

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

На правах рукопису

КОРОСТ Ярослава Володимирівна

УДК 616.151.5:615.273.53:[616.127-005.8-036.11+616.12-009.72]

**ЗМІНИ КОАГУЛЯНТНОЇ ТА АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ СИСТЕМ
КРОВІ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ГОСТРОГО
КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ПІД ВПЛИВОМ
АНТИТРОМБОТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

14.01.11 – кардіологія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Нетяженко Василь Захарович

Член-кореспондент Академії Медичних Наук України,

доктор медичних наук, професор,

Заслужений діяч науки та техніки України

Київ - 2005

ЗМІСТ

| | Стор. |
|---|-------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 4 |
| ВСТУП | 6 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 14 |
| 1.1. Патогенетичні механізми розвитку гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST на ЕКГ | 14 |
| 1.2. Антикоагулянтна система крові як компонент регуляції агрегатного стану крові | 16 |
| 1.3. Роль тропонінів в діагностиці та прогнозуванні перебігу гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST на ЕКГ | 28 |
| 1.4. Сучасні погляди на корекцію системи зсідання крові та вплив антитромботичних заходів на баланс процесів коагуляція-антикоагуляція | 38 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 44 |
| 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих | 44 |
| 2.2. Методи дослідження системи гемостазу та тропоніну Т | 50 |
| РОЗДІЛ 3. СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА АНТИКОАГУЛЯНТНА АКТИВНІСТЬ КРОВІ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ УРАЖЕННЯ МІОКАРДА | 54 |
| РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА КОАГУЛЯЦІЙНИЙ ГЕМОСТАЗ ТА АНТИКОАГУЛЯНТНУ АКТИВНІСТЬ КРОВІ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД | 67 |

СТУПЕНЯ УРАЖЕННЯ МІОКАРДА

4.1. Вплив гепаринів різної молекулярної ваги на показники коагуляційного гемостазу та антикоагулянтної активності у хворих з ГКС без елевації сегменту ST з наявністю тропоніну T 69

4.2. Вплив гепаринів різної молекулярної ваги на показники коагуляційного гемостазу та антикоагулянтної активності у хворих з ГКС без елевації сегменту ST при відсутності тропоніну T 79

РОЗДІЛ 5. ЗРУШЕННЯ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ТА АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

ЗАЛЕЖНО ВІД ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

5.1. Ускладений перебіг ГКС без елевації сегменту ST: динаміка характеристик коагуляції та антитромботичної складової гемостазу 87

5.2. Неускладений перебіг ГКС без елевації сегменту ST: динаміка характеристик коагуляції та антитромботичної складової гемостазу 94

ПІДСУМОК 105

ВИСНОВКИ 120

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 122

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 124

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

| | |
|-------------|--|
| АКШ | - аортокоронарне шунтування |
| АТ-III | - антитромбін III |
| АЧТЧ | - активований частковий тромбопластиновий час |
| ГАГ | - глікозаміноглікани |
| ГКС | - гострий коронарний синдром |
| ГПКК | - гостре порушення коронарного кровообігу |
| ГП | - гепарин плазми |
| ДВЗ-синдром | - синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання |
| ІМ | - інфаркт міокарда |
| ІХС | - ішемічна хвороба серця |
| МВ-КФК | - МВ фракція креатинфосфокінази |
| Не-Q ІМ | - інфаркт міокарда без зубця Q |
| НМГ | - низькомолекулярний гепарин |
| НС | - нестабільна стенокардія |
| НФГ | - нефракціонований гепарин |
| ПС | - протеїн С |
| ПТЧ | - протромбіновий час |
| РС | - рефрактерна стенокардія |
| сБЗЖК | - серцева форма білка, що зв'язує жирні кислоти |
| ТЕЛА | - тромбоемболія легеневої артерії |
| Tn+ | - тропонінпозитивний |
| Tn- | - тропоніннегативний |
| TnI | - тропонін I |
| TnT | - тропонін T |

| | |
|------|---|
| ТПА | - тканинний активатор плазміногену |
| ТЧ | - тромбіновий час |
| ФА | - фібринолітична активність |
| ХЗФ | - Хагеманзалежний фібриноліз (ХІІа-залежний фібриноліз) |
| ХНЗЛ | - хронічні неспецифічні захворювання легень |
| ХСК | - хвороби системи кровообігу |
| ЧЕЛ | - час еуглобулінового лізису |
| Q ІМ | - інфаркт міокарда із зубцем Q |

