

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.127-005.8:616.151.5

ЗМІНИ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST



Нетяженко Нонна Василівна,
netyazhenko@bigmir.net

Нетяженко Н.В.¹, Пастушина А.І.¹, Ляхоцька А.В.¹, Герула О.М.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ, Україна

Ключові слова: плазмовий гемостаз, антикоагулянти, ТІМІ, фібриноліз.

Вступ. Актуальність вивчення перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) серед жінок не викликає сумнівів через триваючу високу летальність та смертність, в той час як серед протилежної статі вдалось досягти вагомих успіхів [3]. Призначення лікування, в тому числі антикоагулянтів, на сьогодні не має розбіжностей між двома статями, проте потребує детального вивчення задля зменшення розвитку несприятливих побічних подій.

Антикоагулянтна терапія є важливою складовою терапією гострого коронарного синдрому (ГКС) з елевацією сегмента ST. Особливості будови 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 [2] Перебіг атеросклерозу тісно пов'язаний із станом системи гемостазу, проте вивчення взаємозв'язку її ланок серед жінок та чоловіків практично не визначався. Тому пошук нових критеріїв для прогнозування несприятливих явищ дозволить суттєво підвищувати ефективність виявлення і профілактику тромботичних ускладнень.

Мета дослідження порівняння змін різних ланок гемостазу при лікуванні пацієнтів чоловічої та жіночої статі з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.

Матеріали та методи Під нашим спостереженням знаходились 105 хворих, 45 з яких склали жінки, з діагнозом ГКС з елевацією сегмента ST віком від 48 до 68 років. Діагноз встановлювався згідно критеріям настанови Євро-

пейського товариства кардіологів (ЄТК) [8]. Лікування хворих виконувалось впродовж 2011/2012 рр. у відділенні кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, де всім хворим була проведена тромболітична терапія впродовж не пізніше 6 годин від початку основних симптомів. Критеріями виключення були кардіогенний шок або гострий перикардит, симптоми розшаровуючої аневризми аорти, інфаркт спровокованого аритмією або інфекцією; геморагічні ризики, рівень тромбоцитів <150 та >450 · 10⁹/л, підвищення до моменту включення в дослідження після появи симптомів ГКС підвищення систолічного >180 мм рт ст, або діастолічного >110 мм рт ст., перенесений геморагічний або ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, велике хірургічне втручання <3 місяців, серцево-судинна реанімація, тривала терапія нестероїдними протизапальними препаратами та антикоагулянтами, зокрема пероральними антикоагулянтами, блокаторами Пв/Ша рецепторів, низькомолекулярними (НМГ) або нефракційними гепаринами (НФГ) до моменту госпіталізації з приводу основного захворювання; серцева недостатність (СН) ІІ-ІІІ стадії за класифікацією Стражеска-Василенка, фракція викиду лівого шлуночка менше 45%, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатія, легенева гіпертензія, цукровий діабет типу 1, тяжкі хронічні захворюваннями нирок (із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) та печінки із порушенням їх функцій та іншими тяжкими супутніми захворюваннями, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців.

За шкалою ТІМІ, створеної для прогнозування летальності гострого інфаркту міокарда із елевацією сег-

мента ST впродовж наступних 30 днів після проведеної фібринолітичної терапії [7], 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 чоловіки склали групу III із ризиком $e^{*}4\%$. Групи були співставними за віком, супутніми захворюваннями, лікуванням до та впродовж госпіталізації основного захворювання.

Пацієнтам був проведений фібриноліз (стрептокіназа, альтеплаза). Всі пацієнти отримували фундапарінукс натрія 2,5 мг в/в болюсно, потім підшкірно в дозі 2,5 мг один раз на день протягом 8дб. Були призначені антитромбоцитарні препарати – ацетилсаліцилова кислота (АСК) в навантажувальній дозі 150-325 мг і в подальшому в дозі 75-100 мг (100% хворих) та клопидогрель в дозі 300 мг у пацієнтів ≤ 75 років, і в подальшому в дозі 75 мг (100% хворих), антикоагулянти (фундапарінукс натрію), статини, в-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нітрати. Лікування ГКС та його ускладнень виконувалось відповідно до настанови [8].

