

УДК 616.151.5:616.127-005.4-055.2

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ В ЖІНОК З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

О.М. Барна

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, статеві особливості, гемостаз.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є широкорозповсюдженим захворюванням. У більшості економічно розвинених країн світу ІХС посідає провідне місце серед усіх причин захворюваності, тимчасової та стійкої втрати працездатності, смертності. До останнього часу вважалося, що ІХС — хвороба чоловіків середнього віку, у зв'язку з чим більшість широкомасштабних досліджень цього захворювання проводили в чоловічих виборках. Крім того, націленість як лікарів, так і пацієнтів, на виявлення ІХС у жінок значно знижена, що зумовлює низьку діагностику цієї патології у жіночій популяції. Складність встановлення діагнозу ІХС у жінок пов'язана із особливостями діагностики і труднощами при інтерпретації певних діагностичних тестів [5].

Актуальність проблеми ІХС у жінок зумовила появу особливої програми Європейського кардіологічного товариства (ЄКТ) «Жінка в серці» («Women at Heart») у травні 2005 р. Ця програма покликана привернути увагу медичних працівників до зростання кількості серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жінок і сприяти поліпшенню виявлення та лікування цих захворювань.

Залежно від статі ІХС характеризується епідеміологією, частотою виникнення, факторами ризику ІХС, клінічними проявами стенокардії та інфаркту міокарда (ІМ), відповідями на лікування. Очевидно, це пояснюється відмінностями в анатомії та фізіології серцево-судинної системи (ССС) у жінок та чоловіків. Тому важливим є вивчення особливостей патофізіологічних механізмів розвитку ІХС у жінок. З різних ланок патогенезу ІХС в останні роки особлива увага приділяється вивченню системи гемостазу, зокрема її ролі у дестабілізації атеросклеротичного процесу і виникненні гострих коронарних синдромів (ГКС).

У гендерному відношенні при дослідженні ІХС виявлено окремі факти [8, 12], які опосередковано свідчать про наявність відмінностей у стані гемостазу (різна частота гострих і хронічних форм ІХС у чоловіків та жінок, різна ефективність і побічні ефекти видів терапії, які впливають на гемостаз, різна частота ретромбозів у чоловіків і жінок після

реваскуляризаційних процедур). Разом з тим ґрунтовного порівняльного аналізу системи гемостазу у чоловіків і жінок при ІХС у доступній нам літературі не знайдено.

Ураховуючи зазначене вище, ми поставили за мету дослідити стан системи гемостазу у жінок зі стабільними та гострими формами ІХС, а також порівняти його з таким у жінок у менопаузі (яка розглядалась як фактор ризику розвитку ІХС у майбутньому) без ІХС та у чоловіків з ІХС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 24 жінки зі стабільними формами ІХС (10 жінок зі стабільною стенокардією напруження II—III функціонального класу (ФК) у період пременопаузи (I група) і 14 — зі стабільною стенокардією напруження II—III ФК у період постменопаузи (II група)), 27 жінок з ГКС (12 — у період пременопаузи і 15 — у період постменопаузи).

Діагноз ІХС було верифіковано за позитивними навантажувальними тестами, даними коронарографії або за наявності в анамнезі перенесеного ІМ [6]. Діагноз стенокардії і ГКС ставили відповідно до існуючих Європейських Рекомендацій [10, 11].

Крім того, нами були сформовані дві групи порівняння — здорові жінки в період постменопаузи (25 жінок з природною та хірургічною менопаузою) і чоловіки зі стабільними та гострими формами ІХС. Контрольну групу склали 15 здорових жінок зі збереженою менструальною функцією.

У обстежених осіб ми вивчали показники згортувальної та фібринолітичної систем, а також деякі антикоагулянтні фактори:

- згортувальна система (активованій частковий тромбoplastиновий час, тромбіновий і протромбіновий час, фібриноген);

- антизгортувальна система (антитромбін III і протеїн C),

- фібринолітична система (фібринолітична активність за часом еуглобулінового індексу — плазміноген і Хагеман-залежний фібриноліз).

