

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

Мета роботи — вивчити зміни показників коагуляційної ланки системи гемостазу у жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST із різним ризиком летальності за шкалою TIMI.

Матеріали та методи. Обстежено 45 жінок із встановленим гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST, які за шкалою TIMI були розподілені на три групи ризику розвитку летального наслідку впродовж 30 днів після проведеного тромболізу. Оцінювали наступні показники системи гемостазу: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), концентрацію фібриногену за методом Клауса, кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), активність системи протеїну С, час XIIa-залежного фібринолізу, активність антитромбіну III.

Результати та обговорення. Жінки високого ризику летальності мали протромбогенні зрушення у вигляді гіперкоагуляції (зменшення АЧТЧ, ТЧ), зниження природних антикоагулянтів (антитромбіну III, протеїну С) та пригнічений фібриноліз (зростання РФМК, зменшення тривалості XIIa-залежного фібринолізу) в порівнянні із жінками групи низького ризику (ймовірністю летальності < 1 %). Такі зміни прогресували із зростанням чинників ризику летальності за шкалою TIMI на тлі проведення антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії.

Висновки. Зростання чинників ризику несприятливого перебігу ГКС з елевацією сегмента ST у пацієнтів жіночої статі після проведення тромболітичної терапії, за даними оцінки плазмового гемостазу, характеризується 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 TIMI, що зумовлює необхідність оцінки протромбогенних порушень як додаткового чинника несприятливого перебігу ГКС із елевацією сегмента ST.

Ключові слова:

тромбоз, гострий коронарний синдром, жінки, ризик.



Н.В. Нетяженко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Нетяженко Нонна Василівна
к. мед. н., докторант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1

03049, м. Київ,
просп. Повітрофлотський, 9
Тел. (044) 465-27-33, (044) 481-10-39
E-mail: netyazhenko@bigmir.net

Стаття надійшла до редакції
12 березня 2015 р.

Діагноз гострого коронарного синдрому (ГКС) з елевацією сегмента ST узагальнює комплекс ознак та симптомів, які дозволяють встановити у хворого інфаркт міокарда (ІМ), та є однією з найбільш актуальних проблем медицини, значущість якої обумовлена, по-перше, високою частотою виникнення серед хворих з установленою ішемічною хворобою серця (ІХС) і, по-друге, найбільшою серед усіх серцево-судинних захворювань (ССЗ) летальністю [7].

Атеросклероз, у патогенезі якого відіграє чи не найголовнішу роль порушення системи гемостазу, є основною причиною ІХС, зокрема ГКС з елевацією сегмента ST. При дослідженні показників гемостазу в пацієнтів із стабільними формами ІХС визначається активація тромбоцитарно-судинної та плазмової ланки гемостазу, що надалі може

призвести до внутрішньосудинного артеріального тромбозу, який і є основою розвитку ГКС [5].

Особливості порушень системи гемостазу у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST на сьогодні вивчені недостатньо. Досі лишається відкритим питання, які зміни реології крові зумовлюють виникнення гострих форм ІХС. За даними експериментальних досліджень, при ГКС порушується протромботична та фібринолітична активність крові [6]. Зростання тромбогенної загрози пов'язують з гіперагрегацією тромбоцитів у результаті впливу комплексу гемодинамічних чинників, гіперкоагуляцією, а також можливим гіпофібринолізом [3], проте ці причини потребують додаткового вивчення.

З огляду на те, що основною причиною ГКС з елевацією сегмента ST є коронарний тромбоз, усім пацієнтам за відсутності протипоказань повинна бути виконана реперфузійна терапія, після якої важливо визначити групу високого ризику подальших кардіологічних явищ, таких як повторний ІМ або смерть. Оскільки ризик небажаних явищ знижується з часом, слід проводити ранню оцінку ризиків на основі параметрів запропонованих шкал [8, 10, 11]. Клінічні показники високого ризику розвитку ускладнень не враховують зміни коагуляційної ланки системи гемостазу. Проте, вивчення активності згортальної та протизгортальної систем крові у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST із ризиком розвитку летальності дозволило б оцінити їх тромбогенний стан та визначити пацієнтів з підвищеним ризиком атеротромботичних ускладнень.

Вивчення ІХС, зокрема ГКС, в основному проводилось у дослідженнях, переважно серед чоловіків. Крім того, значною мірою результати поширеності й 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 [13]. Маловивченим лишається питання змін показників гемостазу у жінок високого ризику тромботичних ускладнень з ГКС після проведеного тромболізу.

