

УДК 616.12+612.115]-055.2

# 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

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** коагуляційний гомеостаз, серцево-судинні події, шкала SCORE, жінки

Тісний зв'язок атеросклерозу з процесами підвищеного тромбоутворення, які зазвичай обумовлені активацією тромбоцитарного гомеостазу, на сьогодні не викликає жодних сумнівів. Це знайшло відображення в дослідженнях останніх десятиріч [3, 13].

Так, дестабілізація ішемічної хвороби серця (ІХС) унаслідок ерозій, розриву атеросклеротичної бляшки поглиблює процеси коронар-тромбозу, клінічним виявом яких є гострий коронарний синдром. Лавиноподібність тромбоутворення зазвичай ініціюють етапи коагуляції на тлі виснаженого фібринолізу. Епідеміологічні дослідження, в яких вивчали ризик розвитку раннього та прогресивного атеросклерозу, найбільш вагомими предикторами серед чинників гомеостазу визначили підвищення рівня фібриногену та ліпопротеїнів, а також низький рівень антитромбіну, мутація гена V фактора та тромбоцитоз [5, 15]. Ці дослідження переважно проводили за участю здорових чоловіків, пацієнтів зі стабільною стенокардією та тих, які мали в анамнезі гострий інфаркт міокарда.

Останнім часом у літературі все більше уваги приділяють поширеності серцево-судинних захворювань та пов'язаній з ними більшій летальності серед жінок [1, 6, 9]. Неприятливий перебіг атеросклеротичного ураження судин частково може бути обумовлений особливостями змін коагуляційного гомеостазу в жінок унаслідок вікових змін, а саме – впливом значно зменшеної секреції естрогенів. Так, за даними окремих авторів, у фізіологічний клімактеричний

період відбувається вікова перебудова системи гемостазу, яка характеризується підвищенням зсідання крові та зміною функціональної активності тромбоцитів. Водночас порівняльний аналіз чинників коагуляційного гомеостазу з оцінкою його основних ланок, зокрема активності прокоагулянтів, фібринолізу ланки та інгібіторів зсідання крові, у пацієнтів обох статей практично не виконувався або мав обмежений характер. Отже, вивчення гомеостазу плазми крові 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 виникнення атеротромботичних ускладнень.

Мета роботи – оцінити показники системи коагуляційного гомеостазу в пацієнтів з різним ступенем ризику виникнення фатальних серцево-судинних подій упродовж 10 років та виявити їх особливості у жінок.

## Матеріал і методи

У проспективне дослідження увійшли 92 хворих на артеріальну гіпертензію, серед яких 38 (41,3 %) чоловіків і 54 (58,7 %) жінки віком у середньому (58,2±3,4) року. Враховуючи стать, вік, рівень систолічного артеріального тиску, куріння і рівень загального холестерину (ЗХС), пацієнти за шкалою SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [12] були розподілені на чотири групи ризику розвитку фатального серцево-судинного захворювання протягом наступних 10

років. I групу становили 22 особи з низьким ризиком (< 1 %), II групу – 20 хворих з помірним ризиком (1–5 %), III групу – 20 хворих з високим ризиком (5–10 %), IV групу – 30 хворих з дуже високим серцево-судинним ризиком ( $\geq 10$  %). Пацієнти з низьким і помірним ризиком перебували на лікуванні в денному стаціонарі, а високого і дуже високого ризику – у відділенні кардіології Дорожньої клінічної лікарні № 2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця» м. Києва, бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Пацієнтів не залучали в дослідження за наявності таких критеріїв: рівень тромбоцитів <  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  та >  $450 \cdot 10^9/\text{л}$ , ознаки тяжкої серцевої недостатності IIБ–III стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка, фракція викиду лівого шлуночка менше 45 %, природжені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатії, перикардит, легенева артеріальна гіпертензія (АГ), перенесений геморагічний та ішемічний інсульт, цукровий діабет 1-го та 2-го типу, тяжкі хронічні захворювання нирок із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації <  $30 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$  і печінки з порушенням їх функцій та інших тяжких супутніх захворювань, що, ймовірно, зменшують тривалість життя протягом наступних 12 міс. Крім того, критеріями залучення були задокументована ІХС при інвазивному або неінвазивному дослідженні (такому як коронарна ангіографія, радіонуклідна візуалізація, стрес-ехокардіографія, атеросклеротична бляшка в сонній артерії при ультразвуковому дослідженні), а також попередня тривала антитромбоцитарна терапія, зокрема ацетилсаліциловою кислотою, клопідогрелем, дипіридамолом та прийом нестероїдних протизапальних препаратів упродовж останніх 6 міс.