ВСТУП

Актуальність теми

Характерною ознакою сучасної кардіології є щорічне зростання показників поширення і захворюваності на хвороби системи кровообігу (ХСК) в усьому світі. За багатьма базовими показниками здоров'я населення (поширення, захворюваність, загальна та передчасна смертність, інвалідність, тимчасова непрацездатність тощо) ХСК займають провідні позиції в Україні, а за багатьма з них вийшли на перше місце [40, 114, 257]. Поширеність ХСК в Україні серед дорослих у 2001р. збільшилася порівняно з такими в 1996р. на 48,9% (від 31684,9 до 47174,9 на 100 тис. населення), у 1999 і 2000 рр. – відповідно на 22,9 і 8,0% (відповідно 38386,1 і 43683,9 на 100 тис. населення)[39, 40]. У кардіології на сьогодні досягнуто певного прогресу щодо ранньої або своєчасної діагностики хвороб. Питання полягає в тому, щоб запровадити такі лікувально-профілактичні заходи, які були б ефективними та відповідали міжнародним стандартам, зокрема, принципам доказової медицини.

Згідно з існуючою класифікацією до клінічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) належать стабільна стенокардія, німа ішемія міокарда, нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда, кардіосклероз і раптова коронарна смерть [67, 108, 114, 163, 248]. Протягом багатьох років нестабільну стенокардію розглядали як проміжний «синдром» між стабільною стенокардією і гострим інфарктом міокарда. Останнім часом з'ясували її патофізіологію і зробили значний крок вперед у веденні таких хворих. Зараз очевидно, що «гострі коронарні синдроми» (ГКС), нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда мають спільний анатомічний субстрат - ерозія або розрив атеросклеротичної бляшки - і відрізняються ступенем тромбозу та дистальною емболізацією, а також станом напруженості згортального та протизгортального компонентів системи

зсідання крові. Зусилля науковців з удосконалення лікування та поліпшення прогнозу хворих з ГКС на теперішній час переміщуються з площини пошуку класифікаційних підходів та встановлення клінічних типів до питань стратифікації хворих відповідно до критеріїв ризику небажаного перебігу дестабілізації [33, 34, 111, 156, 225, 237, 255]. Найчастіше підходи до визначення ступеню ризику ґрунтуються на комплексах клініко-анамнестичних критеріїв, що як правило включають характеристики ангінального синдрому, зміни ЕКГ, анамнезу ІХС/факторів її ризику та супутніх захворювань. Незважаючи на важливу роль гемостазіологічних зрушень при ГКС, існують розбіжності щодо інформативності визначення окремих показників гемостазу для оцінки несприятливого перебігу ГКС, що пов'язано з невирішеними питаннями прогностичної значимості відповідних лабораторних тестів та стандартизаційними проблемами при їх виконанні [1, 3, 14, 36, 56, 85, 148].

Для клініцистів має особливе значення ідентифікація хворих з некрозом міокарду ішемічного генезу, з наперед відомим підвищеним ризиком. Накопичені дані [197, 222, 225, 232, 246] підтверджують потенційну роль тропонінів у стратифікації ризику в популяції із за грудинним болем не тільки на короткий, але й на тривалий термін. Останні дані [80, 164, 252, 269] показують високу ефективність тропоніну Т у визначенні міокардального ушкодження, відображаючи навіть мікроскопічні зони некрозу міокарда. Відповідно до нового визначення ІМ [108, 114], кардіальні тропоніни є переважними біомаркерами для рутинної діагностики ІМ. Однак, ретроспективне підтвердження ІМ це не єдина роль кардіальних маркерів. У пацієнтів з ГКС поява тропонінів повинна розглядатись як маркер формування тромба та периферичної емболізації [137, 152, 246]. Більше того, тропоніни пропонуються як

потенціальний показник для ранньої стратифікації ризику, значно збільшуючи нашу можливість до розвитку нових терапевтичних заходів.