Гемокоагуляційні визначення проводили за загальноприйнятими методами [1—4]: визначення

активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПТЧ) і тромбінового часу (ТЧ) як показників згортувальної системи — за стандартними коагулологічними методиками — за стандартними коагулологічними методиками, що ґрунтуються на визначенні часу утворення згустка при штучному внесенні в плазму факторів згортання крові (з використанням реактивів фірми «Human», Німеччина). Обстеження проводили на кульковому коагулометрі «Amelung КС I А» (Німеччина). Концентрацію фібриногену (ФГ) визначали на коагулометрі за допомогою діагностичного набору фірми «Human», в основу цього методу покладено фотометричне визначення швидкості преципітації фібрину під дією рептилази. Визначення Хагеман-залежної фібринолітичної активності в плазмі проводили з метою оцінки стану фібринолізу (в основі методу лежить здатність активованого коаліном фібриногену в розчинній плазмі перетворювати плазміноген на плазмін). Фібринолітичну активність визначали за часом еуглобулінового лізису (ЧЕЛ), за швидкістю лізису фібрину плазміном, що утворюється при активації плазміногену фактора X у розчинній плазмі при рН 4,8. При цьому використовували набір реагентів фірми РЕНАМ (Росія). Рівень антитромбіну III вимірювали за різницею між кількістю тромбіну, доданого до надлишку плазми крові, і його кількістю, що залишилася після інактивації частини ферменту АТ III.

Статистичну обробку матеріалів проводили за допомогою пакета «Statistica 6.0». Ураховуючи

близький до правильного розподіл вимірних величин, для порівняння груп використовували t-test, достовірними відмінності вважали при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі показників гемостазу у жінок у період менопаузи нами виявлено певні зміни різних її ланок. Найбільших змін при настанні менопаузи зазнає система фібринолізу. І хоча значних змін у згортувальній і антизгортувальній системах при настанні менопаузи нами не виявлено, навіть незначний дисбаланс у цих системах не може достатньою мірою компенсуватись при досить вираженому пригніченні фібринолітичної системи. Такі зміни гемостазу можуть бути одним із пускових механізмів для розвитку початкових атеросклеротичних змін у жінок у постменопаузі. Практично за всіма показниками зміни були більш виражені при хірургічній менопаузі, тому остання (без проведення відповідної замісної терапії) повинна розглядатись як більш вагомий фактор ризику ІХС у жінок порівняно з природною менопаузою.

У жінок зі стабільними формами ІХС (табл.1) спостерігали достовірно по відношенню до контрольної групи підвищення рівня фібриногену, яке було більш виражене у тих жінок зі стенокардією, які перебували у постменопаузальному періоді (тобто у II групі). У цій групі вміст фібриногену в сироватці крові перевищував контрольне значення у 1,7 разу ($P < 0,05$). Крім того, рівень фібриногену був вищим і щодо групи порівняння

Таблиця 1. Показники гемостазу у жінок зі стабільними формами ІХС

Показник	Здорові жінки пременопаузального віку, контроль (n = 15)	Група порівняння, жінки у менопаузі без ІХС (n = 25)	I група, жінки зі стабільною ІХС у пременопаузі (n = 10)	II група, жінки зі стабільною ІХС у постменопаузі (n = 14)	III група, чоловіки зі стабільною ІХС (n = 16)
АЧТЧ, с	48,5 ± 1,7	42,9 ± 1,6*	41,9 ± 1,0*	38,1 ± 0,6*	34,2 ± 0,3*
ТЧ, с	15,5 ± 0,8	14,4 ± 0,7#	14,1 ± 1,2#	12,5 ± 1,1*	12,9 ± 1,2*
ПТЧ, с	17,4 ± 0,6	15,7 ± 0,8#	15,1 ± 0,8*	13,9 ± 0,9*	16,9 ± 1,2#
ФГ, г/л	2,91 ± 0,75	3,45 ± 0,29*	4,02 ± 0,55*	4,98 ± 0,32*	3,87 ± 0,39*
Антитромбін III, %	92,7 ± 5,9	86,7 ± 5,8#	84,9 ± 4,2#	79,3 ± 3,6*	61,4 ± 5,0*
Протеїн С, %	94,9 ± 6,4	92,0 ± 6,4#	88,6 ± 8,4#	75,0 ± 5,8*	82,0 ± 6,1*
ЧЕЛ, хв	189,5 ± 12,3	221,8 ± 13,0*	259,0 ± 17,4*	304,2 ± 15,1*	275,7 ± 12,0*
Плазміноген, %	95,7 ± 6,0	79,5 ± 8,0*	82,9 ± 9,2*	75,7 ± 8,3*	80,1 ± 8,5*
Ха-фібриноліз, %	14,1 ± 1,9	19,3 ± 1,3#	17,5 ± 0,9*	21,4 ± 2,1*	16,0 ± 1,7#

Примітка. Достовірність різниці між групами обстежених і контрольною: * $P < 0,05$, # $P > 0,05$.

