за шкалою SCORE на групи серцево-судинного ризику.

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 помірному 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 помірному 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 помірному ($p < 0,01$), 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 NAPARG, спонтанна агрегація тромбоцитів, поряд із загальноприйнятими чинниками атеротромбозу (паління, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, підвищення діастолічного АТ, гіперглікемії), виділяється як незалежний чинник ризику серцево-судинних подій (Козловский В.И. и др. 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 порівнювальними 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 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.

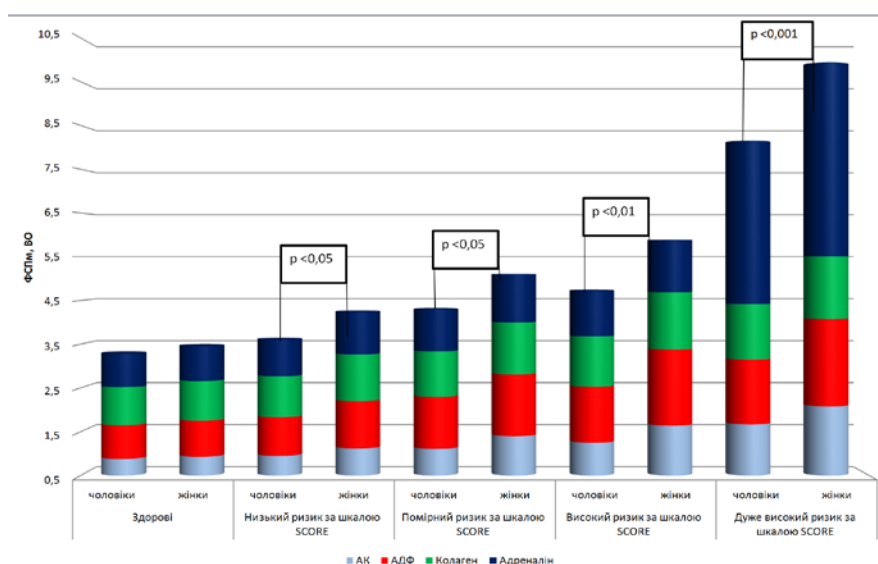


Рис.1. Ступінь агрегації тромбоцитів, визначений методом ФСП (BO), з АК (1,0 мкмоль), АДФ (2,0 мкмоль), колагеном (1,25 мг/мл) та адреналіном (5 мкмоль) серед пацієнтів обох статей, розподілених за шкалою SCORE.

Підраховані кореляційні коефіцієнти задля порівняння ступенів агрегації з використанням різних індукторів засвідчили наявність вірогідної кореляції між ступенями агрегації з усіма використаними індукторами в групі жінок помірною, високою та дуже високою ризику і в групі чоловіків лише дуже високою ризику. Між ступенями агрегації у пацієнтів жіночої статі вищевказаних груп були виявлені тісні, а у чоловічої- помірні кореляції. Так, наприклад, у жінок пряма тісна кореляція була виявлена 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 ($r=0,31$).

Таким чином, закономірність і взаємозв'язок виявленого нами підвищення ступеню агрегації в групах ризику підтвердились наявністю щільних 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 $\geq 10\%$ певною мірою порушена тромбоцитарна агрегація, а саме її індукована гіперреактивність.

У дослідженні було виявлено 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 компоненту 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 помірного, 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 зовнішнього механізму 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 XIIа 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 ішемічної хвороби серця 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 ацетилсаліцилової кислоти (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} персентилію 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 (). 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 порівнювальній 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 тривалістю ПМ 0.9 (0.72-1.1), (всі $p < 0,05$). Тривалість XIIa 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 (рис.1). У жінок в періоді ПМ між вмістом естрадіолу та ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із АК та АДФ і тривалістю XIIa ЗФ кореляційні коефіцієнти засвідчили наявність від'ємної кореляційної залежності високої інтенсивності та позитивної залежності із тривалістю АЧТЧ, ТЧ, концентрацією АТ III та НС 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 естрадіол-прогестеронового співвідношення, яке із високою негативною залежністю корелювало із індукованою обома індукторами агрегацією тромбоцитів та тривалістю XIIa ЗФ та позитивною- із АЧТЧ та ТЧ (всі $p < 0,05$). Достовірно високий кореляційний зв'язок був визначений між естрадіолом та АЧТЧ ($r=0.62^*$, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Результати кореляційного аналізу між ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, параметрами коагуляційно- плазмового гемостазу та вмістом гормонів та їх співвідношенням

Показники	Всі пацієнти, n=40		
	Естрадіол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л	ЕПС, пг/нг
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>Показники плазмового гемостазу:</i>			
АЧТЧ, с (35-45)	0.62*	-0.67*	0.88*
ТЧ, с (10-13)	0.66*	-0.77	0.79**
АТ III, % (80-120)	0.81*	-0,39*	0.51*
Протеїн С, НС (0,7±1,3)	0.94**	-0,64**	0.59*
XIIa ЗФ, хв (4-12)	-0.66**	0.24*	-0.91***

Примітки: * p<0,05, ** p<0,01,*** p<0,001.

Примітки: 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 помірною 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 помірною 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 ($p < 0,001$) (рис. 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%.

Таблиця 2

Порівняльна оцінка ступеню ($(M \pm \sigma)$) агрегації тромбоцитів (метод ФСП, ВО) у жінок на ГКСбСТ, 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	2	3	4	5	6	7
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###■

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7
АДФ-індукована	2,06± 0,05	2,18±0, 05	2,29±0,0 5#	2,38±0,0 5#	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±0,0 5#	3,18±0,0 5#	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

Отримані результати за критеріями оцінки клінічної відповіді на антитромбоцитарні препарати при застосуванні АДФ (), 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 ($r=0,61; p < 0,01$) та середньої сили між адреналін-індукованою агрегацією ($r=0,48$). Між шкалою TIMI і АДФ-індукованою агрегацією був встановлений зв'язок середньої сили ($r=0,32; p < 0,05$).

Проспективне дослідження пацієнтів жіночої статі із ГКСбСТ 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 помірного 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 ($4,1\pm 0,55$ г/л за шкалою ТІМІ і $4,6\pm 0,33$ г/л за шкалою GRACE, що ще раз підкреслює його значення у виявленні протромбогенних станів. Виснаження природніх антикоагулянтів (протеїн С і АТ ІІІ) було представлене в групах жінок високого ризику несприятливого перебігу ГКС за обома шкалами, з більш достовірним зниженням за GRACE. При цьому активність АТ ІІІ знаходилась меншою нижньої референтної межі ($79\pm 1,3$ % за шкалою ТІМІ і $72\pm 0,9$ % за шкалою GRACE). В той час, як концентрація РФМК залишалась практично незмінною, у жінок на ГКСбСТ із зростанням ризику за обома прогностичними моделями подовжувалась тривалість ХІа ЗФ. Тенденція до пригнічення фібринолітичної системи була більш вираженою в групі високого ризику за шкалою GRACE в порівнянні із ТІМІ ($8,6\pm 0,55$ хв проти $7,7\pm 0,2$ хв, відповідно).

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

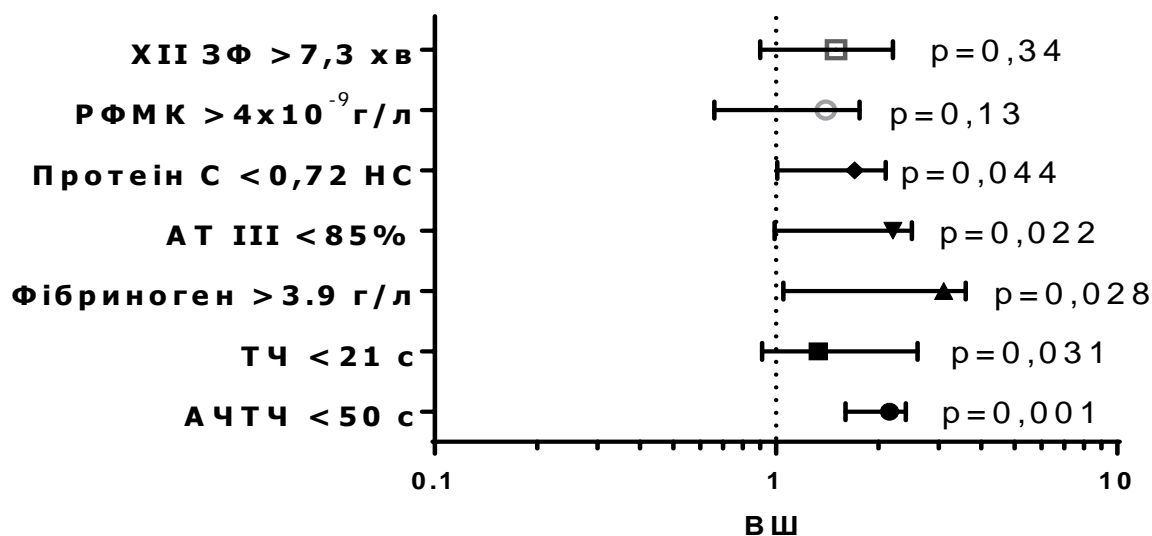


Рис. 2. Коагуляційні фактори ризику несприятливого перебігу ГКСбСТ (смерть від усіх причин, ІМ) серед жінок.

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 раз 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 3Ф та концентрації РФМК виявився достовірно не значущим ($p > 0,05$).

Порівняльна оцінка параметрів тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу у жінок та чоловіків та їх взаємозв'язок із результатами клінічного перебігу ГКСзСТ. Незважаючи на однакове лікування в кожній групі пацієнтів жіночої та чоловічої статі троболітичною терапією, антикоагулянтами та антитромбоцитарними препаратами, виражене зростання тромбоцитарної активності із підвищенням ризику летальності за ТІМІ відмічалось лише серед жіночої статі. На рис. 3 зображені результати оцінки агрегації тромбоцитів у пацієнок 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 помірному 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 різького 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 ($p < 0,01$).

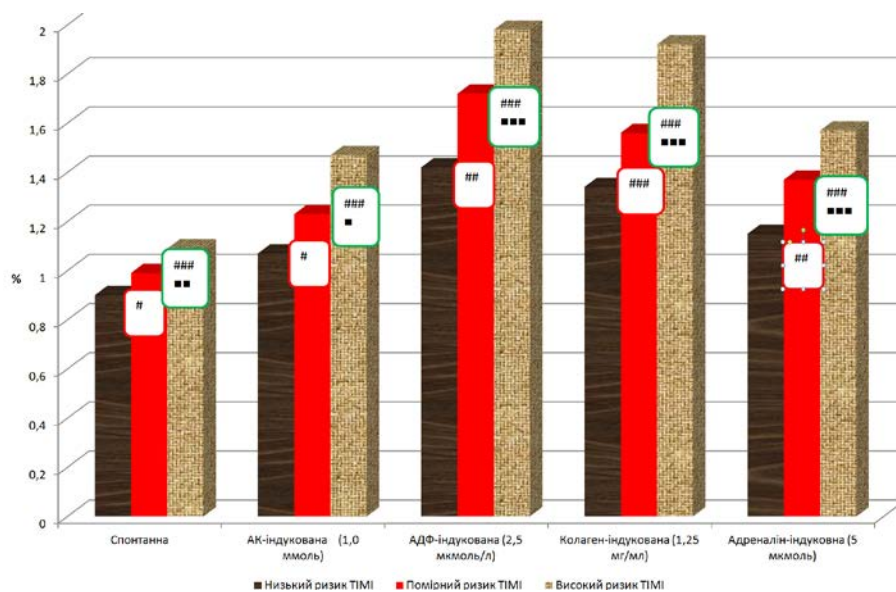


Рис. 3. Середні величини ступеню агрегації тромбоцитів (ВО) у венозній крові на першу добу після госпіталізації пацієток на ГКСзСТ трьох груп за даними методу ФСП.