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

Показники гемостазу досліджувались на коагулометрії “Amellung” КС 4А (фірми “Еко-Med-Poll”, Австрія) з використанням реактивів “Технологія стандарт” та “Ренам” (Росія). Кількість тромбоцитів визначалась на момент включення у дослідження кондуктометричним методом при використанні гематологічного аналізатору Mindray BC 2800 (Mindray, Китай).

Методи дослідження плазмово-коагуляційної ланки гемостазу включали наступні тести: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) по Саен, тромбіновий час (ТЧ), концентрацію фібриногену за методом Клауса, кількість розчинних фібрин мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим методом кількісно, час ХПа залежного фібринолізу за Г.Ф. Єреміним і А.Г. Архіповою [1,2].

Для лабораторної оцінки ланки природніх інгібіторів згортання крові використовувались наступні методи: визначення активності антитромбіну III (АТ III) та протеїну С методом хромогенного субстрату.

Всі дослідження виконувались в бідній тромбоцитами плазмі. Згідно стандартизованої методики дослідження плазмового гемостазу [1].

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, які були співставними з групами хворих за віком та співвідношенням статей.

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).

Результати та обговорення. Дані проведених коагулологічних досліджень наведені в табл.1. Слід зауважити, що всі показники досліджуваних параметрів гемостазу,

Таблиця 1.

Значення показників плазмового гемостазу у пацієнтів обох статей трьох груп

Групи	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)
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±0,05	2,33±0,05	3,9±0,1*** ♀♀♀	4,6±0,6***	4,0±0,01*** ♀♀♀	4,9±0,7***	4,2±0,02***♀♀	5,4±0,5***###■
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, $\times 10^{-2}$, 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***###■■■
Тромбоцити, 200-410 $\times 10^9$	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

Примітка: 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

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 поступово 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) у 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 у 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 в 11,0%. В групі високого ризику за ТІМІ різниця між статями складала 19,6% з переважанням активності АТ III 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 II ($0,61 \pm 0,05$ НС у чоловіків проти $0,56 \pm 0,2$ НС у жінок) та в групі III ($0,61 \pm 0,03$ НС у чоловіків та $0,51 \pm 0,7$ у жінок) досягаючи різниці 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 II пацієнти чоловічої статі на 9,3% мали нижчий рівень в порівнянні із жінками ($p < 0,05$), а вже в групі III різниця досягала 18,2% ($p < 0,001$).

У чоловіків на ГКС з елевацією сегмента ST не встановлено чіткої динаміки змін ХІа залежного фібринолізу, проте відмічено поступове пригнічення серед жінок досліджуваних груп (всі $p < 0,05$). Гендерні відмінності тривалості ХІа залежного фібринолізу були відмічені в групах II до 27,0% ($36,2 \pm 1,1$ у чоловіків проти $46,0 \pm 2,2$ у жінок) та III до 73,9% ($36,8 \pm 0,4$ проти $64 \pm 0,6$, відповідно) (всі $p < 0,001$).

Обговорення. 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 фондапарінуксу 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 антифактору Ха [5,6]. В той же час фондапарінукс може подовжувати і тривалість АЧТЧ [4], 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 III. 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 встановлено зростання концентрації фібриногену, додаткового чинику ризику несприятливого перебігу ГКС [9], 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 тромбозу, було виявлено при порівняльному аналізі поведінки системи природних антикоагулянтів серед жінок досліджуваних груп. Так, встановлена стійка тенденція до одночасного зниження АТ III та протеїну С достовірно відрізнялась від чоловіків групи II та III. Крім того, виснаження активності АТ III 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 ХІа залежного фібринолізу) з найбільш достовірними відмінностями від чоловіків в групі високого ризику за шкалою ТІМІ.

Висновки.

1. 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.
2. Показники гемостазу у жінок на ГКС з елевацією сегмента ST груп помірного 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 тромбозів.

3. Однчасне виявлення гіперкоагуляційних зсувів у вигляді вкорочення АЧТЧ та ТЧ в групі високого ризику серед жінок поряд із зниженням активності АТ III та протеїну С в групах помірного та високого ризику свідчить про порушений баланс системи прокоагулянтів із основними компонентами антикоагулянтної та фібринолітичної систем у жінок в порівнянні із чоловіками на ГКС з елевацією сегмента ST.