(жінки в постменопаузі без ІХС), однак відмінності були достовірними лише у II групі.

При порівнянні показників у чоловіків і жінок зі стенокардією привертає увагу той факт, що рівень ФГ у жіночій популяції з ІХС у цілому вищий, ніж у чоловічій, однак достовірними відмінності були лише між II і III групами. Добре відомо, що механізми, через які ФГ виявляє вплив на атеротромбоз, різноманітні: стимулюючий вплив на проліферацію судинної стінки, зміни реології крові, посилення формування фібрину, збільшення агрегації тромбоцитів, кожен з яких зрештою призводить до виникнення прокоагулянтної ситуації. Тобто, з одного боку, збільшення концентрації ФГ є маркером посилення коагуляції, з другого — активації прозапальних механізмів атерогенезу. Різні автори повідомляли про те, що у жіночій популяції з ІХС рівень ФГ вищий, ніж у чоловічій [7, 9], однак встановлена нами достовірна відмінність ($P < 0,05$) у вмісті ФГ у жінок з ІХС у пре- і постменопаузі має наукову новизну.

Зафіксовано зниження показника АЧТЧ у всіх групах порівняно з контролем, що свідчить про активацію згортувальної системи при ІХС незалежно від статі і наявності менопаузи. Відмінності між I і II, II і III групами не були статистично достовірними ($P > 0,05$). Зміни АЧТЧ були більш вираженими у чоловіків. Зміни показника ПТЧ, який характеризує зовнішній шлях згортання крові, виявилися більш значимими у жінок ($P < 0,05$), що свідчить про те, що ця ланка коагуляції є більш значущою для жінок з ІХС. Показник ТЧ був статистично нижчим ($P < 0,05$) лише у II і III групах порівняно з контролем. Не виявлено статистично достовірних відмінностей між досліджуваними групами і групами порівняння.

Щодо показників антизгортувальної системи, то нами виявлено такі закономірності. Рівень антитромбіну III достовірно знижувався по відношенню до контрольних значень у всіх трьох групах ($P < 0,05$). Більш значимими були зміни цього показника у чоловіків. Відмінності між групами I та II були недостовірними ($P > 0,05$) з тенденцією до зниження рівня антитромбіну III у період постменопаузи.

Подібні зміни і щодо активності протеїну С. Цей показник був найнижчим у II групі, а статистично достовірні відмінності виявлено лише між групами II і III ($P < 0,05$).

Більш виражені зміни ($P < 0,05$) виявлено щодо показників фібринолітичної системи. У всіх трьох групах (як і в групі здорових жінок у менопаузі) показник ЧЕЛ достовірно ($P < 0,05$) збільшувався по відношенню до контролю. Крім того, статистично відмінними були значення фібринолітичної активності у жінок з ІХС залежно від наявності чи відсутності менопаузи: у жінок зі стенокардією в період менопаузи цей показник був на 17% вищим порівняно з таким у жінок з ІХС зі збереженою менструальною функцією. Також встановлено статистично достовірну відмінність за ЧЕЛ між II і III групою ($P < 0,05$), а зміни у жінок II групи були більш виражені, ніж у чоловіків. Таким чином, зниження фібринолітичної активності особливо

виявляється при настанні менопаузи. Зміна цього показника може бути одним з основних факторів ризику розвитку ІХС у жінок у постменопаузі.

Вивчення рівня плазміногену, який також характеризує систему фібринолізу, показало достовірне зниження його активності в усіх групах обстежених ($P < 0,05$). У жінок I групи і чоловіків з ІХС показники практично не відрізнялись ($P > 0,05$), тоді як у жінок II групи виявлено найнижче значення активності плазміногену, достовірно відмінне від показників I групи ($P < 0,05$). Отже, можна висловити припущення, що зниження фібринолітичної активності крові (за показником рівня плазміногену) більше корелює з настанням менопаузи, ніж з виникненням ІХС [7].

Характер змін фібринолізу (за визначенням активності Хагеман-залежного фібринолізу) нагадував такий за показником активності плазміногену, однак достовірність відмінностей по відношенню до контролю встановлена лише у всіх групах жінок (I, II і група порівняння) ($P < 0,05$). У чоловіків рівень Хагеман-залежного фібринолізу був підвищеним по відношенню до контролю, але ці відмінності не були статистично достовірними ($P > 0,05$).