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 ФСПм 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 ГКСзСТ, 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 ВРТ до АК (> 1.33 ВО) і до АДФ (> 1.78 ВО) відрізнялись за логранговим критерієм $p = 0,042$ і $p = 0,034$, відповідно.

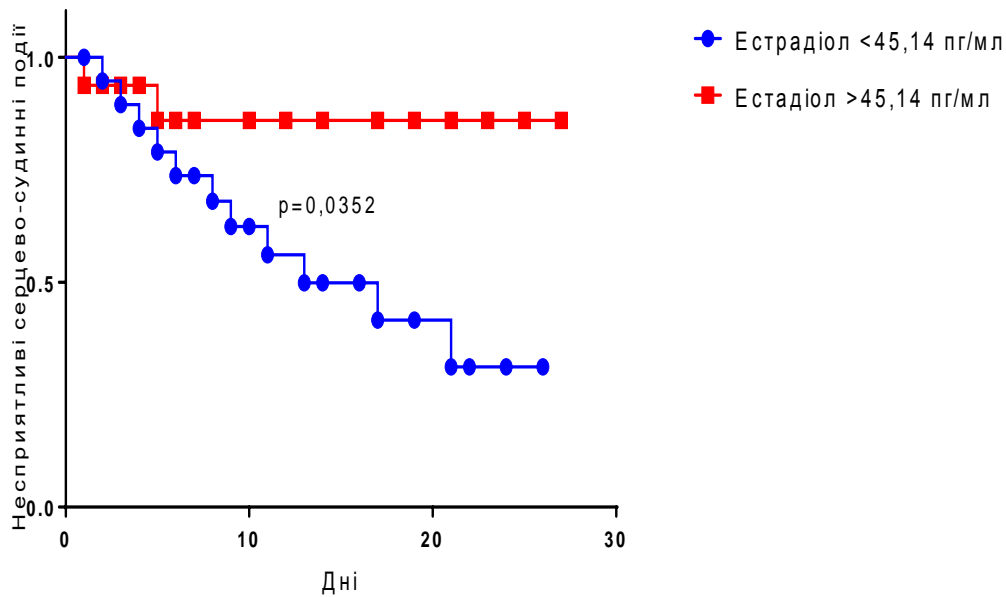
Аналіз параметрів плазмовео гемостазу пацієнтів обох статей на тлі медикаментозної гіпокоагуляції (терапія фондапаринуксом натрію) свідчив про виражений тромбофілічний стан плазми крові серед жінок високого ризику за ТІМІ, що проявлялось посиленням внутрішнього механізму згортання (вкорочення АЧТЧ $51,68 \pm 0,1$ 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 маркера 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±0,7 НС проти 0,61±0,03 НС) та виявлене значне пригнічення фібринолізу (за даними тривалості ХПа ЗФ 64±0,6 проти 36,8±0,4 хв), в порівнянні із чоловіками цієї ж групи (всі $p < 0,001$).

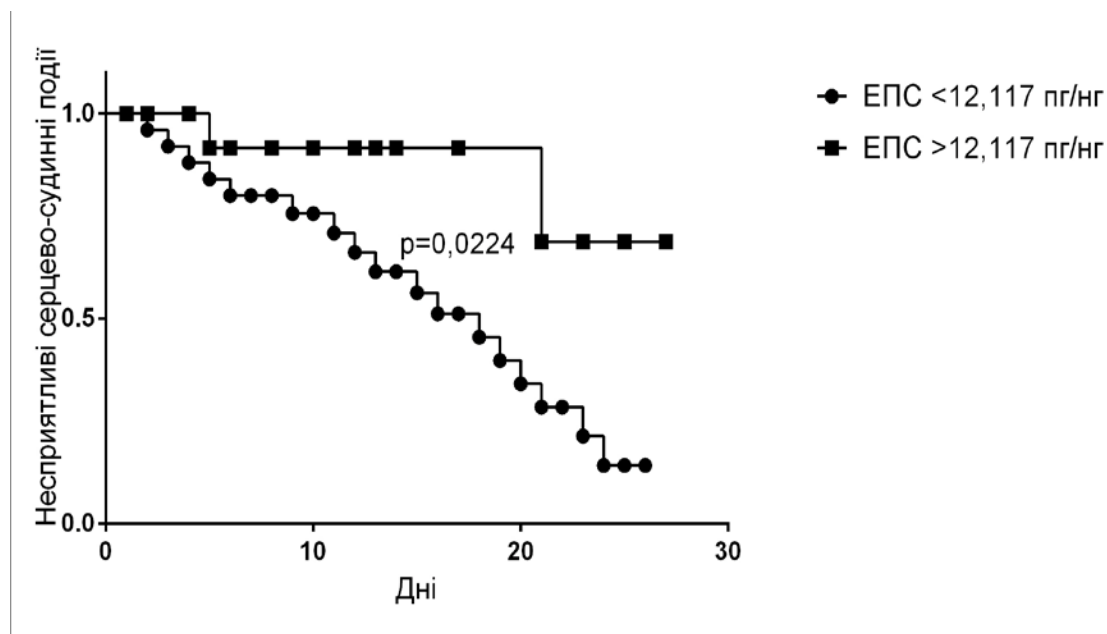
Важливим результатом нашої роботи стала не тільки виявлена відмінність у зростанні протромботичних та прокоагуляційних змін параметрів гемостазу, а і в частоті виникнення саме тромботичних ускладнень серед жіночої статі помірного та високого ризику за шкалою ТІМІ. Протягом госпітального періоду група 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 ІМізST. 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 ІМізST 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 багатфакторного аналізу). В той час, як рівень прогестерону не мав достовірної значущості під час багатфакторного регресійного аналізу за Коксом, нами була доведена доцільність використання показника естрадіол/прогестеронового співвідношення (ЕПС) із значенням нижче 12,117 пг/нг (чутливість 91,5% , специфічність 76,4%). Перебіг ІМізST був гіршим у пацієнтів із вказаним відрізним значенням (ВШ 5.2; 95%ДІ 0.87-6.4, $p < 0,001$ для одно факторного аналізу; ВШ 1.44; 95%ДІ 0.87-1.99, $p < 0,04$ для багатфакторного аналізу).

Достовірно значущі відмінності, виявлені між кривими Каплан-Майера у жінок із ІМізСТ представлені на рис. 3А та 3Б.



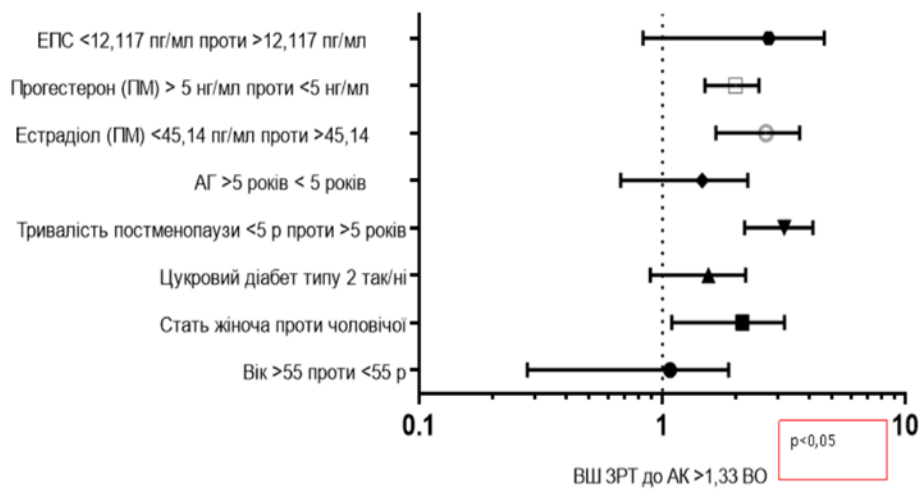
А



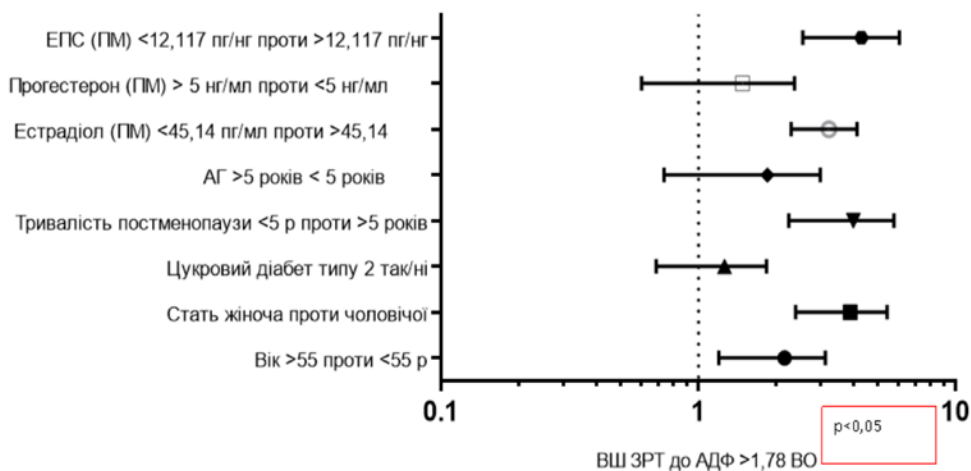
Б

Рис. 3. Криві виживання, що відображають розвиток несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів жіночої статі на ІМізСТ 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 АГ > 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 ГКСзСТ з кожним незалежним предиктором наведений на рис.4 А і Б.



А



Б

Рис.4 Відношення шансів зростання ЗРТ до АК > 1,33 ВО (А) і АДФ > 1,78 ВО (Б) на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих на ГКСзСТ з кожним незалежним предиктором.

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 ІІІ (<80,0%) в 62,4% та протеїну С (<0,7 нормалізаційне співвідношення) в 42,1%, зростанням концентрації РФМК (>4 x10² г/л) в 37,5% та пригніченням ХІІа 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 ХІІа ЗФ в 54,3% пацієнтів.