Призначення антитромботичної терапії пацієнтам з клінічними ознаками ГКС без елевації сегмента ST вважається нині основним напрямком лікування таких хворих, оскільки саме цей підхід може запобігти смертельним ускладненням, прогресуванню захворювання до розвитку ІМ або розвитку повторного ІМ [94, 110, 120, 185, 262, 265]. Особливий інтерес має пошук оптимальніших методик антитромботичного лікування, а також проблема лабораторного контролю за таким лікуванням.

Усе вищевказане обумовило своєчасність та актуальність проведення дослідження антикоагулянтної системи при застосуванні різних антитромботичних режимів у хворих з різними формами гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST, що дозволить глибше розуміти особливості тромбогенезу та системи антикоагуляції при цій життєнебезпечній патології та своєчасно провести необхідні коригуючі заходи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження, проведені в роботі, є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця “Особливості змін гемокоагуляційного гомеостазу у хворих із різними формами гострого коронарного синдрому у процесі антитромботичного лікування“ (Державний реєстраційний № 0102U000782), а здобувач – співвиконавцем.

Мета та задачі дослідження

Метою даного дослідження було: удосконалення ранньої діагностики передтромботичних станів при ГКС без елевації сегменту ST

на основі поглибленого вивчення змін показників коагуляційної та антикоагулянтної ланок системи гемостазу в залежності від наявності кардіального тропоніну Т для раціонального проведення антитромботичних заходів.

Досягнення мети було вирішено здійснити за допомогою виконання таких **задач**:

1. Вивчити особливості змін факторів коагуляції системи згортання крові у хворих з ГКС без елевації сегменту ST залежно від наявності кардіального тропоніну Т.
2. Вивчити особливості змін факторів антикоагулянтної системи крові у хворих з ГКС без елевації сегменту ST залежно від наявності кардіального тропоніну Т.
3. Визначити зміни показників коагулянтної та антикоагулянтної системи крові у хворих з ГКС без елевації сегменту ST залежно від наявності кардіального тропоніну Т після застосування антитромботичної терапії.
4. Провести порівняльний аналіз ризику розвитку ускладнень при довготривалому спостереженні залежно від вихідного стану коагулянтної та антикоагулянтної ланок гемостазу у хворих з ГКС без елевації сегменту ST.
5. Виділити найбільш інформативні показники коагуляційної та антикоагулянтної ланок системи гемостазу для ранньої діагностики тромбофілічних станів у хворих на ГКС.

Об`єкт дослідження: гострий коронарний синдром у хворих без стійкої елевації сегменту ST на ЕКГ.

Предмет дослідження: стан показників гемостазу у хворих з ГКС без елевації сегменту ST і їх зміни внаслідок антитромботичного лікування.

Методи дослідження: Використовували наступні методи досліджень:

- загальноклінічні: аналіз скарг, анамнестичне та фізикальне обстеження, ЕКГ, лабораторні методи (визначення основних біохімічних показників крові)
- спеціальні лабораторні методи (для вирішення поставлених задач): визначення рівня тропоніну Т (ТнТ), показників коагулограми – фібриногену (Ф), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПТЧ), тромбінового часу (ТЧ), гепарину плазми (ГП), антитромбіну III (АТ III), протеїну С (ПС), часу еуглобулінового лізису (ЧЕЛ) та часу XIIa-залежного еуглобулінового лізису (ХЗФ)
- статистичні - для обробки отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів

У роботі набуло подальшого розвитку вивчення факторів гемостазу у хворих з ГКС без елевації сегменту ST, в тому числі залежно від наявності тропоніну Т.

Вперше встановлено, що ГКС без елевації сегменту ST за наявності ТнТ супроводжується більшим виснаженням антикоагулянтної активності крові, ніж у тропоніннегативних пацієнтів.

У роботі вперше встановлено, що ризик розвитку ускладнень ГКС без елевації сегменту ST при довготривалому спостереженні залежить від вихідного рівня АТIII, ПС, наявності ТнТ.

Вперше було виявлено закономірності в змінах активності ПС після застосування НФГ та НМГ при ГКС без елевації сегменту ST. Доведено, що застосування НМГ має триваліший антикоагулянтний ефект, порівняно з НФГ.