Усім хворим на момент залучення в дослідження визначали кількість тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатора Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією підрахунку формених елементів, заснованій на кондуктометричному методі. Відповідно до мети дослідження, у всіх пацієнтів оцінювали показники системи гемостазу з використанням сучасних стандартизованих лабораторних тестів. Усім хворим одноразово визначали сім показників системи гемостазу: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), концентрацію фібриногену за методом Клауса, кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), активність системи про-

теїну С, час XIIIа-залежного фібринолізу, активність антитромбіну III. На коагулометрі Amellung KC 4A (Еко-Med-Poll, Австрія) визначали показники гемостазу плазми крові з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія). Усі дослідження виконували в бідній на тромбоцити плазмі, отриманій шляхом центрифугування плазми крові при швидкості 3000 об./хв (1500 g) протягом 20 хв. Багату на тромбоцити плазму отримували при центрифугуванні із цитратом натрію цільної крові при швидкості 1000 об./хв протягом 10 хв, згідно зі стандартизованою методикою дослідження гемостазу плазми крові [2].

АЧТЧ визначали як час зсідання декальцинованої плазми після додавання до неї каолін-кефалін-кальцієвої суміші. Остання активує фактори XII, V та VIII гемокоагуляції. Таким чином, за допомогою АЧТЧ оцінювали здатність формування фібрину шляхом послідовної взаємодії всіх факторів зсідання крові – XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I.

ТЧ відображав взаємодію тромбіну із фібриногеном – кінцевий етап зсідання крові – і вимірювався у секундах при додаванні тромбіну до утворення згустку.

Кількість РФМК визначали, оцінюючи час появи в досліджуваній плазмі пластівців фібрину після додавання до неї о-фенантроліну. Швидкість їх утворення залежала від концентрації РФМК. Фенантроліновий тест вважають одним із найбільш чутливих для оцінки активності проміжних етапів тромбоутворення.

Метод визначення фібриногену за Клаусом полягав у взаємодії фібриногену з тромбіном у високій концентрації (для заперечення дії антитромбінів) у плазмі, при цьому за таких умов час реакції утворення згустків залежав лише від кількості фібриногену.

Для дослідження активності антитромбіну 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 зсідання стандартного розчину фібриногену. Чим вища активність антитромбіну III у досліджуваній плазмі, тим нижча залишкова активність тромбіну, і тим повільніше відбувалося утворення згустку.

Активация ендогенного протеїну С відбувалася під дією фракції отрути щитомордника (Agkistrodon contortrix), що подовжує час зсідання плазми в тесті АЧТЧ. У плазмі крові хво-

рих з дефіцитом протеїну С або за наявності мутації фактора V подовження АЧТЧ при додаванні активатора було менш вираженим, ніж у нормі.

Тест визначення фібринолітичної активності плазми крові (XIIa-залежний фібриноліз) полягав у вимірюванні часу повного лізису еуглобулінової фракції, отриманої з плазми крові при осадженні в кислому середовищі, яка містить фактори зсідання крові та фібринолізу. Із плазми крові виділяли еуглобулінову фракцію, яка містила плазміноген, фібриноген, фактор зсідання та не містила інгібітори фібринолізу. При додаванні до цієї фракції хлористого кальцію утворювався згусток фібрину, який у подальшому лізувався плазміном. Реакція активувалася фактором XIIa. Час від моменту утворення згустку до його розчинення виражав фібринолітичну активність плазми крові.

Таким чином, обраний перелік досліджуваних параметрів дозволяв вивчити та оцінити всі ланки гемостазу плазми крові: прокоагулянтну (АЧТЧ, ТЧ, фібриноген, РФМК), фібринолітичну (XIIa-залежний фібриноліз) та антикоагулянтну (активність антитромбіну III та протеїну С).