Щодо змін системи гемостазу при дестабілізації ІХС, то в пременопаузі виявлено достовірне посилення функціонування згортувальної системи крові при достовірному пригніченні антикоагулянтної та фібринолітичної активності. У жінок з ГКС у постменопаузі спостерігається значне посилення функціонування згортувальної системи (більше виражене, ніж у чоловіків з ГКС), особливо підвищується рівень фібриногену. Щодо антизгортувальної системи, то її зміни більше виражені у чоловіків, тоді як зміни фібринолітичного потенціалу — у жінок.

Інший аспект, який ми проаналізували у порівняльному статевому аспекті — зміна системи гемостазу при дестабілізації ІХС щодо таких при стабільних формах ІХС (табл.2).

Привертає увагу той факт, що відмінності між показниками гемостазу при хронічних та гострих формах ІХС були більше виражені у жінок.

У чоловіків за низкою показників (ТЧ, ПТЧ, ЧЕЛ) не встановлено достовірних відмінностей при дестабілізації ІХС порівняно з параметрами при стабільній ІХС ($P > 0,05$). Цей факт, на нашу думку, може свідчити про більш важливу роль, яку зміни системи гемостазу відіграють у жінок при дестабілізації ІХС. Добре відомо [1, 7], що ІХС у жінок у більшості випадків може розвиватися при незмінених коронарних судинах, а за наявності їх змін — при ураженні меншої кількості судин. Тому виникнення ГКС у жінок «потребує» виражених змін системи гемостазу порівняно з чоловічою популяцією.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи дані проведених досліджень, можна зробити такі висновки:

1. У період менопаузи у жінок без наявної ІХС значною мірою страждає система фібринолізу (за

Таблиця 2. Показники гемостазу у хворих зі стабільними формами ІХС та ГКС

Показник	Ia група, жінки зі стабільною ІХС у перменопаузі (n = 10)	Iб група, жінки перменопаузального віку з ГКС (n = 12)	IIa група, жінки зі стабільною ІХС у постменопаузі (n = 14)	IIб група, жінки постменопаузального віку з ГКС (n = 15)	IIIa група, чоловіки зі стабільною ІХС (n = 16)	IIIб група, чоловіки з ГКС (n = 16)
АЧТЧ, с	41,9 ± 1,0	37,5 ± 1,1	38,1 ± 0,6	27,1 ± 0,5	34,2 ± 0,3	30,2 ± 0,3
Різниця		12%*		29%*		11%*
ТЧ, с	14,1 ± 1,2	11,5 ± 1,2	12,5 ± 1,1	10,6 ± 1,5	12,9 ± 1,2	12,0 ± 1,7
Різниця		18%*		15%*		7%#
ПТЧ, с	15,1 ± 0,8	13,1 ± 0,3	13,9 ± 0,9	11,5 ± 0,2	16,9 ± 1,2	16,8 ± 0,2
Різниця		13%*		17%*		1%#
ФГ, г/л	4,02 ± 0,55	4,49 ± 0,75	4,98 ± 0,32	5,42 ± 0,69	3,87 ± 0,39	4,85 ± 0,61
Різниця		12%*		9%*		25%*
АТ III, %	84,9 ± 4,2	76,9 ± 5,1	79,3 ± 3,6	72,5 ± 1,7	61,4 ± 5,0	56,4 ± 2,3
Різниця		9%*		9%*		10%*
Протеїн С, %	88,6 ± 8,4	106,9 ± 10,4	75,0 ± 5,8	112,5 ± 10,7	82,0 ± 6,1	99,0 ± 8,1
Різниця		21%*		50%*		21%*
ЧЕЛ, хв	259,0 ± 17,4	281,4 ± 15,0	304,2 ± 15,1	353,5 ± 14,8	275,7 ± 12,0	295,8 ± 15,6
Різниця		9%*		16%*		7%#

Примітка. Достовірність різниці між групами обстежених і контрольною: * $P < 0,05$, # $P > 0,05$.

відсутності виражених змін у згортувальній і антизгортувальній системах). Дисбаланс між різними ланками системи гемостазу може бути одним із пускових механізмів для клінічної маніфестації початкового коронаросклерозу у жінок у постменопаузі.

2. Практично за всіма показниками зміни гемостазу більше виражені при хірургічній менопаузі, тому остання (без проведення відповідної гормонзамісної терапії) повинна розглядатись як більш вагомий фактор ризику ІХС у жінок порівняно з природною менопаузою.