Мета роботи — вивчення змін показників коагуляційної ланки системи гемостазу у жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST із різним ризиком летальності за шкалою TIMI.

Матеріали та методи

Проведене комплексне дослідження 45 жінок із ГКС з елевацією сегмента ST, встановленого відповідно до рекомендацій Європейського това-

риства кардіологів (СТК) [12], віком 55–68 років, які перебували на лікуванні у відділенні кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Основою для розподілу пацієнтів на групи став ризик розвитку летального наслідку впродовж 30 днів після проведеного тромболізу за шкалою TIMI [11]. Так, у першу групу ввійшли 15 жінок з низьким ризиком (< 1 %), у другу — 15 жінок з помірним ризиком (1–4 %) і в третю — 15 жінок з високим ризиком летальності (≥ 4 %). Досліджувались пацієнти з ГКС з елевацією сегмента ST із наступними критеріями включення: вік > 18 та < 75 років, тривалі (≥ 20 хв) симптоми ішемії в стані спокою та ≤ 6 год до тромболізу, ЕКГ-критерії ГКС [12] та ефективно проведений тромболізис стрептокіназою, тенектеплазою або альтеплазою за даними клінічної картини, гемодинамічних змін та резолюції сегмента ST.

Характеристика хворих, які були включені у дослідження, наведена в табл. 1. Згідно отриманих даних жінки всіх груп були порівнянними за віком, супутніми захворюваннями й амбулаторним лікуванням до моменту госпіталізації.

Критеріями виключення були серцево-судинні: кардіогенний шок або гострий перикардит, симптоми, які вказують на розшаровуючу аневризму аорти, ІМ, спровокований аритмією або інфекцією; геморагічні ризики: травма голови або інші травми, які виникли після ІМ, активна або нещодавня кровотеча (< 3 міс), геморагічні діатези або порушення функції тромбоцитів, рівень тромбоцитів < 150 та > 450 · 10⁹/л, підвищення до моменту включення в дослідження після появи симптомів ГКС систолічного > 180 мм рт. ст. або діастолічного > 110 мм рт. ст. тиску, перенесений геморагічний або ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, велике хірургічне втручання < 3 міс, серцево-судинна реанімація; попередня тривала терапія антикоагулянтами, зокрема пероральними, введення блокаторів Пв/ІІа-рецепторів, введення низькомолекулярного (НМГ) або нефракційного (НФГ) гепарину до моменту госпіталізації з приводу основного захворювання; загальні: ознаки тяжкої серцевої недостатності (СН) ІІБ–ІІІ стадії за класифікацією Стражеска–Василенка, фракція викиду лівого шлуночка менше 45 %, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатії, легенева гіпертензія, цукровий діабет типу 1, тяжкі хронічні захворювання нирок (із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) і печінки з порушенням їх функцій та інших тяжких супутніх захворювань, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 міс, тривалий прийом

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ГКС жінок трьох груп на час введення у дослідження (M ± m)

Показник	Група I (n = 15)	Група II (n = 15)	Група III (n = 15)	p ₁	p ₂	p ₃
Вік, роки (M ± m), роки	58 ± 2,2	60 ± 2,1	63 ± 3,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<i>Чинники серцево-судинного ризику</i>						
Паління	2 (13,3 %)	3 (20,0 %)	4 (26,7 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ожиріння	4 (26,7 %)	5 (33,3 %)	6 (40,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Обтяжена спадковість щодо ІХС	5 (33,3 %)	6 (40,0 %)	7 (46,7 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
АГ	12 (80,0 %)	14 (93,3 %)	15 (100,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ЦД типу 2	1 (6,7 %)	3 (20,0 %)	3 (20,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Порушення ліпідного профілю	7 (46,7 %)	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<i>Дані анамнезу</i>						
Стабільна стенокардія	10 (66,7 %)	11 (73,3 %)	13 (86,7 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Інфаркт міокарда	4 (26,7 %)	5 (33,3 %)	6 (40,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Перкутанне коронарне втручання	5 (33,3 %)	4 (26,7 %)	6 (40,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ЦД типу 2	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Транзиторна ішемічна атака	1 (6,7 %)	0 (0,0 %)	3 (20,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (13,3 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<i>Лікування до ГКС (амбулаторне)</i>						
АСК	10 (66,7 %)	11 (73,3 %)	13 (86,7 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Клопідогрель	5 (33,3 %)	5 (33,3 %)	4 (26,7 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
β-Адреноблокатори	6 (40,0 %)	7 (46,7 %)	7 (46,7 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Статини	8 (53,3 %)	9 (60,0 %)	7 (46,7 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
іАПФ	14 (93,3 %)	11 (73,3 %)	12 (80,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Тіазидні діуретики	5 (33,3 %)	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Нітрогліцерин	10 (66,7 %)	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<i>Лікування ГКС у стаціонарі</i>						
Тромболітичне лікування	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
АСК	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Клопідогрель	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Нефракційний/низькомолекулярний гепарин	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
β-Адреноблокатори	12 (86,7 %)	13 (86,7 %)	13 (86,7 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Статини	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Нітрати	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
іАПФ	14 (93,3 %)	12 (80,0 %)	14 (93,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Діуретики	2 (13,3 %)	4 (26,7 %)	5 (33,3 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка. ІХС — ішемічна хвороба серця, АГ — артеріальна гіпертензія, ЦД — цукровий діабет, ГКС — гострий коронарний синдром, АСК — ацетилсаліцилова кислота, іАПФ — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, p₁ — статистична різниця показників групи I та групи II, p₂ — статистична різниця показників групи II та групи III, p₃ — статистична різниця показників групи I та групи III.