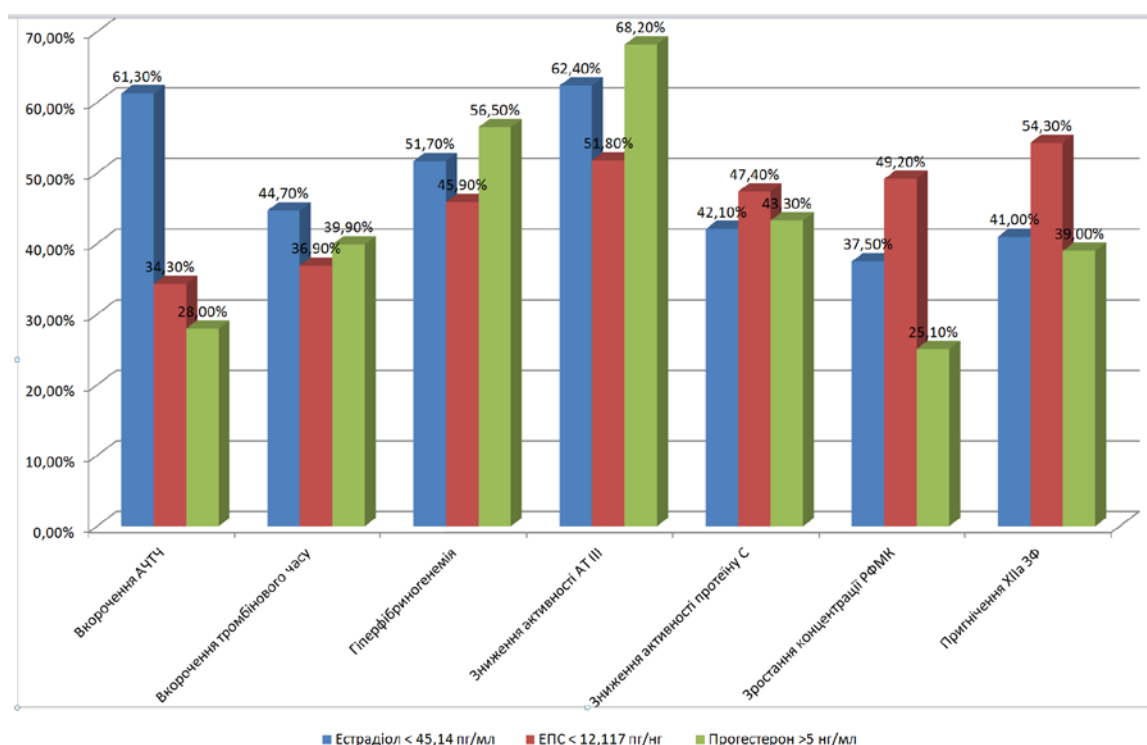


Рис. 5. Частота тромбофілічного стану плазмового гемостазу у жінок на постменопаузальному періоді із критичними значеннями естрадіолу, прогестерону та ЕПС.

При використанні регресійного аналізу моделі Кокса жінки у віці до 55 років мали більш сприятливий прогноз щодо змін коагуляційно-плазмового 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 плазмового гемостазу одночасно мали рівні естрадіолу, прогестерону та ЕПС.

Порівняльний аналіз впливу швидкості клубочкової фільтрації та мікроальбумінурії на функціональну активність тромбоцитів та параметри плазмового гемостазу та перебіг ІМізST у пацієнтів обох статей

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/1.73м² серед чоловіків та <51 мл/хв/1.73м² серед жінок. Криві Каплан-Майєра також виявили виживання серед жінок із ШКФ <51 мл/хв/1.73м² меншим в порівнянні із тими, чий показник був >51 мл/хв/1.73м².

Результати багатофакторного регресійного аналізу дозволили виявити незалежні предиктори зниження ШКФ від початково помірно зниженого та нормального його рівня (відповідно, ≥ 60 мл/хв/1.73м² та ≥ 90 мл/хв/1.73м²)

нижче 32 мл/хв/1.73м² серед чоловіків і 51 мл/хв/1.73м² серед жінок. Для чоловіків ними виявились вік > 60 р (ВШ 2.40; 95%ДІ 1.55-6.80), наявність АГ (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 тромболітичної терапії 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 МАУ 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,% 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 плазмове 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 АТIII 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

Згідно отриманих даних результатів дослідження нами 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) (рис. 6) та серцево-судинної смертності (рис.7) у пацієнтів жіночої статі. Параметри, які були визначені достовірно значущими під час проведення однофакторного аналізу були використані в багатфакторному покроковому дискримінантному аналізі.

У пацієнтів жіночої статі ризик розвитку ККТ зростав за наявності наступних зрушень показників коагуляційно-плазмове гемостазу: збільшення концентрації РФМК більше 4×10 г/л (ВШ 4.1 95%ДІ 2.5-6.2, $p = 0.02$), фібриногену > 5 г/л (ВШ 2.2; 95%ДІ 1.8-4.1, $p = 0,04$), тривалості XIIa ЗФ > 35 хв (ВШ 2.5; 95%ДІ

1.9-4.0, $p=0,008$), зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну $C < 0,72$ (ВШ 3.70; 95%ДІ 1.30-14.0, $p=0,046$) та тривалості 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, $p=0,026$). Найбільш впливовим параметром функціональної активності тромбоцитів виявились 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, $p=0,03$). В той час, як зниження ШКФ < 55 мл/хв/1.73м² виявилось статистично незначущим серед жінок на ІМ ($p > 0,05$), несприятливим прогностичним чинником розвитку ККТ виявилась МАУ із АКС від 3 до 30 мг/моль (ВШ 6.6; 95%ДІ 2.6-8.0, $p=0,02$). На перебіг ІМ та розвиток ускладнень впливали такі показники, як тривалість ІХС < 3 років (ВШ 1.8; 95%ДІ 1,1-2.6, $p=0,023$) та АГ > 5 р (ВШ 1.6; 95%ДІ 0,9-5.5, $p=0,01$). Знахідкою виявився несприятливий вплив тривалості постменопаузального періоду, який в терміни до 5 років збільшував ймовірність розвитку ККТ при ІМ в 3,9 раз (95% ДІ 2.4-6.0, $p=0.03$).

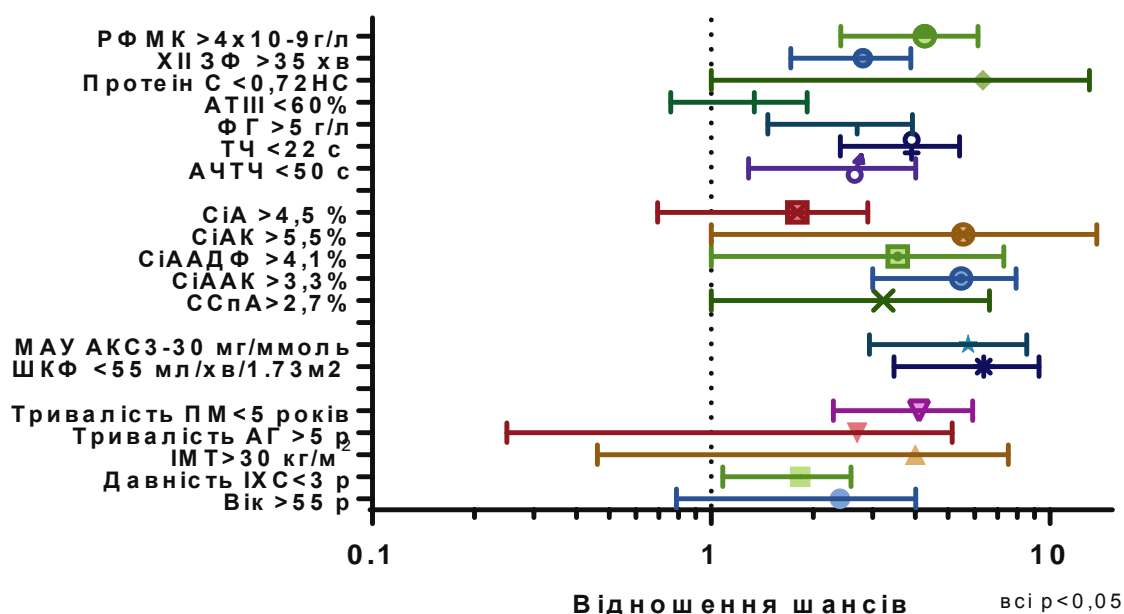


Рис. 6. Предиктори несприятливого перебігу ІМ із досягненням ККТ впродовж госпітального періоду серед жінок за показником ВШ.

При аналізі параметрів коагуляційного гемостазу значущими щодо впливу на розвиток смертності (рис.7) виявилися 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 АТІІІ <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, $p=0,03$).

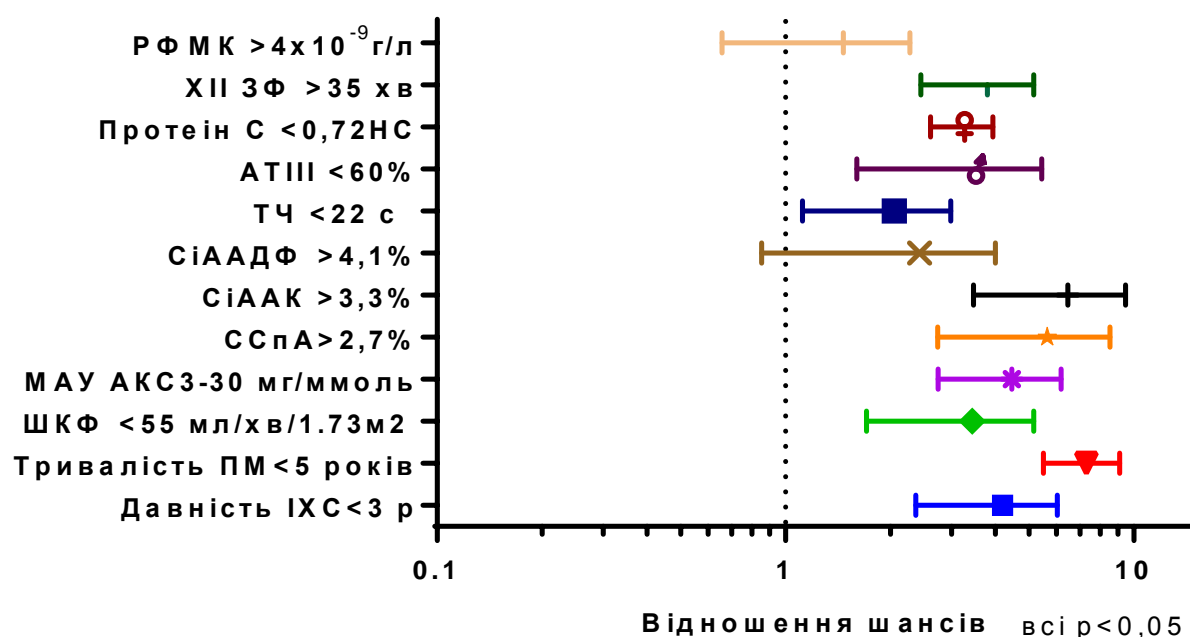


Рис.7. Предиктори розвитку серцево-судинної смертності серед жінок на ІМ впродовж госпітального періоду за показником ВШ.