Для вивчення нормативних показників використано дані комплексного гемостазіологічного обстеження 20 практично здорових осіб (контрольна група), що не мали в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда, в яких не було клінічних ознак стенокардії, серцевої недостатності, цукрового діабету, АГ, які були зіставними з групами хворих за віком та співвідношенням статей.

При статистичній обробці результатів для оцінки достовірності різниці між середніми величинами використовували 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, наведені в роботі, представлено у вигляді середнього ( $M$ ) та стандартної помилки середнього ( $m$ ).

## Результати та їх обговорення

Пацієнти досліджуваних груп не відрізнялися за співвідношенням статей та супутніми захворюваннями, проте згідно з критеріями

розподілу за шкалою SCORE, відрізнялися за віком, частотою куріння, рівнем систолічного артеріального тиску та ЗХС (табл. 1). Середній вік пацієнтів I групи становив ( $52,5 \pm 2,1$ ) року, II групи – ( $57,1 \pm 1,1$ ) року, III групи – ( $62,2 \pm 3,2$ ) року, IV групи – ( $68,3 \pm 3,1$ ) року (всі  $P < 0,05$ ). У чоловіків II групи частіше виявляли ожиріння, обтяжену спадковість та АГ, а серед осіб обох статей – порушення ліпідного обміну порівняно з I групою ( $P < 0,05$ ). Групу пацієнтів з високим ризиком відрізняло від групи з низьким ризиком більша частота куріння (30,0 проти 8,3 %,  $P < 0,001$ ) і ожиріння (60,0 проти 16,7 %,  $P < 0,001$ ) серед жінок та наявність АГ і порушень ліпідного обміну в осіб обох статей ( $P < 0,001$ ). У групі з високим ризиком пацієнти обох статей частіше мали порушення ліпідного обміну порівняно з групою осіб з помірним ризиком ( $P < 0,05$ ). Групу високого ризику склали пацієнти, які достовірно частіше курили порівняно зі всіма групами і мали обтяжену спадковість ( $P < 0,05$ ), АГ і порушення ліпідного обміну ( $P < 0,001$ ) порівняно з пацієнтами з низьким ризиком. Групи осіб з дуже високим ризиком та пацієнтів з помірним ризиком, окрім віку, відрізнялися за частотою куріння (відповідно  $P < 0,001$ ,  $P < 0,05$ ) і рівнем ЗХС ( $P < 0,001$  для чоловіків і  $P < 0,01$  для жінок). У середині кожної групи пацієнти обох статей не відрізнялися за чинниками серцево-судинного ризику та попереднім лікуванням.

Пацієнти з низьким ризиком не отримували постійного лікування, в той час як усі пацієнти з помірним, високим та дуже високим ризиком постійно приймали  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та тіазидні діуретики з приводу АГ та статини з приводу дисліпідемії. Помітної різниці щодо використання вказаних засобів у II, III і IV групах не виявлено.

При лабораторному обстеженні на момент залучення в дослідження пацієнти всіх груп не відрізнялися за середньою кількістю тромбоцитів у венозній крові ( $(289,0 \pm 5,2) \cdot 10^9/\text{л}$  в I групі,  $(296,0 \pm 6,3) \cdot 10^9/\text{л}$  в II групі,  $(280,0 \pm 4,3) \cdot 10^9/\text{л}$  в III групі,  $(285,0 \pm 6,1) \cdot 10^9/\text{л}$  в IV групі), що відповідало показнику в осіб контрольної групи ( $(292,0 \pm 3,2) \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $P > 0,05$ ).

Значення показників гемостазу плазми крові у пацієнтів досліджуваних груп наведено в табл. 2. При оцінці коагуляційної ланки гемостазу визначено скорочення АЧТЧ у жінок з помірним ризиком майже на 9 % ( $P < 0,05$ ) порівняно зі здоровими, в той час як чоловіки мали досто-

Таблиця 1

Клінічна характеристика на момент залучення в дослідження хворих з різним ступенем ризику розвитку фатального серцево-судинного захворювання впродовж наступних 10 років