Рецензент: д.мед.н., проф. Мойсєєнко В.О.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза – М.: Издатель "Ньюдиамед", 2008- 292 С.
2. Бокарев И.Н., Доронина А.М., Козлова Т.В. Лабораторные методы исследования свертывания крови: Методические рекомендации АТГПСС им. А. Шмидта –Б.А. Кудряшова . Второе издание 2011.
3. Нетяженко Н.В. Відмінності ішемічної хвороби серця у жінок та чоловіків // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – №4(84). – С.95-100.

4. Eller T. et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests //Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2014. – Т. 52. – №. 6. – С. 835-844.

5. Hirsh J. et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // Chest Journal. – 2008. – Т. 133. – №. 6 suppl. – С. 141S-159S.

6. Johnson P. N. et al. Fondaparinux Monitoring: Need for a Local Fondaparinux-Calibrated Anti-F actor Xa Assay //The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. – 2013. – Т. 18. – №. 4. – С. 318-319.

7. Morrow D. 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. – Т. 102. – №. 17. – С. 2031-2037.

8. Van de Werf F. et al. 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 // European heart journal. – 2008. – Т. 29. – №. 23. – С. 2909-2945.

9. Willeit P., Thompson A., Aspelund et al. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. // PLoS ONE. – 2013. – №8 (2). – P.1-13.

ИЗМЕНЕНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST

Нетяженко Н.В.¹, Пастушина А.И.¹,
Ляхоцкий А.В.¹, Герулы О.М.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Александровская клиническая больница, г. Киев, Украина

Резюме. В статье рассмотрены результаты исследования гемостаза у женщин с острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией сегмента ST по сравнению с мужчинами. Было обследовано 105 больных, 45 из которых составили женщины. По шкале TIMI пациенты мужского и женского пола были распределены на три группы. Группу I составили 15 женщин и 20 мужчин с риском летальности <1%, группу II в -15 женщин и 18 мужчин с риском от 1 до 4%, и 15 женщин и 22 мужчины составили группу III с риском ≥4%. Группы были сопоставимы. Методы исследования плазменно-коагуляционного звена гемостаза включали следующие тесты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена, количество растворимых фибрин мономерных комплексов, время XIIa зависимого фибринолиза. Для лабораторной оценки звена природных ингибиторов свертывания крови использовались следующие методы: определение активности антитромбина III и протеина С методом хромогенного субстрата. Рост риска летальности в течение 30 дней при ОКС по шкале TIMI ассоциируется с углублением гендерных различий показателей гемостаза, которые наиболее ярко проявляются в группах высокого и очень высокого риска.

Ключевые слова: плазменный гемостаз, антикоагулянты, TIMI, фибринолиз.

CHANGES OF COAGULATION IN MEN AND WOMEN WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST SEGMENT ELEVATION

¹N.V. Netyazhenko, ¹A.I. Pastushina,
¹A.V.Lyakhotskaya, ²O.M. Herula

¹Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

²Alexander hospital, Kiev, Ukraine

Summary. The article describes the results of a study of hemostasis in women with acute coronary syndrome (ACS) with ST-segment elevation compared to men. 105 patients were examined, 45 of whom were women. On a scale TIMI patients of both sexes were divided into three groups. The I group consisted of 15 women and 20 men with a risk of mortality <1% in group II – 15 women and 18 men with a risk of 1 to 4%, and 15 women and 22 men were the group III with the risk of ≥4%. The groups were comparable. Research methods plasma coagulation hemostasis included the following tests: activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (PT), fibrinogen concentration, the amount of soluble fibrin monomer complexes, while XIIa dependent fibrinolysis. For laboratory evaluation level of natural inhibitors of blood coagulation following methods were used: determination of the activity of antithrombin III and protein C by a chromogenic substrate. Increased risk of mortality within 30 days in ACS scale TIMI associated with the deepening of gender differences in hemostasis, which are most pronounced in high and very high risk. Simultaneous detection of hypercoagulation shifts in a shortening of the aPTT and PT in the high-risk group of women next to decreased activity of antithrombin III and protein C in the moderate and high risk disclose a violation of the balance of procoagulants with the major components of anticoagulant and fibrinolytic systems in women compared with men ACS segment elevation ST.

Key words: plasma hemostasis, anticoagulants, TIMI, fibrinolysis.