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 виявилось 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 <55мл/хв/1.73м² (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 4×10 г/л фібриногену >5 г/л, тривалості XIIa ЗФ >35 хв, зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С $<0,72$ та тривалості АЧТЧ <50 с і ТЧ <22 с) 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, її 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 атиповістю 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 ТІМІ, 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 раз. Проведення тромболізису 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 ТІМІ 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 тромботичної 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 ХПа 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 АЧГЧ <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 XIIа 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/ $1,73\text{м}^2$ та значення альбумін- креатинінового співвідношення від 3 до 30 мг/мкл 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 (ЕПС) $<12,17$ 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 тромболізу 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 збільшити дозу клопідогрелю та розглянути питання щодо посилення антитромботичного лікування.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айнетдинова Д. Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Д. Х. Айнетдинова, А. Е. Удовиченко, В. А. Сулимов // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 2. – С. 23–29.
2. Акушерско-гинекологический анамнез с позиции факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний / И. В. Нейфельд, А. И. Жирняков, В. Ф. Киричук [и др.] // Вестн. Тамбов. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. – 2014. – Т. 19, вып. 3. – С. 986–990.
3. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза : [справочное пособие] / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – [Изд. 3-е]. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 289 с.
4. Безопасность и эффективность двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом на фоне применения ингибитора протонной помпы после перенесенного острого коронарного синдрома: результаты многоцентрового украинского исследования / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай О. И. Иркин [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1. – С. 45–49.
5. Берковская М. А. Распространенность нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе / М. А. Берковская, С. А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 3. – С. 21–27.
6. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И. Е. Чазова, В. П. Сметник, В. Е. Балан [и др.] // Практик. медицина. – 2009. – № 2. – С. 5–18.
7. Волков В. И. Гендерные и возрастные особенности ишемической болезни сердца [Электронный ресурс] / В. И. Волков, В. И. Страна. – Режим доступа : URL : <http://health-ua.com/article/1959.html>. – Название с экрана.
8. Воробьева И. И. Современные методы оценки функции тромбоцитов и их

клиническое значение у больных с острым коронарным синдромом / И. И. Воробьева // Креатив. кардиология. – 2012. – № 1. – С. 50–63.

9. Вплив дисфункції нирок на віддалені прогнози у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда без виражених гемодинамічних порушень в анамнезі / О. М. Пархоменко, О. О. Сопко, Я. М. Лутай, О. І. Іркін // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 4. – С. 79–82.

10. Вплив порушення функції нирок на перебіг інфаркту міокарда, ускладненого серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка серця / О. М. Пархоменко, О. С. Гур'єва, Ю. В. Корнацький [та ін.] // Фізіол. журнал. – 2013. – № 4. – С. 80–87.

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

12. Гуревич М. А. Ишемическая болезнь сердца у женщин / М. А. Гуревич, С. Р. Мравян, Н. М. Григорьева // Труд. пациент. – 2006. – № 12. – С. 5–11.

13. Дворецкий Л. И. Ишемическая болезнь сердца у женщин / Л. И. Дворецкий, Н. Т. Гибрадзе, Н. А. Черкасова // Рус. мед. журнал. – 2011. – № 2. – С. 79–83.

14. Дементьева И. И. Патология системы гемостаза : [рук. для врачей] / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 283 с.

15. Дзяк Г. В. Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне комбинированной антигипертензивной терапии / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Э. Л. Колесник // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5. – С. 57–59.

16. Дзяк Г. В. Застосування спекл-трекінг ехокардіографії для оцінки ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу на фоні антигіпертензивної терапії / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Запорж. мед. журнал. – 2012. – № 5. – С. 22–24.

17. Дзяк Г. В. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению / Г. В. Дзяк, П. А. Каплан // Почка. – 2012. – № 1. – С. 9–18.

18. Дзяк Г. В. Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КОА-Редуктазы: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении

сердечно-сосудистых заболеваний / Г. В. Дзяк, К. Ю. Егоров, Є. Л. Колесник // Мед. перспективи. – 2013. – № 4. – С. 36–44.

19. Женское лицо ишемической болезни сердца: метаболический и психологический статус пациенток разного возраста с острым инфарктом миокарда / О. В. Цыганкова, З. Г. Бондарева, Е. Л. Федорова [и др.] // Фундам. исследования. – 2010. – № 11. – С. 133–137.

20. Зволинская Е. Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста / Е. Ю. Зволинская, А. А. Александров // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 37–47.

21. Исаева А. С. Прогестерон и его влияние на сердечно-сосудистую систему женщины в периоде ранней постменопаузы / А. С. Исаева // Междунар. мед. журнал. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 43–46.

22. Ковалева О. Н. Особенности ишемической болезни сердца у женщин / О. Н. Ковалева // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 8. – С. 46–49.

23. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсбергу / В. М. Коваленко // Нова медицина. – 2005. – № 4. – С. 12–13.

24. Ковальова О. М. Гендерні особливості серцево-судинних захворювань: фокус на гормони / О. М. Ковальова, Т. М. Амбросова // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 3. – С. 45–50.

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

26. Лабораторные методы исследования свертывания крови : метод. рекомендации / И. Н. Бокарев, А. М. Доронина, Т. В. Козлова [и др.] ; Всерос. ассоц. тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта-Б.А. Кудряшова. – Второе изд. – М., 2011. – 15 с.

27. Лебедева А. Ю. ИБС у молодых женщин: проблемы диагностики и профилактики / А. Ю. Лебедева, Л. Л. Клыков, В. В. Зайцева // Рос. кардиол. журнал. – 2011. – № 6. – С. 90–97.

28. Литвин А. А. Микроальбуминурия: клиническое значение / А. А. Литвин //

Врач. – 2011. – № 9. – С. 7–13.

29. Литвинов Р. И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза / Р. И. Литвинов // Казан. мед. журнал. – 2013. – № 5. – С. 711–719.

30. Литвинов Р. И. Современные ингибиторы функции тромбоцитов / Р. И. Литвинов // Казан. мед. журнал. – 2004. – № 2. – С. 125–134.

31. Макурина О. Н. Гемокоагуляционные механизмы / О.Н. Макурина // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 5. – С. 76–79.

32. Менопауза та фактори серцево-судинного ризику / інтерв'ю О. І. Мітченко, підготувала Н. Очеретяна // Здоров'я України. Темат. номер : Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. – 2015. – № 3. – С. 20–21.

33. Метаболический статус тромбоцитов у больных стабильной стенокардией / И. Ю. Гринштейн, А. А. Савченко, Е. А. Савченко [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2013. – № 6. – С. 23–27.

34. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В. И. Козловский, О. М. Ковтун, О. П. Сероухова [и др.] // Вестн. Витеб. гос. мед. университета. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 79–91.

35. Мінцер О. П. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині : навч. посіб для студентів вищ. навч. закл. : у 10 кн. / О. П. Мінцер, Ю. В. Вороненко, В. В. Власов. – Київ : Вища шк., 2003. – Кн. 5 : Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. – 350 с.

36. Нейфельд И. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у постменопаузальных женщин в зависимости от индекса массы тела [Электронный ресурс] / И. В. Нейфельд, И. В. Бобылева, И. Н. Скупова // Бюл. мед. Интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 12. – Режим доступа : URL : <http://medconfer.com/node/1878> . – Название с экрана.

37. Оптимизация антигипертензивной терапии у больных с высоким метаболическим риском: результаты исследования “Идеаль” / В. Ю. Приходько, Е. А. Кононенко, Д. О. Кашковский [и др.] // Ліки України. – 2013. – № 8. – С. 40–47.

38. Особенности течения ишемической болезни сердца у женщин в зависимости от уровня женских половых гормонов / Э. У. Асымбекова, К. Б. Катаева, Н. К. Ахмедярова [и др.] // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердеч.-сосуд. заболевания. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 39–46.
39. Оцінка частоти призначення непрямих антикоагулянтів у хворих на гострий коронарний синдром з наявністю фібриляції передсердь неклапанного генезу та тромбоемболічних ускладнень в анамнезі та оптимізація цієї терапії у хворих середнього та високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень / Г. В. Дзяк, Л. І. Васильєва, Л. В. Сапожниченко, О. С. Калашникова // Мед. перспективи. – 2011. – № 2. – С. 9–14.
40. Панченко Е. П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия / Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2008. – № 1. – С. 22–27.
41. Панчишин Ю. М. Деякі особливості перебігу, діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у жінок / Ю. М. Панчишин // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 11. – С. 49–56.
42. Парахонский А. Д. Оценка и коррекция гемостаза при атеросклерозе / А. Д. Парахонский, А. С. Адамчик // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. – 2012. – № 7. – С. 89.
43. Пархоменко О. М. Клініко-прогностичне значення гострої серцевої недостатності у хворих з інфарктом міокарда, збереженою фракцією викиду та супутньою артеріальною гіпертензією / О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов, Я. М. Лутай // Укр. кардіол. журнал. – 2012. – № 6. – С. 41–48.
44. Петров Е. Е. Некоторые особенности факторов риска ишемической болезни сердца у женщин. Ч. 2 / Е. Е. Петров, Ю. М. Казаков, Н. И. Чекалина // Вісн. проблем біології і медицини. – 2014. – № 1. – С. 23–30.
45. Питецька Н. І. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: гендерні особливості: (огляд) / Н. І. Питецька, О. М. Ковальова // Медицина транспорту України. – 2011. – № 4. – С. 83–89.
46. Порошничак Д. Е. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в различных бассейнах сосудистого русла при стабильной и нестабильной

стенокардии / Д. Е. Порушничак, Е. Б. Порушничак, Б. И. Кузник // Дальневост. мед. журнал. – 2013. – № 1. – С. 17–20.

47. Приходько В. Ю. Врачу общей практики об антитромбоцитарной терапии: избранные вопросы / В. Ю. Приходько // Мистецтво лікування. – 2013. – № 9/10. – С. 19–28.

48. Приходько В. Ю. Особливості впливу антигіпертензивної терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту і сартанами на показники системної та інтракардіальної гемодинаміки і функціонального стану серця залежно від рівня тиреотропного гормону у хворих з артеріальною гіпертензією / В. Ю. Приходько, О. А. Кононенко // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 3/4. – С. 75–80.

49. Приходько В. Ю. Пациент высокого риска на приеме у семейного врача / В. Ю. Приходько // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 4. – С. 43–49.

50. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения / М. В. Зыков, В. В. Кашталап, Д. С. Зыкова [и др.] // Сиб. мед. журнал. – 2011. – № 4, вып. 1. – С. 41–46.

51. Радченко О. М. Вплив терапії статинами на адаптаційні реакції та коагуляційний гемостаз у хворих на хронічну ІХС / О. М. Радченко, А. Л. Філіпчук // Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2015. – Вип. 24, кн. 2. – С. 354–360.

52. Розповсюдженість факторів ризику серцево-судинних захворювань та ураження “органів-мішеней” артеріальної гіпертензії у жінок з преєклампсією в анамнезі / Г. В. Дзяк, Т. В. Колеснік, Т. Г. Останіна, О. В. Писаревська // Мед. перспективи. – 2011. – № 3. – С. 16–20.

53. Савченко А. П. Механизмы функционирования тромбоцитарного гемостаза / А. П. Савченко, И. Н. Медведев // Фундам. исследования. – 2009. – № 10. – С. 28–30.

54. Сиволап В. Д. Зміни показників агрегації тромбоцитів у хворих з Q-інфарктом міокарда з гострою серцевою недостатністю та їх медикаментозна корекція / В. Д. Сиволап, П. П. Бідзіля // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 4. – С.