нестероїдних протизапальних препаратів > 6 міс до моменту госпіталізації.

Обстеження хворих, окрім клінічного, стандартного лабораторного, ЕКГ в 12 відведеннях, ЕхоКГ, рентгенографії органів грудної клітки, включало вивчення судинно-тромбоцитарного гемостазу, який виконували на 1-шу добу після госпіталізації, але не раніше 12 год після завершення тромболізу.

Усім хворим на момент включення у дослідження визначали кількість тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатора Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією підрахунку формених елементів, заснованою на кондуктометричному методі. Для вивчення показників системи гемостазу кров набирали з мінімальною компресією в пластикову або силікова-

ну пробірку, яка містила 3,8 % розчин цитрату натрію у співвідношенні з об'ємом крові 1 : 9. Центрифугування виконували безпосередньо після взяття крові. Згідно стандартизованої методики дослідження плазмового гемостазу [1] всі дослідження виконувались в бідній тромбоцитами плазмі. На коагулометрі Amellung KC 4A (фірма Еко-Med-Poll, Австрія) з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія) всім хворим одноразово визначали сім показників системи гемостазу: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), концентрацію фібриногену за методом Клауса, кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), активність системи протеїну С, час XIIa-залежного фібринолізу (XIIa-ЗФ), активність антитромбі-

Таблиця 2. Значення показників плазмового гемостазу у жінок трьох груп

Показник (норма)	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*####
ТЧ, 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, · 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, · 10 ⁹ /л (200—410)	274,3 ± 0,5	270,1 ± 0,6	272 ± 0,5	281 ± 0,8

Примітка. Різниця статистично значуща * p < 0,05; ** p < 0,01; ### p < 0,001 у порівнянні з групою I; • p < 0,05; ** p < 0,01; #### p < 0,001 у порівнянні з групою II.

ну III. Принцип методу АЧТЧ полягав у визначенні часу згортання декальцинованої плазми після додавання до неї каолін-кефалін-кальцієвої суміші. ТЧ відображав швидкість перетворення фібриногену на фібрин при взаємодії тромбіну. Метод визначення РФМК полягав в оцінці часу появи в досліджуваній плазмі пластівців фібрину після додавання до неї о-фенантроліну. Рівень фібриногену визначали хронометричним методом за Клаусом. Активність тромбіну визначали за часом згортання стандартного розчину фібриногену. Активація ендogenous протеїну С відбувалась під дією фракції отрути щитомордника (*Agkistrodon contortrix*), що подовжує час згортання плазми в тесті АЧТЧ. Тест визначення фібринолітичної активності плазми крові (XIIa-ЗФ) полягав у вимірюванні часу повного лізису еуглобулінової фракції, отриманої з плазми крові при осадженні в кислому середовищі, що містить фактори згортання крові та фібриноліз.

Для вивчення нормативних показників були використані дані комплексного гемостазіологічного обстеження 20 практично здорових осіб (контрольна група), що не мали перенесеного ІМ, в яких не було клінічних проявів стенокардії, серцевої недостатності, цукрового діабету, АГ і які були порівнянними з групами хворих за віком та співвідношенням статей.