Встановлені закономірності змін плазмового гемостазу залежно від наявності ТнТ у хворих з ГКС без елевації сегменту ST після проведеної

антикоагулянтної терапії НФГ та НМГ розширюють сучасні наукові знання щодо клінічного застосування гепаринів.

Практичне значення одержаних результатів

Дані щодо стану коагулянтної та антикоагулянтної систем, одержані в ході дослідження, доповнюють уявлення про патогенез гострих коронарних синдромів та роль власних систем організму у визначенні варіанту перебігу гострого порушення коронарного кровообігу та відповіді на патогенетичне лікування.

Обґрунтовано доцільність визначення вихідного рівня показників коагулянтної та антикоагулянтної ланок гемостазу, а також ТнТ як маркерів ранніх тромботичних ускладнень у хворих з ГКС без елевації сегменту ST.

Вихідний рівень показників антикоагулянтної системи (АТШ, ПС, ГП) та ТнТ доцільно використовувати у прогнозуванні розвитку ускладнень в умовах тривалого спостереження. Крім того визначення цих показників розширює можливості клінічної стратифікації хворих за ризиком несприятливих наслідків ГКС без елевації сегменту ST.

Запропонована у роботі комплексна оцінка стану гемостазу у пацієнтів з ГКС без елевації сегменту ST дозволяє оптимізувати диференційований підхід до проведення антикоагулянтного лікування. Показано, що в комплексному лікуванні ГКС без елевації сегменту ST з наявністю ТнТ доцільніше використовувати НМГ, що сприяє попередженню розвитку повторних тромботичних ускладнень.

Запропонований в роботі комплексний підхід до оцінки стану гемостазу у пацієнтів з ГКС без елевації сегменту ST дозволяє більш диференційовано підходити до проведення лікування, що дозволить мінімізувати небажані побічні ефекти найбільш поширених антитромботичних засобів.

Результати дослідження впроваджені в лікувально-діагностичний процес в Дорожній клінічній лікарні №2 ст. Київ Південно-Західної залізниці (клінічної бази кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 НМУ імені О.О.Богомольця).

Особистий внесок здобувача

Дисертантом особисто був виконаний патентно-інформаційний пошук, здійснено критичний аналіз літературних джерел, визначені цілі та сформульовані конкретні завдання дисертаційної роботи, розроблені план та методологія дослідження. Автор самостійно обстежила хворих, приймала участь у їх лікуванні, здійснювала моніторинг клінічного стану у стаціонарі та подальшого амбулаторного періоду, визначення ТнТ, дослідження всіх показників плазмового гемостазу. Аналіз та обробка одержаних результатів, оформлення наукової роботи у вигляді дисертації також зроблені автором самостійно.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи викладені у доповідях та статтях, опублікованих в матеріалах II Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка В.В.Фролькіса (Київ, 2001), науково-практичної конференції “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів” (Чернівці, 2002р.), Всеукраїнської науково-практичної конференції „Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т.Малої” (Харків, 2004), IV Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка В.В.Фролькіса (Київ, 2005). Апробації дисертації проведені за місцем виконання роботи на засіданні апробаційної ради Національного медичного університету імені О.О.Богомольця „Загальні питання терапії” від 16.04.04 (протокол №65) та за місцем захисту роботи на засіданні апробаційної ради

Інституту кардіології ім.М.Д.Стражеска АМН України від 7.10.04 (протокол №100).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 9 робіт, серед них 5 статей у фахових виданнях, з них 4 – у виданнях, затверджених ВАК України, 4 – тези доповідей на науково-практичних конференціях.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Патогенетичні механізми розвитку гострих коронарних синдромів без елевації сегмента ST на ЕКГ

ГКС виникають в наслідок гострого або підгострого первинного зменшення постачання міокарда киснем, яке зумовлене розривом атеросклеротичної бляшки, асоційованим із запаленням, тромбозом, вазоконстрикцією та мікроемболізацією [17, 108, 114].