3. При стабільній ІХС у жінок порівняно з чоловіками були більш значними зміни системи фібринолізу, причому ці відмінності тісно корелювали з наявністю менопаузи.

4. Як у чоловіків, так і у жінок, зі стабільними формами ІХС і при дестабілізації ІХС спостерігається активація згортувальної системи, причому вона більш виражена у чоловіків, а у жінок протікає з вираженішою активацією зовнішнього шляху згортання.

5. У жінок зі стабільними формами ІХС рівні фібриногену є вищими порівняно з чоловіками. Цей показник вважається не лише маркером підвищення коагуляції, а й показником активації прозапальної ланки атерогенезу.

6. При дестабілізації ІХС у жінок у перменопаузі виявляється достовірне посилення функціонування згортувальної системи крові при достовірному пригніченні антизгортувальної та фібринолітичної активності. У жінок з ГКС у постменопаузі також спостерігається активація згортувальної системи (більше виражена, ніж у чоловіків з ГКС), особливо підвищується рівень фібриногену. Щодо антизгортувальної системи, то її зміни більше виражені у чоловіків, тоді як зміни фібринолітичного потенціалу — у жінок.

7. Відмінності між показниками гемостазу при хронічних та гострих формах ІХС більше виражені у жінок, що може свідчити про більш важливу роль, яку зміни системи гемостазу відіграють у жінок при дестабілізації ІХС у жіночій популяції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балуда В.П., Балуда М.В. Физиология системы гемостаза.— Москва.— 1995.— 169 с.
2. Балуда В.П., Балуда М.В., Деяков И.И., Тлепшук Н.К. Физиология системы гемостаза.— М., 1995.— 145 с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза.— М.: Ньюдиамед, 1999.— 210 с.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.— М.: Ньюдиамед, 2001.— 296 с.
5. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсберга // Нова медицина.— 2005.— № 4.— С. 12—13.
6. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina — summary article: 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 Chronic Stable Angina).— Circulation. 2002; 106: 1774–1802.

art Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) / Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— 41 (1).— P. 159—168.

7. Conlan M.G., Folsom A.R., Finch A. et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Thromb. Haemost.*— 1993.— Vol. 70 (3).— P. 380—385.

8. Haque S.F., Matsubayashi H., Izumi S. et al. Sex difference in platelet aggregation detected by new aggregometry using light scattering // *Endocr. J.*— 2001.— Vol. 48 (1).— P. 33—41.

9. Kadir R.A., Economides D.L., Sabin C.A., Lee C.A. Variations in coagulation factors in women: effects of age, ethni-

city, menstrual cycle and combined oral contraceptive // *Thromb. Haemost.*— 1999.— Vol. 82 (5).— P. 1456—1461.

10. Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force of the ESC / Michel E. Bertrand, Chair, Maarten L. Simoons // *Eur. Heart J.*— 2002.— N 23.— P. 1809—1840.

11. Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force of the ESC / Van de Werf Chair F., Ardissino D., Betriu A. et al. // *Eur. Heart J.*— 2003.— N 24.— P. 28—66.

12. Monte S., Lyons G. In vitro evidence of gender-related heparin resistance // *Int. J. Obstet. Anesth.*— 2004.— Vol. 13 (2).— P. 91—94.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О.Н. Барна

У женщин с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) изучены показатели свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем. Установлено, что в период менопаузы даже без наличия ИБС наблюдаются значительные изменения фибринолитической системы, особенно у женщин с хирургической менопаузой. При наличии стабильных форм ИБС, как и при развитии острого коронарного синдрома происходит активация свертывающей системы, у женщин — с более выраженной активацией внешнего пути свертывания. Различия показателей гемостаза при острых и стабильных формах ИБС более выражены у женщин, чем у мужчин.

SOME HEAMOSTASIS CHANGES IN WOMEN WITH CORONARY ARTERY DISEASE

О.М. Барна

We investigated some coagulation, anticoagulation and fibrinolytic factors in women with acute and chronic forms of coronary artery disease (CAD). It has been established that during menopause the significant changes in fibrinolytic markers took place even without presence of CAD, and especially - in women with surgical menopause. In the case of stable forms of CAD and development of acute coronary syndrome, the activation of coagulation was observed, and in women — with more expressed activation of external coagulation pathway. The differences between hemostasis parameters in acute and stable CAD forms were more expressed in females in comparison with those in male patients.