Лікування хворих проводили відповідно до рекомендацій ЄТК [12]. Всім пацієнткам досліджуваних груп була проведена тромболітична терапія з використанням стрептокінази або альтеплази. Усі пацієнти отримували фондапаринукс натрію 2,5 мг в/в болюсно, потім підшкірно в дозі 2,5 мг один раз на день протягом 8 діб. Ацетилсаліцилова кислота призначалась в навантажувальній дозі 150—325 мг, потім у дозі 75—100 мг (100 % хворих), клопидогрель в дозі 300 мг у пацієнтів ≤ 75 років, потім у дозі 75 мг (100 % хворих). Усі пацієнти приймали статини, нітрати, 86,7 % у кожній групі — β-адреноблокатори, в групі I — 93,3 %, в групі II — 80,0 % і в

групі III — 93,3 % були призначені інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Терапія ускладнень проводилась відповідно до настанови ЄТК [12].

При статистичній обробці результатів для оцінки достовірності різниці між середніми величинами використовувались непараметричні критерії (пакет IBM SPSS Statistics v22): для пов'язаних сукупностей — критерій Вілкоксона, для незалежних — Манна—Уїтні. Достовірність різниці частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона (r). Вибіркові параметри, які наводяться в роботі, мають наступні значення: M — середнє, m — стандартна помилка середньої, n — об'єм вибірки, яка аналізується, p — рівень значущості.

Результати та обговорення

У табл. 2 наведені результати оцінки плазмового гемостазу у жінок із ГКС трьох досліджуваних груп.

Кількість тромбоцитів у крові хворих КГ та трьох досліджуваних груп була в межах норми і статистично не відрізнялась. При оцінці показників згортальної та протизгортальної систем крові виявлені дані, що свідчать про виражені зміни в системі гемостазу пацієток усіх трьох груп порівняно з КГ. Параметри гемостазу достовірно були вищими в усіх досліджуваних груп, що цілком обумовлене призначенням антитромботичної терапії.

АЧТЧ у пацієток перших двох досліджуваних груп на тлі проведення антикоагулянтної терапії перебував у межах референтних значень і зростав порівняно з КГ у 2 рази в групі I і в 1,8 рази в групі II. В групі III порівняно з КГ показник не перевищував нижнього порогового значення (збільшення в 1,5 рази) і збільшувався лише в 1,4 рази. Різке зниження АЧТЧ до (51,68 ± 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 в усіх трьох групах виходила за межі порогових значень та достовірно перевищувала показники КГ. У групі II порівняно з 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 вище, ніж в групах I та II відповідно.

Активність антитромбіну III поступово знижувалась у трьох послідовних групах. Різниця показників склала 8,6 % між групами I та II і 8,1 % між групами II та III (всі $p < 0,001$). Параметр досягав найнижчого значення в групі пацієнтів високого ризику і коливався 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, у результаті чого показник став на 16,4 % меншим порівняно з групою I ($p < 0,001$) і майже 9,0 % — з групою II ($p < 0,05$).

Концентрація РФМК утримувалась 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 ($p > 0,05$). У групі III зафіксоване достовірне зростання показника, приблизно на 18,2 і 10,6 % порівняно з групами I ($p < 0,001$) та II ($p < 0,05$) відповідно.

Зростання тривалості ХПа-ЗФ спостерігалось у всіх трьох групах: у 4,7 раза в групі I, у 6 разів — у II і в 8,4 раза — у III порівняно з КГ (усі $p < 0,001$). Поступове подовження часу відзначалось у кожній наступній досліджуваній групі: на 27,8% у групі II порівняно з групою I і на 39,1% у групі III порівняно з групою II (усі $p < 0,001$). Показник групи високого ризику на 77,8% відрізнявся від групи низького ризику.

При порівнянні показників плазмового гемостазу у жінок всіх трьох груп із ГКС з елевацією сегмента ST та контрольною групою спостерігались як прокоагуляційні (збільшення рівня фібриногену, зниження концентрації антитромбіну III, протеїну С, РФМК та зростання тривалості ХПа-ЗФ), так і гіпокоагуляційні зсуви (збільшення АЧТЧ та ТЧ). На тлі призначеного лікування АСК, клопидогрелем та фондапаринуксом натрію, за однакової кількості тромбоцитів усі ці зміни були вираженими та достовірними. Антитромботична активність фондапаринук-