Доведено, що атеросклероз це не поступовий, лінійний процес, а скоріше захворювання з фазами стабільності та нестабільності [55, 113]. Раптові та непередбачувані зміни симптомів, очевидно, пов'язані з розривом атеросклеротичної бляшки. Бляшки, схильні до розриву, мають велике ліпідне ядро, низьку щільність гладком'язових клітин, високу щільність макрофагів, тонку фіброзну покривку з дезорганізованого колагену, а також високу концентрацію тканинного фактора. Ліпідне ядро формує клітинну масу всередині колагенового матриксу бляшки. Після загибелі тучних клітин ліпідне ядро може створюватися шляхом активного розчинення колагену металопротеазами, а не тільки шляхом пасивного накопичення. Ліпідне ядро бляшок, схильних до розриву, характеризується високим вмістом ефірів холестерину зі значною часткою поліненасичених жирних кислот. На межових ділянках розірваних бляшок частка поліненасичених жирних кислот менша, ніж у їх центрі. Відносна пропорція різних жирних кислот може вплинути на локальне формування тромбоцитарних згустків і тромбу.

Розрив атеросклеротичної бляшки є наслідком поєднання різних факторів [61, 87, 119].

Активний розрив атеросклеротичної бляшки, імовірно, пов'язаний із секрецією протеолітичних ензимів макрофагами, які можуть

послабити фіброзну покришку. Пасивний розрив бляшки пов'язаний з фізичними силами, які діють у найслабшій ділянці фіброзної покришки, у місці сполучення бляшки й прилеглої «нормальної» стінки. Уразливість бляшки може залежати від кругового напруження стінки, від розміщення, розміру та складу ліпідного ядра, а також впливу потоку крові на поверхню стінки бляшки. Крім розриву бляшки, як один з основних механізмів патогенезу ГКС описували ерозію бляшки. Ерозія бляшки зустрічається частіше у жінок, пацієнтів із цукровим діабетом і гіпертензією. Є певні докази того, що ерозія більш поширена на фоні стенозу високого ступеня, а також при локалізації стенозу в правій вінцевій артерії. При гострій коронарній смерті ерозію бляшки спостерігали в 40 % померлих, при гострому інфаркті міокарда - у 25% пацієнтів. Розрив бляшки відзначають у 37 % жінок і 18 % чоловіків [114]. Коли виникає ерозія, тромб прилипає до поверхні бляшки, а коли бляшка розривається, тромб залучає глибші шари бляшки, аж до ліпідного ядра; якщо цей процес не скоригувати відповідними структурними змінами, він може сприяти росту та швидкому прогресуванню атеросклеротичної бляшки [69, 88, 92, 146].

У 40 % зразків нестабільних бляшок, отриманих методом скерованої атеректомії, виявили неоінтимальну гіперплазію. Її описують як вільну фіброзну тканину з надмірним вмістом позаклітинного матриксу. Цій гіперплазії можуть сприяти прозапальні фактори росту, які вивільняються з тромбу або гладком'язових клітин.

Тромбоз індукується в місці розриву або ерозії атеросклеротичної бляшки [109, 147, 151]. Він може призвести до швидких змін вираженості стенозу, субтотальної або тотальної оклюзії судини. Наповнене ліпідами ядро, яке відкривається після розриву бляшки, є високотромбогенним і характеризується вищою концентрацією тканинного фактора, ніж інші компоненти бляшки. Більше того, існує сильний зв'язок між активністю

тканинного фактора та наявністю макрофагів. Системна прокоагулянтна активність моноцитів значно зростає при нестабільній стенокардії. На утворення тромбу впливають також інші фактори, що сприяють системній гіперкоагуляції, а саме гіперхолестеринемія [57], підвищення фібриногену, порушення фібринолізу та інфекція. Тромб, який з'являється при ГКС, переважно багатий на тромбоцити [128, 187]. Минущі епізоди оклюзії або субтотальної оклюзії судин і асоційовані із цим минущі симптоми та зміни ЕКГ можна пояснити спонтанним тромболізисом [206].

Тромб, який формується в місці розриву атеросклеротичної бляшки, може ділитися на невеликі фрагменти, що мігрують разом з плином крові, викликаючи оклюзію артеріол і капілярів [135]. Ці тромбоцитарні емболи здатні спричинити невеликі ділянки некрозу (мінімальне пошкодження міокарда, малі інфаркти) за відсутності оклюзії епікардіальної вінцевої артерії.