16–21.

55. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Говорин [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – № 1. – С. 49–63.

56. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / [А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко и др.]. – Барнаул : Изд-во Алтай. гос. ун-та, 2011. – 136, [1] с.

57. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины / Е. И. Митченко, М. Н. Мамедов, Т. В. Колесник, А. Д. Деев // Укр. кардіол. журнал. – 2013. – Дод. 4. – С. 76–83.

58. Сравнительная оценка информативности шкал GRACE и TIMI для определения показаний к инвазивному лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и сопутствующей фибрилляции предсердий / А. А. Липченко, Е. Г. Фокина, В. Г. Грачев, В. К. Дмитриев // Междунар. журн. интервенц. кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С. 56.

59. Татарчук Т. Ф. Менопауза: новый взгляд на старую проблему / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, А. О. Исламова // Репродукт. эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 7–13.

60. Топчий И. И. Взаимодействие макрофагов, тромбоцитов и клеток эндотелия как зеркало эволюции наших представлений об атерогенезе в кардионефрологии / И. И. Топчий // Укр. терапевт. журнал. – 2008. – № 1. – С. 9–18.

61. Філіпюк А. Л. Стан ліпідного обміну та системи гемостазу при ішемічній хворобі серця : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.11 / Філіпюк Анжеліка Левонівна ; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. – Львів, 2010. – 20 с.

62. Фонякин А. В. Антитромбоцитарная терапия в лечении и профилактике ишемического инсульта / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Атмосфера. Нерв. болезни. – 2011. – № 1. – С. 2–7.

63. Явелов И. С. Антитромботическая терапия после обострения ишемической болезни сердца: общие подходы и возможности индивидуализировать лечение /

И. С. Явелов // Лечеб. дело. – 2011. – № 1. – С. 10–16.

64. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension / T. S. Genders, E. W. Steyerberg, H. Alkadhi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 11. – P. 1316–1330.

65. A multicentre prospective evaluation of the impact of renal insufficiency on in-hospital and long-term mortality of patients with acute ST-elevation myocardial infarction / C. Li, D. Hu, X. Shi [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2015. – Vol. 128, N 1. – P. 1–6.

66. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P. A. Gum, K. Kottke-Marchant, P. A. Welsh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, N 6. – P. 961–965.

67. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women / P. M. Ridker, N. R. Cook, I. M. Lee [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, N 13. – P. 1293–1304.

68. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events / C. Kim, M. Cushman, D. Kleindorfer [et al.] // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2015. – Vol. 11, N 3. – P. 252–260.

69. Abbasi S. H. Women and coronary artery disease. Part I: basic considerations / S. H. Abbasi, S. E. Kassaian // *J. Tehran Heart Cent.* – 2011. – Vol. 6, N 3. – P. 109–116.

70. Abstract MP25: Coronary heart disease is associated with cognitive decline in postmenopausal women: results from the women's health initiative memory study [Electronic resource] / B. Haring, I. Leng, J. Robinson [et al.]. – Way of access : URL : http://circ.ahajournals.org/content/127/Suppl_12/AMP25_abstract . – Title from the screen.

71. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction) / E. M. Antman, D. T. Anbe, P. W. Armstrong [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, N 3. – P. 671–719.

72. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / S. D. Fihn, J. M. Gardin, J. Abrams [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, N 24. – P. e44–e164.
73. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome / C. Widera, M. J. Pencina, A. Meisner [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 9. – P. 1095–1104.
74. Age-specific gender differences in early mortality following ST-segment elevation myocardial infarction in China / X. Zheng, R. P. Dreyer, S. Hu [et al.] // *Heart.* – 2015. – Vol. 101, N 5. – P. 349–355.
75. Age-specific gender differences in long-term recurrence and mortality following incident myocardial infarction: a population-based study / L. Nedkoff, E. Atkins, M. Knuiman [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2015. – Vol. 24, N 5. – P. 442–449.
76. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes / D. J. Eapen, P. Manocha, R. S. Patel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 4. – P. 329–337.
77. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations / N. F. Goodman, R. H. Cobin, S. B. Ginzburg [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2011. – Vol. 17, N 6. – P. 949–954.
78. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause / N. F. Goodman, R. H. Cobin, S. B. Ginzburg [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2011. – Vol. 17, Suppl. 6. – P. 1–25.
79. Analysis of high risk factors and characteristics of coronary artery in premenopausal women with coronary artery disease / Z. Li, J. Cheng, L. Wang [et al.] //

Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 8, N 9. – P. 16488–16495.

80. Anderson G. D. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics / G. D. Anderson // J. Womens Health (Larchmt.). – 2005. – Vol. 14, N 1. – P. 19–29.

81. Anti-atherogenic effects of 17 β -estradiol / I. Resanovic, M. Rizzo, S. Zafirovic [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2013. – Vol. 45, N 10. – P. 701–708.

82. Are climacteric complaints associated with risk factors of cardiovascular disease in peri-menopausal women? / A. Cagnacci, F. Palma, C. Romani [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 31, N 5. – P. 359–362.

83. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial / S. M. Harman, D. M. Black, F. Naftolin [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2014. – Vol. 161, N 4. – P. 249–260.

84. Aruna S. A comparative study of coronary artery disease in premenopausal with postmenopausal women / S. Aruna, D. Srinivasa Rao, G. V. Reddy // J. Evid. Based Med. Healthc. – 2015. – Vol. 2, N 21. – P. 3120–3126.

85. Assessment of sex differences in plaque morphology by coronary computed tomography angiography – are men and women the same? / G. L. Grunau, A. Ahmadi, S. Rezazadeh [et al.] // J. Womens Health (Larchmt.). – 2014. – Vol. 23, N 2. – P. 146–150.

86. Association between microalbuminuria predicting in-stent restenosis after myocardial infarction and cellular senescence of endothelial progenitor cells / H. Ota, N. Takehara, T. Aonuma [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 4. – Art. No e0123733.

87. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study / J. Yarnell, E. McCrum, A. Rumley [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, N 4. – P. 332–342.

88. Association of spontaneous bleeding and myocardial infarction with long-term mortality after percutaneous coronary intervention / D. S. Kazi, T. K. Leong, T. I. Chang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65, N 14. – P. 1411–1420.

89. Association of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor

polymorphism with myocardial infarction: a meta-analysis / L. L. Gong, J. H. Peng, F. F. Han [et al.] // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 130, N 3. – P. e43–e51.

90. Associations between markers of inflammation and physiological and pharmacological levels of circulating sex hormones in postmenopausal women / R. Karim, F. Z. Stanczyk, H. N. Hodis [et al.] // *Menopause.* – 2010. – Vol. 17, N 4. – P. 785–790.

91. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis / D. Nitsch, M. Grams, Y. Sang [et al.] // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – Art. No f324.

92. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein / P. M. Ridker, F. A. Fonseca, J. Genest [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, N 11. – P. 1659–1664.

93. Baseline Q waves and time from symptom onset to ST-segment elevation myocardial infarction: insights from PLATO on the influence of sex / N. Kholaf, Y. Zheng, P. Jagasia [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015. – Vol. 128, N 8. – P. 914.e11–919.

94. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting / J. P. Collet, T. Cuisset, G. Range [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, N 22. – P. 2100–2109.

95. Bell D. M. Myocardial infarction in women: a critical appraisal of gender differences in outcomes / D. M. Bell, J. Nappi // *Pharmacotherapy.* – 2000. – Vol. 20, N 9. – P. 1034–1044.

96. Bello N. Epidemiology of coronary heart disease in women / N. Bello, L. Mosca // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 46, N 4. – P. 287–295.

97. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people / E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, N 9932. – P. 1899–1911.

98. Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart

disease / G. D. Kolovou, V. Kolovou, P. M. Kostakou, S. Mavrogeni // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21, N 30. – P. 3455–3465.

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

100. Brewer L. C. The challenges of prevention, diagnosis and treatment of ischemic heart disease in women / L. C. Brewer, A. Svatikova, S. L. Mulvagh // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2015. – Vol. 29, N 4. – P. 355–368.

101. Cabrerizo-Garcia J. L. Influence of gender on prognosis of acute coronary syndromes / J. L. Cabrerizo-Garcia, J. I. Perez-Calvo, B. Zalba-Etayo // *Rev. Port. Cardiol.* – 2015. – Vol. 34, N 1. – P. 43–50.

102. Cahoon W. D. Jr. High on-treatment platelet reactivity associated with prasugrel / W. D. Cahoon Jr., A. L. Kroll, D. K. Lowe // *J. Pharm. Technol.* – 2014. – Vol. 31, N 1. – P. 38–42.

103. Capodanno D. Impact of race and gender on antithrombotic therapy / D. Capodanno, D. J. Angiolillo // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104, N 3. – P. 471–484.

104. Cardiovascular disease and cognitive decline in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study / B. Haring, X. Leng, J. Robinson [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, N 6. – Art. No e000369.

105. Cardiovascular disease and menopause / R. Dosi, N. Bhatt, P. Shah, R. Patell // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8, N 2. – P. 62–64.

106. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 42. – P. 2929–2933.

107. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology / M. Stramba-Badiale, K. M. Fox, S. G. Priori [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 994–1005.

108. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study / D. Kuh, C. Langenberg, R. Hardy [et al.] // *BJOG*. – 2005. – Vol. 112, N 4. – P. 476–485.

109. Cardiovascular risk, obesity, and myocardial blood flow in postmenopausal women / A. A. Motivala, P. A. Rose, H. M. Kim [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* – 2008. – Vol. 15, N 4. – P. 510–517.
110. *Cecil medicine* / ed. by L. Goldman, D. Ausiello. – 23rd ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008. – xxxiii, 3078 p.
111. Changing trends in, and characteristics associated with, not undergoing cardiac catheterization in elderly adults hospitalized with ST-segment elevation acute myocardial infarction / M. Tisminetzky, N. Erskine, H. Y. Chen [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2015. – Vol. 63, N 5. – P. 925–931.
112. Chireau M. Gestational diabetes is a significant CVD risk factor / M. Chireau // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121, N 12. – P. 1537.
113. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives / V. Jha, G. Garcia-Garcia, K. Iseki [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, N 9888. – P. 260–272.
114. Cifkova R. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women / R. Cifkova, A. Krajcoviechova // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2015. – Vol. 17, N 7. – Art. No 609.
115. Clarkson T. B. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression / T. B. Clarkson // *Menopause.* – 2007. – Vol. 14, N 3, pt. 1. – P. 373–384.
116. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation / N. J. Breet, J. W. van Werkum, H. J. Bouman [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, N 8. – P. 754–762.
117. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding / U. S. Tantry, L. Bonello, D. Aradi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 24. – P. 2261–2273.
118. Coronary heart disease trends in England and Wales from 1984 to 2004: concealed levelling of mortality rates among young adults / M. O’Flaherty, E. Ford, S. Allender [et al.] // *Heart.* – 2008. – Vol. 94, N 2. – P. 178–181.
119. Crandall C. J. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review / C. J. Crandall, E. Barrett-Connor // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 42, N 2. – P. 227–253.

120. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests / T. Eller, J. Busse, M. Dittrich [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 52, N 6. – P. 835–844.
121. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry / C. P. Hayward, K. A. Moffat, A. Raby [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 134, N 6. – P. 955–963.
122. Do clinical factors explain persistent sex disparities in the use of acute reperfusion therapy in STEMI in Sweden and Canada? / N. Johnston, A. Bornefalk-Hermansson, K. Schenck-Gustafsson [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2013. – Vol. 2, N 4. – P. 350–358.
123. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis / M. O'Donoghue, W. E. Boden, E. Braunwald [et al.] // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300, N 1. – P. 71–80.
124. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / M. Wellons, P. Ouyang, P. J. Schreiner [et al.] // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19, N 10. – P. 1081–1087.
125. Effect of gender differences on early and mid-term clinical outcome after percutaneous or surgical coronary revascularisation in patients with multivessel coronary artery disease: insights from ARTS I and ARTS II / S. Vaina, V. Voudris, M. C. Morice [et al.] // *EuroIntervention.* – 2009. – Vol. 4, N 4. – P. 492–501.
126. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention / E. D. Peterson, A. J. Lansky, J. Kramer [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88, N 4. – P. 359–364.
127. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial / L. L. Schierbeck, L. Rejnmark, C. L. Tofteng [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – Art. No e6409.
128. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis / A. P. Burke, A. Farb, G. Malcom, R. Virmani // *Am. Heart J.* – 2001. –

Vol. 141, N 2, Suppl. – P. S58–S62.

129. Effect of statins on estrogen and androgen levels in postmenopausal women treated with estradiol / A. Peck, S. Chaikittisilpa, R. Mirzaei [et al.] // *Climacteric*. – 2011. – Vol. 14, N 1. – P. 49–53.

130. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association / L. Mosca, E. J. Benjamin, K. Berra [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, N 12. – P. 1404–1423.

131. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance and platelet function tests / F. Sarac, G. Saydam, F. Sahin [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2009. – Vol. 18, N 1. – P. 43–47.

132. Effects of menopause on trends of serum cholesterol, blood pressure, and body mass index / M. Akahoshi, M. Soda, E. Nakashima [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, N 1. – P. 61–66.

133. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis / D. Aradi, A. Komocsi, M. J. Price [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167, N 5. – P. 2140–2148.

134. Elevated risk profile of women in secondary prevention of coronary artery disease: a 6-year survey of 117,913 patients / R. K. Reibis, K. Bestehorn, D. Pittrow [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt.)*. – 2009. – Vol. 18, N 8. – P. 1123–1131.

135. Elsaesser A. Acute coronary syndrome: the risk of being female / A. Elsaesser, C. W. Hamm // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 5. – P. 565–567.

136. Endogenous hormones and coronary heart disease in postmenopausal women / Y. Chen, A. Zeleniuch-Jacquotte, A. A. Arslan [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 216, N 2. – P. 414–419.

137. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men / H. N. Holmegard, B. G. Nordestgaard, P. Schnohr [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 12, N 3. – P. 297–305.

138. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients

presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / C. W. Hamm, J. P. Bassand, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 23. – P. 2999–3054.

139. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P. G. Steg, S. K. James, D. Atar [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 20. – P. 2569–2619.

140. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner, A. L. Catapano, G. De Backer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 14. – P. 1769–1818.

141. Estrogen effects on vascular inflammation are age dependent: role of estrogen receptors / M. R. Bowling, D. Xing, A. Kapadia [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, N 7. – P. 1477–1485.

142. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells / E. Nevzati, M. Shafighi, K. D. Bakhtian [et al.] // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2015. – Vol. 120. – P. 141–145.

143. [European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)] : [article in Italian] / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. – 2013. – Vol. 14, N 5. – P. 328–392.

144. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 13. – P. 1635–1701.

145. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007

update / L. Mosca, C. L. Banka, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, N 11. – P. 1481–1501.

146. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention / D. Aradi, R. F. Storey, A. Komocsi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 4. – P. 209–215.

147. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women / M. Benn, S. S. Voss, H. N. Holmegard [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2015. – Vol. 35, N 2. – P. 471–477.

148. Fatigue in women with type 2 diabetes / C. Fritschi, L. Quinn, E. D. Hacker [et al.] // *Diabetes Educ.* – 2012. – Vol. 38, N 5. – P. 662–672.

149. Female-specific factors for IHD: across the reproductive lifespan / C. Shufelt, T. Waldman, E. Wang, C. N. Merz // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2015. – Vol. 17, N 2. – Art. No 481.

150. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey / L. Mosca, G. Hammond, H. Mochari-Greenberger [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, N 11. – P. 1254–1263, e1–e29.

151. Fondaparinux monitoring: need for a local fondaparinux-calibrated anti-factor Xa Assay / P. N. Johnson, E. C. Benefield, P. Y. Bui [et al.] // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 18, N 4. – P. 318–319.

152. Ford E. S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates / E. S. Ford, S. Capewell // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, N 22. – P. 2128–2132.

153. Fricker J. Women's heart health: the focus of this issue / J. Fricker // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 11. – P. 1301.

154. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease / B. M. Victor, V. Teal, L. Ahedor, D. G. Karalis // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, N 10. – P. 1611–1615.

155. Gender differences in symptoms during 60-second balloon occlusion of the coronary artery / A. Tamura, S. Naono, K. Torigoe [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, N 12. – P. 1751–1754.

156. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia / M. H. Mackay, P. A. Ratner, J. L. Johnson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 24. – P. 3107–3114.
157. Gender differences in therapeutic recommendation after diagnostic coronary angiography: insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology / T. Heer, M. Hochadel, K. Schmidt [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104, N 6. – P. 507–517.
158. Gender-related benefit of transport to primary angioplasty: is it equal? / M. Sadowski, A. Janion-Sadowska, M. Gasior [et al.] // *Cardiol. J.* – 2011. – Vol. 18, N 3. – P. 254–260.
159. Gender-specific research for emergency diagnosis and management of ischemic heart disease: proceedings from the 2014 Academic Emergency Medicine Consensus Conference Cardiovascular Research Workgroup / B. Safdar, J. T. Nagurney, A. Anise [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 21, N 12. – P. 1350–1360.
160. Gill S. K. Cardiovascular risk factors and disease in women / S. K. Gill // *Med. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 99, N 3. – P. 535–552.
161. Global consensus statement on menopausal hormone therapy / T. J. de Villiers, M. L. Gass, C. J. Haines [et al.] // *Climacteric.* – 2013. – Vol. 16, N 2. – P. 203–204.
162. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction / S. Littnerova, P. Kala, J. Jarkovsky [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 4. – Art. No e0123215.
163. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch, J. L. Saver, H. P. Adams Jr. [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44, N 3. – P. 870–947.
164. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function / P. Harrison, I. Mackie, A. Mumford [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 155, N 1. – P. 30–44.
165. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / C.

- Bushnell, L. D. McCullough, I. A. Awad [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, N 5. – P. 1545–1588.
166. Gulati M. Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study / M. Gulati, L. J. Shaw, C. N. Bairey Merz // *Clin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 35, N 3. – P. 141–148.
167. Hafiane A. High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk / A. Hafiane, J. Genest // *BBA Clin.* – 2015. – Vol. 3. – P. 175–188.
168. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, N 16. – P. 1685–1695.
169. Harvey R. E. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease / R. E. Harvey, K. E. Coffman, V. M. Miller // *Womens Health (Lond. Engl.)*. – 2015. – Vol. 11, N 2. – P. 239–257.
170. Hayward C. P. Diagnostic evaluation of platelet disorders: the past, the present, and the future / C. P. Hayward, E. J. Favaloro // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 35, N 2. – P. 127–130.
171. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association / V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, N 1. – P. e2–e220.
172. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, N 1. – P. e6–e245.
173. [“Heart, arteries and women” an innovative care pathway for women at high risk: First evaluation at one year] : [article in French] / F. Boudghene, P. Gautier, P. Delsart [et al.] // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. – 2015. – Vol. 64, N 3. – P. 199–204.
174. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses / P. Willeit, A. Thompson, T. Aspelund [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 2. – Art. No e55175.
175. Hendra T. J. “Spontaneous” platelet aggregation in whole blood in diabetic patients with and without microvascular disease / T. J. Hendra, J. S. Yudkin // *Diabet.*

Med. – 1992. – Vol. 9, N 3. – P. 247–251.

176. High level of plasma estradiol as a new predictor of ischemic arterial disease in older postmenopausal women: the three-city cohort study / V. Scarabin-Carre, M. Canonico, S. Brailly-Tabard [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 1, N 3. – Art. No e001388.

177. High platelet reactivity on clopidogrel therapy correlates with increased coronary atherosclerosis and calcification: a volumetric intravascular ultrasound study / A. P. Chirumamilla, A. Maehara, G. S. Mintz [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 5, N 5. – P. 540–549.

178. Hurst's the heart : manual of cardiology / ed. by R. A. O'Rourke, R. Alexander, V. Fuster [et al.]. – 10th ed. – New York, NY ; London : McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2001. – xxv, 798 p.

179. Huxley R. R. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / R. R. Huxley, M. Woodward // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378, N 9799. – P. 1297–1305.

180. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study / C. N. Bairey Merz, B. D. Johnson, B. L. Sharaf [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, N 3. – P. 413–419.

181. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study / E. Ingelsson, C. Lundholm, A. L. Johansson, D. Altman // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 6. – P. 745–750.

182. Impact of gender on use of revascularization in acute coronary syndromes: the national observational study of diagnostic and interventional cardiac catheterization (ONACI) / M. A. Isorni, D. Blanchard, N. Teixeira [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 86, N 2. – P. E58–E65.

183. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies / F. Xia, G. Liu, Y. Shi, Y. Zhang // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 1–9.