Показник	I група (n=22)		II група (n=20)		III група (n=20)		IV група (n=30)	
	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=8)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=15)	Жінки (n=15)
Вік, роки, M±m	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***°△
Куріння	–	1 (8,3 %)	–	2 (16,7 %)	2 (20,0 %)	3 (30,0)***°	9 (60 %)***°△	10 (66,7 %)***°△
Ожиріння	2 (20,0 %)	2 (16,7 %)	4 (50,0 %)*	6 (50,0 %)	4 (40,0 %)	6 (60,0)***	9 (60,0 %)	10 (66,7 %)
Обтяжена спадковість щодо ІХС	3 (30,0 %)	4 (33,3 %)	4 (50,0 %)*	6 (50,0 %)	5 (50,0 %)	4 (40,0 %)	11 (73,3 %)	12 (80,0 %)
АГ	–	2 (16,7 %)	8 (100,0 %)**	12 (100,0 %)**	10 (100,0 %)**	10 (100,0 %)**	15 (100,0 %)**	15 (100,0 %)
Порушення ліпідного обміну	0 (0 %)	1 (8,3)	1 (12,5)*	5 (41,7 %)**	8 (80,0 %)**°	8 (80,0 %)**°	15 (100,0 %)**°△	15 (100,0 %)**°△
<b>Попереднє лікування</b>								
β-адрено-блокатори	–	–	4 (50,0 %)**	5 (41,7 %)**	3 (30,0 %)**	3 (30,0 %)**	6 (40,0 %)**	7 (46,7 %)**
ІАПФ	–	–	6 (75,0 %)**	5 (41,7 %)**	6 (60,0 %)**	5 (50,0 %)**	8 (53,3 %)**	9 (60,0 %)**
Антагоністи кальцію	–	–	–	–	3 (30,0 %)**	4 (40,0 %)**	12 (80,0 %)**	10 (66,7 %)**
Статини	–	–	–	–	3 (30,0 %)**	2 (20,0 %)	5 (33,3 %)**	4 (26,7 %)
Тіазидні діуретики	–	–	–	–	–	–	4 (26,7 %)**	3 (20,0 %)

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими у I групі: \* P<0,05, \*\* P<0,01, \*\*\* P<0,001; у II групі: ° P<0,05, °° P<0,01, °°° P<0,001; у III групі: △ P<0,05, △△ P<0,01.

вірну різницю лише в групах з високим та дуже високим ризиком. Жінки ж цих груп відрізнялися не лише від здорових на 17,8 та 24,9 % відповідно, а й від попередніх груп (P<0,01 та P<0,001). Показник АЧТЧ був достовірно вищим порівняно з чоловіками у жінок III та IV груп, при цьому в IV групі виходив за нижню межу референтних значень. У 35,0 % жінок з дуже високим ризиком спостерігали скорочення АЧТЧ менше 28 с.

ТЧ достовірно відрізнявся у групах осіб з високим та дуже високим ризиком. Так, у жінок відповідно на 8,0 та 11,2 % швидше утворювався згусток, ніж у чоловіків цих груп (P<0,05 та P<0,01). У жінок III та IV груп достовірно скоротився ТЧ порівняно як з контрольною групою, так і з попередніми групами. При цьому в чоловіків достовірних змін у жодній групі не виявлено.

Вміст фібриногену був більшим у жінок з високим та дуже високим ризиком (на 9,1 та 10,8 %) порівняно з чоловіками цих же груп (P<0,05), при цьому за зазначеним показником від контрольної групи відрізнялися лише чоловіки в групі з дуже високим ризиком.

Як показники активності протизгортувальної системи крові визначалися активність анти-тромбіну III та антикоагулянтна система протеїну С. Активність антитромбіну III хоча і перебувала у всіх хворих у межах референтних значень, проте була достовірно нижчою від контролю вже у I групі на 8,5 % (P<0,05) у жінок із поступовим прогресивним зменшенням у кожній наступній групі на 11,4 % (P<0,01), 16,3 і 18,1 % (P<0,001) порівняно з контрольною групою та виявилася на 8,4 та 10,7 % меншою в групі жінок з високим та дуже високим ризиком порівняно з чоловіками (P<0,05).

Достовірне зниження активності антикоагулянтної системи протеїну С виявлено в групах жінок від помірного до високого ризику, а в чоловіків – лише в групі з високим ризиком. Протромбогенні зсуви системи гемостазу були достовірно більшими у жінок III та IV груп порівняно з чоловіками, що виявлялося зниженням активності протеїну С на 9 % в обох випадках.