Багатий на тромбоцити тромб може виділяти вазоконстрикторні субстанції, такі як серотонін і тромбоксан А2 [20]. Це зумовлює вазоконстрикцію в місці розриву атеросклеротичної бляшки або в мікроциркуляторному руслі. Описаний ефект є домінуючим фактором варіантної стенокардії Принцметала, що характеризується минущим, раптовим звуженням сегмента вінцевої артерії, якому не передуює підвищення потреби міокарда в кисні. Ці епізоди гострої трансмуральної ішемії провокуються локалізованим коронарним вазоспазмом, який веде до сильного звуження або оклюзії однієї чи більше великих епікардіальних вінцевих судин.

1.2. Антикоагулянтна система крові як компонент регуляції агрегатного стану крові

Кров циркулює в рідкому стані до тих пір, поки зберігається цілісність ендотелію, що покриває внутрішню поверхню судини, та існує

рівновага між згортуючою та протизгортуючою системами крові [12, 175, 176, 261].

В ендотелії синтезуються речовини, які необхідні для адгезії тромбоцитів, стимулятори та інгібітори фібринолізу та речовини, що відіграють важливу роль в регуляції тону судини [46]. Якщо клітини ендотелію пошкоджуються, то оголюється субендотелій: базальна мембрана, колагенові та еластичні волокна, фібробласти, гладеньком'язеві клітини. Контакт з пошкодженими ендотеліальними клітинами активує згортуючу систему крові одразу в кількох напрямках – стимулюється тромбоцитарний гемостаз, внутрішній та зовнішній шляхи плазмове гемостазу. Тромбоцити першими реагують на будь-яке ушкодження ендотелію, тому утворення тромбоцитарного тромбу називається первинним гемостазом [76, 128].

Одночасно з тромбоцитарним активується і плазмовий гемостаз. Його кінцевим етапом є утворення щільних нерозчинних ниток фібрину, що укріплюють тромбоцитарний тромб. Кінцевий етап згортання запускається двома шляхами: зовнішнім та внутрішнім. При невеликих пошкодженнях активується перш за все внутрішній шлях згортання. Він запускається контактом з XII фактором. Більшість факторів згортання, у тому числі XII, в активному стані є протеазами, які відщеплюють частину молекули від наступного фактора, переводячи його з неактивного стану в активний. При цьому кожен раз у реакцію залучається все більша кількість молекул (так званий принцип каскаду). XII фактор активує, таким чином, XI, а той у свою чергу IX. Активний IX фактор за участі фосфоліпідів, VIII фактора згортання та кальцію, відщеплює частину молекули від X фактора, переводячи його також в активний стан. На цьому етапі закінчується розділ зовнішнього та внутрішнього шляхів згортання та починається його кінцевий етап. Пошкодження клітин супроводжується виділенням тканинного тромбопластину.

Тромбопластин, зв'язуючись з VII фактором згортання переводить його в активний стан. Активований VII фактор напряду визиває активацію X фактора [150]. На цьому закінчується зовнішній шлях згортання. Активований VII фактор здатен активувати X фактор не тільки напряду, але й опосередковано через активацію IX фактора, що утворює “місток” між зовнішнім та внутрішніми шляхами згортання. Таким чином, і зовнішній, і внутрішній шлях згортання закінчується на тому самому – утворенні активного X фактора. Далі починається кінцевий етап згортання, загальний для двох шляхів. Він складається з двох основних реакцій. Перша – утворення тромбіну з його неактивного попередника – протромбіну. Активний X фактор згортання (серинова протеаза) за участі V фактора та фосфоліпідів, розщеплює протромбін на два фрагменти, одним з яких є тромбін [230, 234]. Друга реакція - тромбін, який є також протеазою, відщеплює невеликі фрагменти від молекули фібриногену. Залишки цієї молекули, що називаються фібринмономерами, починають полімеризуватись, утворюючи довгі сітки фібрину, у які залучаються еритроцити. Одночасно тромбін активує ще й XIII фактор (фібринстабілізуючий), який у деяких місцях зшиває між собою різні нитки фібрину, що робить тромб більш стійким. На цьому закінчується плазмовий гемостаз [175].

Поділ на плазмовий та тромбоцитарний гемостаз є досить умовним. Реакції утворення фібрину проходять, в основному, на мембранах тромбоцитів та ендотеліальних клітин.