су натрію досягається шляхом селективного пригнічення фактора Ха, опосередкованого антитромбіном III. Оскільки препарат не вивчався в клінічних дослідженнях, присвячених оцінці гемостазу, моніторинг його ефекту в рутинній практиці не рекомендовано [9, 12]. Проте, за певних обставин (високого ризику тромботичних ускладнень) антикоагулянтна активність фондапаринуксу натрію може бути корисною. За даними окремих джерел, препарат у дозі 2,5 мг на день під час лікування ГКС не впливає на показники коагуляційних тестів [9]. 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 з ризиком летальності ≥ 4 %. Можливо, скорочення АЧТЧ було пов'язане з 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. Така негативна динаміка могла бути пов'язана з пропорційним зростанням рівня фібриногену, який є додатковим чинником ризику тромботичних ускладнень. Відомо, що рівень фібриногену впливає на гемостаз, реологічні властивості крові й агрегаційну здатність тромбоцитів, а перебіг ІХС більш сприятливий у хворих з відносно низькими значеннями фібриногену плазми крові [4].

Підвищення ризику летальності за шкалою ТІМІ у жінок із ГКС поряд з гіперкоагуляцією характеризувалося зниженням резерву природних 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 [1, 3, 5]; при цьому ризик тромбозів, обумовлених зниженням антитромбіну III, перевищує ризик при зниженні протеїну С. Відомо, що при значному зниженні рівня антитромбіну III гепарин практично не виявляє антикоагулянтного впливу [9]. Зважаючи на те, що ефект фондапаринуксу натрію пов'язаний з рівнем антитромбіну III, можна припустити, що мінімальне значення АЧТЧ у групі III порівняно з іншими групами може бути пов'язане також із зниженням показника антитромбіну III.

РФМК є маркером тромбінемії при внутрішньосудинному згортанні крові. Достовірно вищий

рівень РФМК у групі високого ризику свідчив на користь активації згортання крові, наявності великої кількості тромбіну й інших неспецифічних протеолітичних ферментів у кровотоку.

Зменшення фібринолітичної активності крові, за даними літератури, характеризується зростанням тромботичних ускладнень, або тромбофілії [4], при багатьох патологічних станах, зокрема ІХС [2]. За даними нашої роботи, серед пацієнтів жіночої статі з ГКС усіх трьох груп спостерігалось значне пригнічення фібринолізу (за даними тривалості ХІа-ЗФ) 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 із ГКС з елевацією сегмента ST можуть мати прогностичне значення. Враховуючи встановлену закономірність зв'язку отриманих змін коагулянтної та антикоагулянтної ланок гемостазу з чинниками ризику за

шкалою ТІМІ, виявлені показники плазмового гемостазу можна використовувати як контрольні для оцінки ризику виникнення протромбогенних порушень.

Висновки

1. Зростання чинників ризику несприятливого перебігу ГКС з елевацією сегмента ST у пацієнтів жіночої статі після проведення тромболітичної терапії, за даними оцінки плазмового гемостазу, характеризується протромбогенними змінами у вигляді гіперкоагуляції та зниження резерву власних антикоагулянтів і активності фібринолізу.

2. Вираженість тромбофілії, за даними оцінки коагуляційної та антикоагуляційної ланок гемостазу, асоціювалась із зростанням ризику летальності (> 4 %) за шкалою ТІМІ, що зумовлює необхідність оцінки протромбогенних порушень як додаткового чинника несприятливого перебігу ГКС з елевацією сегмента ST.

Список літератури

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза.— М.: Издатель «Ньюдиамед», 2008.— 292 с.
2. Гринштейн И.Ю., Савченко А.А., Савченко Е.А. и др. Метаболический статус тромбоцитов у больных стабильной стенокардией // Рос. кардиол. журн.— 2013.— № 6.— С. 23—27.
3. Ефремов А.П., Самсонова Е.Н., Пустоветова М.Г., Сафранов И.Д. // Патология системы гемостаза.— 2011.— С. 6—7.
4. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза // Казанский мед. журн.— 2013.— Т. 94 (№ 5)— С. 711—719.
5. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия // Атеротромбоз.— 2008.— № 1.— С. 22—27.
6. Парахонский А.Д., Адамчик А.С. Оценка и коррекция гемостаза при атеросклерозе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.— 2012.— № 7— С. 89.
7. Falk E., Nakano M., Bentzon J.F. et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view // Eur. Heart J.— 2013.— Vol. 34.— P. 719—728.
8. Fox K.A., Anderson F.A.Jr., Dabbous O.H. et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Heart.— 2007.— Vol. 93. P. 177—182.
9. Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., Samama M.M. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest.— 2012.— Vol. 141 (Suppl. 2).— P. 24—43.
10. Lee K.L., Woodlief L.H., Topol E.J. et al. 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 // Circulation.— 1995.— Vol. 91.— P. 1659—1668.
11. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. 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 // Circulation.— 2000.— Vol. 102.— P. 2031—2035.
12. Steg Ph.G., James S.K., Atar D. et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines // Eur. Heart J.— 2012.— Vol. 33.— P. 2569—2619.
13. Yahagi K., Harry R. Davis, Arbustini E. et al. Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations // Atherosclerosis.— 2015.— Vol. 239.— P. 260—267.