Концентрація РФМК у групі осіб з помірним ризиком була достовірно вищою лише в жінок, і зростала з підвищенням ризику розвитку серце-

Таблиця 2

Значення показників гемостазу плазми крові в пацієнтів досліджуваних груп ( $M \pm m$ )

Показник (референтні значення)	Контрольна група (n=20)		I група (n=22)		II група (n=20)		III група (n=20)		IV група (n=30)	
	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=8)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=20)
АЧТЧ, с (35–45 с)	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* <sup>Δ</sup>	29,1± ±0,6***# <sup>○○</sup>	30,0± ±0,7***# <sup>○○ΔΔ</sup>	26,6± ±0,3***# <sup>○○○○</sup>
ТЧ, с (30–40 с)	33,4±0,2	34,1±0,4	33,1±0,3	32,4±0,5	32,2±0,4	30,2±0,7*	31,5±0,4 <sup>Δ</sup>	28,9± ±0,7****#	31,1± ±0,8 <sup>ΔΔ</sup>	27,6± ±0,4****# <sup>○</sup>
Фібриноген, г/л (2–4 г/л)	2,32±0,05	2,33±0,05	2,40±0,02	2,44±0,01	2,49±0,03	2,51±0,04	2,51±0,08 <sup>Δ</sup>	2,74± ±0,07****# <sup>○</sup>	2,58± ±0,05* <sup>Δ</sup>	2,86± ±0,03****# <sup>○○○○</sup>
Антитромбін III, % (80–120 %)	104,0±1,6	105,0±1,4	103,1±1,1	95,2±1,5*	101,0±1,2	92,1±1,9**	95,1±2,4 <sup>Δ</sup>	87,1± ±1,1****#	94,3±2,0* <sup>Δ</sup>	85,2± ±1,3****#
Протеїн С, НВ (0,7±1,3)	1,2±0,1	1,2±0,6	1,18±0,40	1,17±0,30	1,14±0,5	1,1±0,3*	1,12±0,4 <sup>Δ</sup>	1,02± ±0,50****#	1,1± ±0,4* <sup>Δ</sup>	1,0± ±0,7****# <sup>◆◆</sup>
РФМК, $\cdot 10^{-2}$ г/л (3–4 $\cdot 10^{-2}$ г/л)	3,3±0,3	3,4±0,5	3,41±0,20	3,55±0,10	3,51±0,30	3,71±0,80*	3,6±0,7* <sup>Δ</sup>	3,95± ±0,80****#	3,95± ±0,30****# <sup>○○○○</sup>	4,3± ±0,8****# <sup>○○○○◆</sup>
Час XIIa-залеж- ного фібринолізу, хв (4–12 хв)	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* <sup>ΔΔ</sup>	11,1± ±1,4****# <sup>○○○○</sup>	9,9± ±1,2****# <sup>○◆</sup>	12,2± ±1,8****# <sup>○○○○◆</sup>

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$ ; у I групі: #  $P < 0,05$ , ##  $P < 0,01$ , ###  $P < 0,001$ ; у II групі: °  $P < 0,05$ , °°  $P < 0,01$ , °°°  $P < 0,001$ ; у III групі: ◆  $P < 0,05$ , ◆◆  $P < 0,01$ ; порівняно з жінками: Δ  $P < 0,05$ , ΔΔ  $P < 0,01$ , ΔΔΔ  $P < 0,001$ . НВ – нормалізоване відношення.

во-судинних подій у пацієнтів обох статей. Водночас цей показник виходив за межі референтних значень у жінок з дуже високим ризиком. Гендерні відмінності, як і в попередніх випадках, виявлено в групах з високим та дуже високим ризиком з достовірним збільшенням концентрації РФМК у жінок на 9,2 та 8,8 %.

Характер змін фібринолітичної системи, оцінений за часом XIIa-залежного лізису, був подібним до попередніх показників, а саме достовірне пригнічення активності Хагеман-залежного фібринолізу виявлено в жінок порівняно з чоловіками у групах осіб з високим та дуже високим ризиком. У жінок IV групи цей показник виходив за межі референтних значень.