У розвитку патології гемостазу і, зокрема, внутрішньосудинного мікрозгортання крові, провідним фактором є порушення рівноваги між згортальною та протизгортальною системами крові, їх активаторами та інгібіторами [204, 240, 254]. На обмеження надмірного збільшення фібринового тромбу направлена дія антитромбіну III (АТ-III), активація протеїну С з протеїном S, фібринолітичної системи, яка не тільки обмежує

збільшення фібринового тромбу, а й забезпечує видалення тромботичних мас із судинного русла після того, як фібриновий тромб виконав свою гемостатичну функцію.

Фібриноген та його деривати, концентрація яких у плазмі велика, мають значну роль в гемореології. Фібриноген відноситься до фракції гама-глобулінів. Маючи велику молекулярну вагу, вираженою просторовою асиметрією та електричним зарядом, фібриноген взаємодіє із судинною стінкою, мембранами формених елементів крові, регулює процеси адгезії, агрегації та деформації клітин у кров'яному потоці [174].

Основну роль в регуляції фібринолітичної активності відіграє судинна стінка. Судинний ендотелій секретує тканинний активатор плазміногена. Виявлені маркери змін стану фібринолітичної системи: підвищення активності та вмісту антигену ІАП-1, збільшення рівня антигену тканинного активатора плазміногена, зменшення концентрації комплексу плазмін-альфа2-антиплазмін, підвищення рівня розчинного фібрину, кінцевих продуктів деградації фібриногену, Д-димера [35, 176, 202, 238].

Плазмовий фактор являє собою концентрацію в плазмі речовин, що здатні посилювати агрегаційну функцію формених елементів крові (перш за все це великомолекулярні білки – фібриноген та продукти його деградації, імуноглобулін М, альфа-макроглобулін) та високомолекулярних речовин, що безпосередньо підвищують в'язкість крові (холестерин ліпопротеїдів низької щільності та дуже низької щільності, фібриноген та його деривати, а також інші великі білкові молекули та їх комплекси) [35, 36, 45, 57, 199].

АТ-III - інгібітор плазми крові, головним субстратом якого є тромбін. Основна фізіологічна функція АТ-III полягає у видаленні тромбіну з кровотоку. Особливо це важливо після зупинки тромбіном кровотечі, коли основна роль його уже виконана, а наступне перебування

в кров'яному руслі небезпечно. Згідно із сучасними даними інактивація тромбіну в організмі відбувається кількома шляхами: за рахунок взаємодії ферменту з інгібіторами плазми крові – у першу чергу, з АТ-III та шляхом активації протизгортальної системи, що призводить до секреції з опасистих клітин гепарину, який каталізує інактивацію АТ-III [26, 46, 72, 75, 258]. АТ-III утворює з тромбіном стабільний комплекс у співвідношенні 1:1. АТ-III не є високоактивним, інактивація тромбіну різко прискорюється в присутності гепарину, який каталізує взаємодію реактивної ділянки АТ-III із серином активної ділянки тромбіну. Рівень його в плазмі крові може бути високоінформативним поряд з іншими показниками стану хворого [123, 253]. Синтез АТ-III відбувається переважно в клітинах паренхіми печінки, тому захворювання, що супроводжуються зниженням білково-синтетичної функції печінки або транскапілярного току, призводять до зниження рівня АТ-III.

В 1960р. дослідники виявили [75], що при обробці тромбіном концентрату вітамін К-залежних білків плазми крові з'являється антикоагулянтна та профібринолітична активність. В 1967р. був виділений білок, що відповідав за цю властивість, а в 1976р. вдалося розділити та імунологічно охарактеризувати вітамін К-залежні білки. При елюції з ДЕАЕ-целюлози утворилось 4 піки (А, В, С, D), з яких 3 було ідентифіковано, а один пік містив невідомий білок, який назвали *протеїном С*. Це глікопротеїн з молекулярною масою 62 кД, який складається з двох субодиниць (41 та 21 кД), що зв'язані дисульфідним містком; містить біля 10 амінокислотних залишків γ -карбоксихлутамінової кислоти (вітамін К-залежний білок). Концентрація протеїну С в плазмі крові людини складає близько 4 мкг/мл.