Н.В. Нетяженко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Оценка параметров плазменного гемостаза у женщин с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST

Цель работы — изучить изменения показателей коагуляционного звена системы гемостаза у женщин с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST с разным риском летальности по шкале ТІМІ.

Материалы и методы. Обследовано 45 женщин с установленным острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией сегмента ST, которые по шкале ТІМІ были распределены на три группы риска развития летального исхода в течение 30 дней после проведенного тромболитического лечения. Оценивали следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена по методу Клауса, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), активность системы протеина С, время ХІа-зависимого фибринолиза, активность антитромбина ІІІ.

Результаты и обсуждение. Женщины высокого риска летальности имели протромбогенные сдвиги в виде гиперкоагуляции (уменьшение АЧТВ, ТВ), снижение естественных антикоагулянтов (антитромбина ІІІ, протеина С) и сниженный фибринолиз (рост РФМК, уменьшение продолжительности ХІа-зависимого фибринолиза) по

сравнению с женщинами группы низкого риска (вероятность летальности < 1 %). Такие изменения прогрессировали с ростом факторов риска летальности по шкале TIMI на фоне проведения антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии.

Выводы. Рост факторов риска неблагоприятного течения ОКС с элевацией сегмента ST у пациентов женского пола после проведения тромболитической терапии, по данным оценки плазменного гемостаза, характеризуется протромбогенными изменениями в виде гиперкоагуляции и снижения резерва собственных антикоагулянтов и активности фибринолиза. Выраженность тромбофилии, по данным оценки коагулянтного и антикоагулянтного звеньев гемостаза, ассоциировалась с ростом риска летальности (> 4 %) по шкале TIMI, что обуславливает необходимость оценки протромбогенных нарушений в качестве дополнительного фактора неблагоприятного течения ОКС с элевацией сегмента ST.

Ключевые слова: тромбоз, острый коронарный синдром, женщины, риск.

N.V. Netyazhenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The assessment of plasma hemostasis parameters in women with acute coronary syndrome with segment ST elevation

Objective. To study the changes in coagulation parameters level of hemostasis in women with acute coronary syndrome with segment ST elevation with different mortality risk based on a scale TIMI.

Materials and methods. The study involved 45 women with established acute coronary syndrome (ACS) with elevation segment ST, divided by TIMI scale into 3 groups of the risk of fatal outcome within 30 days following a thrombolysis. The following parameters of hemostasis have been evaluated: activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen concentration by Claus's method, amount of soluble fibrin monomer complexes (SFMK), the activity of protein C system, XIIa time dependent fibrinolysis, the activity of antithrombin III.

Results and discussion. Women at high risk of mortality had protrombotic changes in the form of a hypercoagulable state (decrease APTT, TT), reducing natural anticoagulants (antithrombin III, protein C) and suppressed fibrinolysis (SFMK growth, reducing the duration XIIa-dependent fibrinolysis) compared with women of low risk (probability of mortality < 1 %). Such changes progressed with increasing risk factors for mortality TIMI scale against the backdrop of anticoagulant and antiplatelet therapy.

Conclusions. The increase of risk factors unfavorable course of ACS with segment ST elevation in female patients after thrombolytic therapy according to plasma hemostasis evaluation, were characterized with thrombotic changes in the form of a hypercoagulable state and reduce its own reserve anticoagulant and fibrinolytic activity. Severity of thrombophilia evaluation according to coagulation and hemostasis anticogulative links associated with increased risk of mortality (> 4 %) on a scale TIMI, which necessitates evaluation of thrombotic changes as an additional factor of unfavorable ACS with elevation segment ST.

Key words: thrombosis, acute coronary syndrome, women, risk.