При аналізі взаємозв'язку між досліджуваними показниками гемостазу виявлено значущу негативну кореляцію кількості РФМК з АЧТЧ у жінок в групах з високим ( $r = -0,31$ ;  $P = 0,01$ ) та дуже високим ( $r = -0,71$ ;  $P = 0,03$ ) ризиком. Крім того, в жінок з високим ризиком реєстрували тісний кореляційний зв'язок між вмістом антитромбіну III і протеїну С та АЧТЧ (відповідно  $r = 0,74$ ;  $P = 0,05$  та  $r = 0,82$ ;  $P = 0,02$ ). Позитивна асоціація рівнів фібриногену та АЧТЧ була визначена в групах жінок з високим ( $r = 0,83$ ;  $P = 0,02$ ) та дуже високим ризиком ( $r = 0,91$ ;  $P = 0,04$ ). Взаємозв'язку параметрів гемостазу з віком не виявлено.

У сучасній медицині актуальна проблема – зростання частоти серцево-судинної патології у жінок, особливо в постменопаузальний період

[14]. Причиною таких зрушень, на думку окремих авторів, є різке зниження рівнів естрогенів в організмі жінки, що призводить до виникнення проатерогенних змін ліпідного профілю, прогресування АГ та порушення коагуляційного гомеостазу. Згідно з останніми даними, атеросклеротичне ураження судин супроводжується змінами гемостазу та фібринолізу ще до появи клінічних ознак серцево-судинних захворювань [17]. У цих випадках особливу увагу слід приділяти лабораторним методам виявлення гіперкоагуляції, яка є предиктором тромбоутворення.

При порівнянні показників системи гемостазу хворих з різним ризиком серцево-судинних подій і контрольною групою у пацієнтів з високим та дуже високим ризиком, зокрема в жінок, виявили такі протромбогенні порушення: скорочення АЧТЧ та ТЧ, збільшення рівня фібриногену, зниження антикоагулянтної активності протеїну С та антитромбіну III, збільшення кількості РФМК та подовження XIIa-залежного фібринолізу.

Визначення АЧТЧ використовують як скринінговий тест для оцінки внутрішнього каскаду зсідання крові, який відображає активність високомолекулярного кініногену, прекалікреїну, факторів коагуляції XII, XI, IX, VIII, X і V, протромбіну та, деякою мірою, вміст фібриногену [8]. Виявлене нами скорочення АЧТЧ у жінок з високим та помірним ризиком найбільш ймовірно свідчить про активацію зовнішнього механізму зсідання крові й ві-

дображає наявність у них тромбофілії, яка найчастіше пов'язана із резистентністю фактора V до активованого протеїну С, підвищеним рівнем фактора V або активованих факторів зсідання крові [18].

Відомо, що фібриноген, хоча й бере активну участь у коагуляційному каскаді, не стільки відображає прокоагулянтний стан, скільки у більшості випадків є маркером запалення [16]. Незважаючи на відсутність у нашому дослідженні гіперфібриногенемії в пацієнтів усіх груп, жінки з високим та дуже високим ризиком мали достовірно вищий рівень фібриногену, ніж пацієнти контрольної групи та хворі з низьким ризиком серцево-судинних подій. Крім того, тісний кореляційний зв'язок жінок у груп з високим та дуже високим ризиком 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 інфаркту міокарда та ішемічного інсульту [7, 17].

Примітно, що в жінок у нашому дослідженні виявили не тільки протромбогенні зміни показників гемостазу плазми крові, а й зміни в роботі протизгортувальної системи крові, а саме зниження активності антикоагулянтної системи протеїну С у жінок з помірним, високим та дуже високим ризиком та антитромбіну III – вже починаючи з групи осіб з низьким ризиком. Ці показники не лише відрізнялися від попередніх за ризиком груп, а й мали достовірні гендерні відмінності, при тому що у всіх випадках не виходили за межі референтних значень. Зауважимо, що у вказаних досліджуваних групах у всіх жінок був тривалий постменопаузальний період, а отримані нами результати збігаються з даними літератури [10, 11] та підтверджують, що постменопаузальний період асоціюється зі зниженням антикоагулянтної активності протеїну С, що може бути обумовлено збільшенням резистентності до активованого протеїну С (не пов'язаного із мутацією гена фактора V (мутація Лейдена) та/або зниженням активності його ко-фактора – протеїну S.