184. Impact of sex on clinical and angiographic outcomes among patients undergoing revascularization with drug-eluting stents / G. G. Stefanini, B. Kalesan, T. Pilgrim [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2012. – Vol. 5, N 3. – P. 301–310.
185. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease: PET/CT for the evaluation of atherosclerosis and inflammation / N. Lie, M. Eldib, Z. A. Fayad, V. Mani // *Clin. Med. Insights Cardiol.* – 2015. – Vol. 8, Suppl. 3. – P. 13–21.
186. Insights from the NHLBI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies / L. J. Shaw, C. N. Bairey Merz, C. J. Pepine [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, N 3, Suppl. – P. S4–S20.
187. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease / G. D. Lowe, A. Rumley, A. D. McMahon [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, N 8. – P. 1529–1534.
188. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / K. A. Fox, F. A. Anderson Jr., O. H. Dabbous [et al.] // *Heart.* – 2007. – Vol. 93, N 2. – P. 177–182.
189. Is gender an independent risk factor for coronary bypass grafting? / E. Sharoni, A. Kogan, B. Medalion [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 57, N 4. – P. 204–208.
190. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology / V. Vaccarino, L. Badimon, R. Corti [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 90, N 1. – P. 9–17.
191. Johnson M. Sex and age differences in human platelet aggregation / M. Johnson, E. Ramey, P. W. Ramwell // *Nature.* – 1975. – Vol. 253, N 5490. – P. 355–357.
192. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD / L. A. Inker, B. C. Astor, C. H. Fox [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63, N 5. – P. 713–735.
193. Khalil R. A. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in

- postmenopausal vascular disease / R. A. Khalil // *Biochem. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 86, N 12. – P. 1627–1642.
194. Knowlton A. A. Estrogen and the cardiovascular system / A. A. Knowlton, A. R. Lee // *Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 135, N 1. – P. 54–70.
195. Latimer P. Application of light-scattering theory to the optical effects associated with the morphology of blood platelets / P. Latimer, G. V. Born, F. Michal // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1977. – Vol. 180, N 1. – P. 151–159.
196. Lenk E. Platelet function testing-guided antiplatelet therapy [Electronic resource] / E. Lenk, M. Spannagl. – Way of access : URL : http://www.ifcc.org/media/251955/05_lenk.pdf. – Title from the screen.
197. Lerner D. J. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population / D. J. Lerner, W. B. Kannel // *Am. Heart J.* – 1986. – Vol. 111, N 2. – P. 383–390.
198. Leuzzi C. [Is menopause a risk factor for ischemic heart disease in women?] : [article in Italian] / C. Leuzzi, R. Marzullo, M. G. Modena // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. – 2012. – Vol. 13, N 6. – P. 401–406.
199. Loboz-Grudzien K. Women with acute coronary syndromes have a worse prognosis – why? The need to reduce “treatment-seeking delay” / K. Loboz-Grudzien, J. Jaroch // *Cardiol. J.* – 2011. – Vol. 18, N 3. – P. 219–221.
200. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women / J. Marjoribanks, C. Farquhar, H. Roberts, A. Lethaby // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 7. – Art. No CD004143.
201. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts / M. van der Velde, K. Matsushita, J. Coresh [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79, N 12. – P. 1341–1352.
202. [Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation] : [article in Italian] / F. van de Werf, J. Bax, A. Betriu [et al.] // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. – 2009. – Vol. 10, N 7. – P. 450–489.
203. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent

- ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology / F. van de Werf, J. Bax, A. Betriu [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, N 23. – P. 2909–2945.
204. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology / F. van de Werf, D. Ardissino, A. Betriu [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, N 1. – P. 28–66.
205. Managing menopause / R. Reid, B. L. Abramson, J. Blake [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2014. – Vol. 36, N 9. – P. 830–838.
206. Manson J. E. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women / J. E. Manson, S. S. Bassuk // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64, N 3, Suppl. 1. – P. S33–S39.
207. Mean platelet volume on admission improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes / X. Niu, C. Yang, Y. Zhang [et al.] // *Angiology.* – 2015. – Vol. 66, N 5. – P. 456–463.
208. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory / P. Harrison, A. L. Frelinger 3rd, M. I. Furman, A. D. Michelson // *Thromb. Res.* – 2007. – Vol. 120, N 3. – P. 323–336.
209. Meta-analysis of statin effects in women versus men / W. J. Kostis, J. Q. Cheng, J. M. Dobrzynski [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, N 6. – P. 572–582.
210. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause / L. Sun, L. Tan, F. Yang [et al.] // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19, N 2. – P. 126–132.
211. Methods and baseline cardiovascular data from the early versus late intervention trial with estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis / H. N. Hodis, W. J. Mack, D. Shoupe [et al.] // *Menopause.* – 2015. – Vol. 22, N 4. – P. 391–401.
212. Mosca L. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes / L. Mosca, E. Barrett-Connor, N. K. Wenger // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, N 19. – P. 2145–2154.
213. Moyer V. A. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / V. A.

Moyer // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158, N 1. – P. 47–54.

214. Narrowing sex differences in lipoprotein cholesterol subclasses following mid-life: the very large database of lipids (VLDL-10B) / K. J. Swiger, S. S. Martin, M. J. Blaha [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, N 2. – Art. No e000851.

215. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, N 2. – P. 137–147.

216. Nkonde-Price C. Menopause and the heart / C. Nkonde-Price, J. R. Bender // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 44, N 3. – P. 559–564.

217. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women / J. Saw, E. Aymong, G. B. Mancini [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 30, N 7. – P. 814–819.

218. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women / P. M. Ridker, N. Rifai, N. R. Cook [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, N 3. – P. 326–333.

219. O'Brien J. R. Platelet aggregation: Part II Some results from a new method of study / J. R. O'Brien // *J. Clin. Pathol.* – 1962. – Vol. 15, N 5. – P. 452–455.

220. O'Donnell E. Clinical review: Cardiovascular consequences of ovarian disruption: a focus on functional hypothalamic amenorrhea in physically active women / E. O'Donnell, J. M. Goodman, P. J. Harvey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, N 12. – P. 3638–3648.

221. Obesity, estrone, and coronary artery disease in postmenopausal women / T. C. Silva, E. Barrett-Connor, J. A. Ramires, A. P. Mansur // *Maturitas.* – 2008. – Vol. 59, N 3. – P. 242–248.

222. Oestradiol supplement minimises coronary occlusion-induced myocardial infarction and ventricular dysfunction in oophorectomised female rats / X. P. Zheng, A. Q. Ma, A. P. Dong [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 151, N 3. – P. 290–295.

223. Off-hour primary percutaneous coronary angioplasty does not affect outcome of patients with ST-Segment elevation acute myocardial infarction treated within a regional network for reperfusion: The REAL (Registro Regionale Angioplastiche dell'Emilia-Romagna) registry / G. Casella, F. Ottani, P. Ortolani [et al.] // *JACC*

Cardiovasc. Interv. – 2011. – Vol. 4, N 3. – P. 270–278.

224. Operative mortality in women and men undergoing coronary artery bypass grafting (from the California Coronary Artery Bypass Grafting Outcomes Reporting Program) / R. N. Bukkapatnam, K. K. Yeo, Z. Li, E. A. Amsterdam // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, N 3. – P. 339–342.

225. Pai M. Diagnostic assessment of platelet disorders: what are the challenges to standardization? / M. Pai, C. P. Hayward // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 35, N 2. – P. 131–138.

226. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / J. Hirsh, K. A. Bauer, M. B. Donati [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, N 6, Suppl. – P. 141S–159S.

227. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / D. A. Garcia, T. P. Baglin, J. I. Weitz, M. M. Samama // *Chest.* – 2012. – Vol. 141, N 2, Suppl. – P. e24S–e43S.

228. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey / C. Prugger, J. Wellmann, J. Heidrich [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 9. – P. 590–598.

229. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association / J. B. Washam, C. A. Herzog, A. L. Beitelshes [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, N 12. – P. 1123–1149.

230. Plasma estrogen levels, estrogen receptor gene variation, and ischemic arterial disease in postmenopausal women: the three-city prospective cohort study / V. Scarabin-Carre, S. Brailly-Tabard, M. L. Ancelin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, N 8. – P. E1539–E1546.

231. Platelet aggregation and adenosine triphosphate release values in children and adults / M. Bonduel, J. P. Frontroth, M. Hepner [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5, N 8. – P. 1782–1783.

232. Platelet aggregation: the use of optical density fluctuations to study microaggregate formation in platelet suspension / Z. A. Gabbasov, E. G. Popov, I. Yu. Gavrilov, E. Ya. Pozin // *Thromb. Res.* – 1989. – Vol. 54, N 3. – P. 215–223.
233. Platelet function testing: state of the art / A. M. Zeidan, P. A. Kouides, M. A. Tara, W. A. Fricke // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2007. – Vol. 5, N 5. – P. 955–967.
234. Platelet function tests: a comparative review / R. Paniccia, R. Priora, A. A. Liotta, R. Abbate // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – P. 133–148.
235. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study / G. W. Stone, B. Witzenbichler, G. Weisz [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, N 9892. – P. 614–623.
236. Point-of-care testing in haemostasis / D. J. Perry, D. A. Fitzmaurice, S. Kitchen [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2010. – Vol. 150, N 5. – P. 501–514.
237. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause / N. Mendoza, R. Sanchez-Borrego, M. J. Cancelo [et al.] // *Maturitas.* – 2013. – Vol. 74, N 3. – P. 283–290.
238. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation / L. J. Shaw, C. N. Bairey Merz, R. Azziz [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 4. – P. 1276–1284.
239. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators / K. L. Lee, L. H. Woodlief, E. J. Topol [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91, N 6. – P. 1659–1668.
240. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis / L. Bellamy, J. P. Casas, A. D. Hingorani, D. J. Williams // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335, N 7627. – Art. No 974.
241. Presentation, management, and outcomes of ischaemic heart disease in women / V.

- Vaccarino, L. Badimon, R. Corti [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2013. – Vol. 10, N 9. – P. 508–518.
242. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries / H. Hemingway, C. Langenberg, J. Damant [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, N 12. – P. 1526–1536.
243. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement / I. Muller, F. Besta, C. Schulz [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 89, N 5. – P. 783–787.
244. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004 / C. L. Ogden, M. D. Carroll, L. R. Curtin [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, N 13. – P. 1549–1555.
245. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women / J. C. Prior, T. G. Elliott, E. Norman [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 1. – Art. No e84698.
246. Progression of coronary calcification in healthy postmenopausal women / J. Hsia, A. Klouj, A. Prasad [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2004. – Vol. 4. – Art. No 21.
247. Purohit A. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women / A. Purohit, M. J. Reed // *Steroids.* – 2002. – Vol. 67, N 12. – P. 979–983.
248. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH [Electronic resource] / M. Cattaneo, C. Cerletti, P. Harrison [et al.]. – Way of access : URL : <http://www.de-vhl.nl/download/Cattaneo-2013-Recommendations%20for.pdf> . – Title from the screen.
249. Reconstructing angina: cardiac symptoms are the same in women and men / C. Kreateoulas, H. S. Shannon, M. Giacomini [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173, N 9. – P. 829–831.
250. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010 / A. H. Maas, Y. T.

- van der Schouw, V. Regitz-Zagrosek [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 11. – P. 1362–1368.
251. Regidor P. A. Progesterone in peri- and postmenopause: a review / P. A. Regidor // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2014. – Vol. 74, N 11. – P. 995–1002.
252. Relation of microalbuminuria and coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus / R. Sukhija, W. S. Aronow, P. Kakar [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98, N 3. – P. 279–281.
253. Relationship between microalbuminuria and vulnerable plaque components in patients with acute coronary syndrome and with diabetes mellitus. Virtual histology-intravascular ultrasound / Y. J. Hong, M. H. Jeong, Y. H. Choi [et al.] // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75, N 12. – P. 2893–2901.
254. Relationship between serum levels of sex hormones and progression of subclinical atherosclerosis in postmenopausal women / R. Karim, H. N. Hodis, F. Z. Stanczyk [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 1. – P. 131–138.
255. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? / A. H. Gershlick, A. P. Banning, A. Myat [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, N 9892. – P. 624–632.
256. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention / C. Melloni, J. S. Berger, T. Y. Wang [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2010. – Vol. 3, N 2. – P. 135–142.
257. Response variability to P2Y₁₂ receptor inhibitors: expectations and reality / J. M. Siller-Matula, D. Trenk, K. Schror [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Vol. 6, N 11. – P. 1111–1128.
258. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH / M. Cattaneo, C. P. Hayward, K. A. Moffat [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 7, N 6. – P. 1029.
259. Risk stratification for cardiovascular disease in women in the primary care setting / R. R. Roy, R. T. Hurst, S. J. Lester [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, N 10. – P. 1232–1239.

260. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association / J. H. Mieres, M. Gulati, N. Bairey Merz [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130, N 4. – P. 350–379.
261. Ruling out coronary artery disease in women with atypical chest pain: results of calcium score combined with coronary computed tomography angiography and associated radiation exposure / F. M. van der Zant, M. Wondergem, S. V. Lazarenko [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt.)*. – 2015. – Vol. 24, N 7. – P. 550–556.
262. Severity of stable coronary artery disease and its biomarkers differ between men and women undergoing angiography / C. M. Gijssberts, A. Gohar, G. H. Ellenbroek [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 241, N 1. – P. 234–240.
263. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction / V. Vaccarino, H. M. Krumholz, J. Yarzebski [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134, N 3. – P. 173–181.
264. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations / K. Yahagi, H. R. Davis, E. Arbustini, R. Virmani // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 239, N 1. – P. 260–267.
265. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review / E. M. Bucholz, N. M. Butala, S. S. Rathore [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130, N 9. – P. 757–767.
266. Sex differences in platelet reactivity and cardiovascular and psychological response to mental stress in patients with stable ischemic heart disease: insights from the REMIT study / Z. Samad, S. Boyle, M. Erbsoll [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, N 16. – P. 1669–1678.
267. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy / D. M. Becker, J. Segal, D. Vaidya [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295, N 12. – P. 1420–1427.
268. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants / V. Vaccarino, L. Parsons, N. R. Every [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, N 4. – P. 217–225.

269. Sharma K. Coronary artery disease in women: a 2013 update / K. Sharma, M. Gulati // *Glob. Heart*. – 2013. – Vol. 8, N 2. – P. 105–112.
270. Shaw L. J. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge / L. J. Shaw, R. Bugiardini, C. N. Merz // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, N 17. – P. 1561–1575.
271. Shirani J. Comparison of modes of death and cardiac necropsy findings in fatal acute myocardial infarction in men and women >75 years of age / J. Shirani, J. Alaeddini, W. C. Roberts // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86, N 9. – P. 1010–1012, A8, A10.
272. Shroff G. R. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction / G. R. Shroff, P. D. Frederick, C. A. Herzog // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 163, N 3. – P. 399–406.
273. Signs and symptoms of suspected myocardial ischemia in women: results from the What is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women? Trial / J. H. Mieres, G. V. Heller, R. C. Hendel [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt.)*. – 2011. – Vol. 20, N 9. – P. 1261–1268.
274. Silber S. [Evidence-based management of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) 2010] : [article in German] / S. Silber // *Herz*. – 2010. – Vol. 35, N 8. – P. 558–564.
275. Sipila S. Estrogen influences on neuromuscular function in postmenopausal women / S. Sipila, T. Finni, V. Kovanen // *Calcif. Tissue Int.* – 2015. – Vol. 96, N 3. – P. 222–233.
276. Smoking cessation programs targeted to women: a systematic review / I. Torchalla, C. T. Okoli, J. L. Bottorff [et al.] // *Women Health*. – 2012. – Vol. 52, N 1. – P. 32–54.
277. Spiel A. O. Von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes / A. O. Spiel, J. C. Gilbert, B. Jilma // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, N 11. – P. 1449–1459.
278. Spontaneous coronary artery dissection: aggressive vs. conservative therapy / B.

- K. Shamloo, R. S. Chintala, A. Nasur [et al.] // *J. Invasive Cardiol.* – 2010. – Vol. 22, N 5. – P. 222–228.
279. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial / M. J. Price, P. B. Berger, P. S. Teirstein [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, N 11. – P. 1097–1105.
280. Statin therapy and levels of hemostatic factors in a healthy population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / N. B. Adams, P. L. Lutsey, A. R. Folsom [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11, N 6. – P. 1078–1084.
281. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis / J. Gutierrez, G. Ramirez, T. Rundek, R. L. Sacco // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172, N 12. – P. 909–919.
282. Statins for primary prevention of venous thromboembolism / L. Li, T. Sun, P. Zhang [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – N 12. – Art. No CD008203.
283. Stock E. O. Cardiovascular disease in women / E. O. Stock, R. Redberg // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2012. – Vol. 37, N 11. – P. 450–526.
284. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project / M. Stramba-Badiale // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1677–1681.
285. Sumino H. [Investigation of atherosclerosis in postmenopausal women: alteration of atherosclerosis-associated factors and vascular atherosclerosis by oral and transdermal estrogen replacement] : [article in Japanese] / H. Sumino, M. Murakami // *Rinsho Byori.* – 2013. – Vol. 61, N 3. – P. 256–262.
286. Takotsubo cardiomyopathy after cesarean: a case report and published work review of pregnancy-related cases / M. Minatoguchi, A. Itakura, E. Takagi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40, N 6. – P. 1534–1539.
287. The association of sex with outcomes among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in the contemporary era: Insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) / E. A. Jackson, M. Moscucci, D. E. Smith [et al.] // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 161, N 1. – P. 106–112.e1.

288. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study formula in subjects with type 2 diabetes / G. Pugliese, A. Solini, E. Bonora [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 218, N 1. – P. 194–199.
289. The effect of menstrual cycle on platelet aggregation in reproductive-age women / N. Melamed, Y. Yogeve, T. Bouganim [et al.] // *Platelets*. – 2010. – Vol. 21, N 5. – P. 343–347.
290. The long-term effects of stillbirth on women with and without gestational diabetes: a population-based cohort study / B. Pintaudi, G. Lucisano, F. Pellegrini, [et al.] // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58, N 1. – P. 67–74.
291. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results / W. Hueb, P. R. Soares, B. J. Gersh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, N 10. – P. 1743–1751.
292. The perimenopausal atherosclerosis transition: relationships between calcified and noncalcified coronary, aortic, and carotid atherosclerosis and risk factors and hormone levels / J. A. Munir, H. Wu, K. Bauer [et al.] // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 10–15.
293. The WOMEN study: what is the optimal method for ischemia evaluation in women? A multi-center, prospective, randomized study to establish the optimal method for detection of coronary artery disease (CAD) risk in women at an intermediate-high pretest likelihood of CAD: study design / J. H. Mieres, L. J. Shaw, R. C. Hendel, G. V. Heller // *J. Nucl. Cardiol.* – 2009. – Vol. 16, N 1. – P. 105–112.
294. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology / L. J. Laslett, P. Alagona Jr., B. A. Clark 3rd [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, N 25, Suppl. – P. S1–S49.
295. Thomas P. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects / P.

Thomas, Y. Pang // *Steroids*. – 2013. – Vol. 78, N 6. – P. 583–588.

296. Thrombosis: a major contributor to global disease burden / G. E. Raskob, P. Angchaisuksiri, A. N. Blanco [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, N 11. – P. 2363–2371.

297. Time trends of gender-based differences in lipid goal attainments during secondary prevention of coronary artery disease: results of a 5-year survey / M. Singh, S. H. Chin, D. Crothers [et al.] // *Am. J. Ther.* – 2013. – Vol. 20, N 6. – P. 613–617.

298. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy / D. A. Morrow, E. M. Antman, A. Charlesworth [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, N 17. – P. 2031–2037.

299. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients / F. D'Ascenzo, G. Biondi-Zoccai, C. Moretti [et al.] // *Contemp. Clin. Trials*. – 2012. – Vol. 33, N 3. – P. 507–514.

300. Tissue characterization of coronary plaques: comparison of integrated backscatter intravascular ultrasound with virtual histology intravascular ultrasound / M. Okubo, M. Kawasaki, Y. Ishihara [et al.] // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, N 10. – P. 1631–1639.

301. Tremmel J. A. Ischemic heart disease in women: an appropriate time to discriminate / J. A. Tremmel, A. C. Yeung // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 8, N 2. – P. 61–68.

302. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults / Q. Yang, M. E. Cogswell, W. D. Flanders [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307, N 12. – P. 1273–1283.

303. Trisvetova E. Likely features of female coronary artery disease [Electronic resource] / E. Trisvetova, O. Patorskaya. – Way of access : URL : <https://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Journals-and-publications/ESC-journals-family/E-journal-of-Cardiology-Practice/Volume-12/Likely-features-of->

[female-coronary-artery-disease](#) . – Title from the screen.

304. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health / L. Mosca, H. Mochari-Greenberger, R. J. Dolor [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2010. – Vol. 3, N 2. – P. 120–127.

305. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions / G. N. Levine, E. R. Bates, J. C. Blankenship [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, N 24. – P. e44–e122.

306. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines / E. A. Amsterdam, N. K. Wenger, R. G. Brindis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, N 24. – P. e139–e228.

307. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, N 5. – P. 507–520.

308. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 38. – P. 2949–3003.

309. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 28. – P. 2159–2219.

310. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.

311. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view / E. Falk, M. Nakano, J. F. Bentzon [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 10. – P. 719–728.
312. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / T. J. de Villiers, A. Pines, N. Panay [et al.] // *Climacteric.* – 2013. – Vol. 16, N 3. – P. 316–337.
313. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes / B. Zethelius, L. Berglund, J. Sundstrom [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, N 20. – P. 2107–2116.
314. Validation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk index for predicting early mortality in a population-based cohort of STEMI and non-STEMI patients / P. J. Bradshaw, D. T. Ko, A. M. Newman [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 23, N 1. – P. 51–56.
315. Vitola J. V. Ischemic heart disease in women: a nuclear cardiology Latin America perspective [Electronic resource] / J. V. Vitola. – Way of access : URL : <http://link.springer.com/article/10.1007/s12410-015-9322-4> . – Title from the screen.
316. Wenger N. K. The Reynolds Risk Score: improved accuracy for cardiovascular risk prediction in women? / N. K. Wenger // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 4, N 7. – P. 366–367.
317. [Women and acute coronary syndrome with ST elevation: Excess mortality related to longer delays and spontaneous coronary dissection] : [article in French] / H. Benamer, P. Motreff, P. Jessen [et al.] // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* – 2015. – Vol. 64, N 6. – P. 460–466.
318. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda [Electronic resource] / WHO. – Way of access : URL : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44168/1/9789241563857_eng.pdf . – Title from the screen.
319. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry / P. G. Steg, N. Greenlaw, J. C. Tardif [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 22. – P. 2831–2840.
320. Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease / H. M. Arthur, P.

Campbell, P. J. Harvey [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 28, N 2, Suppl. – P. S42–S49.

321. Zbierajewski-Eischeid S. J. Myocardial infarction in women: promoting symptom recognition, early diagnosis, and risk assessment / S. J. Zbierajewski-Eischeid, S. J. Loeb // *Dimens. Crit. Care Nurs.* – 2009. – Vol. 28, N 1. – P. 1–6.