Достовірний тісний кореляційний зв'язок між антитромбіном III і протеїном С з АЧТЧ у групі з лише високим ризиком у жінок вказує на наявність у крові великої кількості активованих чинників зсідання, що може бути причиною зниження активності системи протеїну С.

На переважання активації зсідання крові в жінок порівняно з чоловіками вказують збільшена кількість РФМК та зростання тривалості XIIa-залежного фібринолізу в групах з високим та дуже високим ризиком. Достовірно вищий рівень РФМК, хоча і в межах референтних значень, свідчить про активацію процесів тромбоутворення, наявність великої кількості тромбіну та інших неспецифічних протеолітичних ферментів у плазмі крові й потенційну небезпеку розвитку тромбозів. Важливо, що РФМК є маркерами тромбінемії та внутрішньосудинного зсідання крові, на що непрямому вказує їх негативна кореляція з АЧТЧ.

## Висновки

1. Постменопаузальний період у жінок, незалежно від віку, супроводжується зростанням тромбогенного потенціалу, що виявляється підвищенням активності коагуляційної ланки гемостазу на тлі виснаження природних антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, ступінь вираження яких безпосередньо пов'язаний зі ступенем серцево-судинного ризику.

2. Виявлені порушення в системі зсідання крові в жінок з високим серцево-судинним ризиком свідчать про наявність у них тромбофілічних змін, що створює додаткову небезпеку тромботичних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

3. Збільшення серцево-судинного ризику за шкалою SCORE асоціюється з поглибленням гендерних відмінностей показників гемостазу, які найяскравіше виявляються в групах з високим та дуже високим ризиком і свідчать про більшу вразливість жінок до виникнення тромбофілії, що підтверджується наявністю тісних кореляційних зв'язків між показниками активованого часткового тромбопластинового часу та компонентами антикоагулянтної системи і маркерами активації тромбоутворення саме в цих досліджуваних групах.

## Література

1. Зволинская Е.Ю., Александров А.А. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 37–47.
2. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия // Атеротромбоз. – 2008. – № 1. – С. 22–27.
3. Явелов. И.С. Антитромботическая терапия после обострения ишемической болезни сердца: общие подходы и возможности индивидуализировать лечение // Лечебное дело. – 2011. – № 1. – С. 10–16.
4. Capodanno D., Angiolillo D.J. Impact of race and gender on anti-thrombotic therapy // Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 104. – P. 471–484.
5. Gong L.L., Peng J.H., Han F.F. et al. Association of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor polymorphism with myocardial infarction: a meta-analysis // Thromb. Res. – 2012. – Vol. 130. – P. 43–51.

6. Hansson G.K., Hamsten A. Atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology // Cecil Medicine / Eds. L. Goldman, A.I. Schafer. – 24th ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. – 70 p.
7. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // New Engl. J. Med. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
8. Lowe G.D.O., Rumley A., McMahon A.D. et al. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2014. – Vol. 24. – P. 1529–1534.
9. Maas A.H., van der Schouw Y.T., Regitz-Zagrosek V. et al. Red alert for women's hearts: The urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. Proceedings of the workshop held in Brussels on 'Gender Differences on Cardiovascular Disease' // Eur. Heart J. – 2011. – [Epub ahead of print].
10. Mackay M.H., Ratner P.A., Johnson J.L. et al. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 3107–3114.
11. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women 2011 Update: a guideline from the American Heart Association // Circulation. – 2011. – Vol. 123 (11). – P. 1243–1262.
12. Perk J., Guy De Backer, Gohlke H. et al. The 2012 European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
13. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2014. – Vol. 34 (11). – P. 2363–2371.
14. Sadowski M., Janion-Sadowska A., Gąsior M. et al. Gender-related benefit of transport to primary an-gioplasty: Is it equal? // Cardiol. J. – 2011. – Vol. 18. – P. 254–262.
15. Spiel A.O., Gilbert J.C., Jilma B. Von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1449–1456.
16. Stefanini G.G., Kalesan B., Pilgrim T. et al. Impact of sex on clinical and angiographic outcomes among patients undergoing revascularization with drug-eluting stents. // JACC: Cardiovascular interventions. – 2012. – Vol. 5, N 3. – P. 301–310.
17. 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.
18. Yarnell J., McCrum E., Rumley A. et al. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 332–342.

Надійшла 02.02.2015 р.

### Изменения активности свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с различной степенью риска сердечно-сосудистых событий

Н.В. Нетяженко, Т.И., Мальчевская О.Н. Пленова, А.И. Пастушина, А.В. Ляхоцкая

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

**Цель работы** – оценить показатели системы коагуляционного гомеостаза у пациентов с разной степенью риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет и выявить их особенности у женщин.

**Материал и методы.** В проспективное исследование вошли 92 больных, среди которых 38 (41,3 %) мужчин и 54 (58,7 %) женщины в возрасте в среднем (58,2±3,4) года. По шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) пациенты были разделены на 4 группы риска развития фатального сердечно-сосудистого заболевания в течение следующих 10 лет. I группа включала лиц с низким риском (< 1 %), II группа – с умеренным риском (1–5 %), III группа – больных с высоким риском (5–10 %), IV группа – с очень высоким риском (≥ 10 %). Всем больным однократно определяли показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена по методу Клауса, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), активность системы протеина С, время XIIa-зависимого фибринолиза, активность антитромбина III.

**Результаты.** У пациентов с высоким и очень высоким риском, в частности у женщин, выявлены следующие протромбогенные нарушения: укорочение АЧТВ и ТВ, повышение уровня фибриногена, снижение антикоагулянтной активности протеина С и антитромбина III, увеличение РФМК и удлинение XIIa-зависимого фибринолиза. Установлены достоверные различия противосвертывающей систем крови, а именно – снижение активности антикоагулянтной системы протеина С у женщин с умеренным, высоким и очень высоким риском и антитромбина III, уже начиная с группы с низким риском. Указанные показатели отличались не только от предыдущих по риску групп, а имели и достоверные различия.

**Выводы.** Постменопаузальный период у женщин, независимо от возраста, сопровождается ростом протромбогенного потенциала, проявляется повышением активности коагуляционного звена гемостаза на фоне истощения природных антикоагулянтов и угнетением фибринолиза, выраженность которых непосредственно связана со степенью сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** коагуляционный гомеостаз, сердечно-сосудистые события, шкала SCORE, женщины.

### Changes in blood coagulation and anticoagulation factors activity in women with different risks of cardiovascular events

N.V. Netyazhenko, T.Y. Malchevska, O.M. Plyenova, A.I. Pastushyna, A.V. Lyakhotska

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to evaluate coagulation system homeostasis in patients at risk of fatal cardiovascular events for 10 years, and identify their characteristics among females.

**Material and methods.** The prospective study included 92 patients, including 38 (41.3 %) men and 54 (58.7 %) women, average age 58.2±3.4 years. Using SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) scale, patients were divided into 4 groups of fatal cardiovascular disease risk over the next 10 years: group I of low risk < 1 %, group II – with a moderate risk ≥ 1 to 5 %, group III – patients with a high risk of > 5 to < 10 %, IV group – very high risk ≥ 10 %. In all patients parameters of hemostasis were determined: activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen concentration by Claus method, amount of soluble fibrin monomer complexes (RFMK), protein C system activity, XIIa time dependent fibrinolysis, the activity of antithrombin III.

**Results.** Among patients with high and very high risk, particularly in women, we have found the following prothrombotic violations: shortening of APTT and thrombin time, increase of fibrinogen levels, decreased anticoagulant activity of protein C and antithrombin III, RFMK increase and extended XIIa dependent fibrinolysis. Significant differences of anticoagulant blood system were established, namely, reduced activity of protein C anticoagulant system among women at moderate, high and very high risk and antithrombin III, beginning with low risk. These figures differed not only compared to neighbour risk groups, and had significant gender differences.

**Conclusions.** Postmenopausal women, regardless of age, had increased thrombotic potential. This is manifested by increased activity of coagulation homeostasis combined with depletion of natural anticoagulants and inhibition of fibrinolysis. The severity of these changes is directly related to the degree of cardiovascular risk.

**Key words:** coagulation homeostasis, cardiovascular events, scale SCORE, women.