Р.Marlar та співавтори [75] довели, що антикоагулянтний ефект активованого протеїну С обумовлений інактивуючою дією на фактори V та VIII як в активованій, так і в неактивованій формі. Ефект з'являється

швидко: за 3 хвилини втрачається 20% від вихідної кількості цих факторів, а за 5 хвилин зникає вся активність, причому попередньо активовані фактори Va і VIIIa інактивуються швидше. Протеїн С існує в крові в якості проферменту. При активації він перетворюється на протеазу трипсинового типу, як і тромбін та фактор Ха. Інактивація факторів V, Va, VIII, VIIIa відбувається за рахунок часткового протеолізу. Легкий ланцюг фактора V активований протеїн С та фактор Ха розщеплюють в одному і тому самому місці, і це не приводить до інактивації. Розщеплення важкого ланцюгу фактора V відбувається по-різному; при цьому від дії Ха фактором інактивації немає, а активований протеїн С необоротно інактивує V і Va, руйнуючи місце зв'язування Ха на Va. Для реалізації найбільшої антикоагулянтної активності протеїну С необхідний кофактор – протеїн S.

Відкритий у 1960р. білок мав не тільки антикоагулянтну, але й профібринолітичну дію. Він прискорював лізис згортка *in vitro*, очевидно за рахунок зменшення ступеня інгібування плазміну. В 1981р. P.Comp, S.Esmon та співавтори [140, 141] виявили, що введення собакам малих доз тромбіну (1 Од/мл) дає виражений антикоагулянтний та фібринолітичний ефект. Єдиною причиною виявилась активація протеїну С. Введення чистого активованого протеїну С давало такий же результат, фібринолітична активність плазми зростала за рахунок збільшення активності активаторів плазміногену. Це спостереження стимулювало активні дослідження профібринолітичних властивостей активованого протеїну С. Виявилось, що у кішок, як і у собак, введення активованого протеїну С викликає появу профібринолітичної активності; у мавп цього не відбувається.

Активований протеїн С пришвидшує лізис згортка цільної крові людини [77, 191]. Ефект специфічний для протеїну С, залежить від його концентрації, від наявності протеїну S, іонів кальцію і не залежить від α_2 -

антиплазміну. Якщо використовувати не цільну кров людини, а чисті компоненти плазми, то швидкість лізису згортка фібрину буде залежати від концентрації плазміногену, тканинного активатора плазміногену (ТПА) та його інгібітору (ПАІ-1), що продукується ендотелієм одночасно з ТПА. Ефект не залежить від фосфоліпиду та протеїну S і може бути пояснений тільки здатністю активованого протеїну С утворювати комплекс з ПАІ-1 та розщеплювати його, хоча і з дуже малою швидкістю. Але це недостатньо для вираженого ефекту активованого протеїну С в цільній крові.

Додавання до системи чистих компонентів плазми людини тромбоцитів робить профібринолітичний ефект протеїну С ядро вираженим та залежним від концентрації тромбіну. Це можна пояснити, по-перше, тим, що протеїн С може знижувати ефективну концентрацію тромбіну. По-друге, крім ПАІ-1, ТПА інактивує ще один специфічний інгібітор з тромбоцитів (ПАІ-Т). Було показано, що у фізіологічних концентраціях активований протеїн С здатен утворювати комплекс з ПАІ-Т та інактивувати його. Інактивація вимагає наявності фосфоліпиду та сильно прискорюється при зростанні концентрації *протеїну S* з 10 до 20 мкг/мл [72, 75]. Це вітамін К-залежний глікопротеїн з молекулярною масою 69 кД, що має високу афінність до негативно заряджених фосфоліпідів та здатний утворювати еквімолярний комплекс з протеїном С на поверхні тромбоцитів, ендотеліальних клітин та фосфоліпідних мембран. Пацієнти, що гомозиготні по дефіциту протеїну S, часто страждають від тромбозів. В плазмі людини протеїн S знаходиться у двох формах: вільній (близько 40%) та у складі еквімолярного комплексу (константа дисоціації 0,1 мкМ) з С4b-зв'язуючим білком системи комплементу. Доля вільного протеїну S може змінюватись, що дозволяє системі комплементу регулювати залучення протеїну С в хід згортання та фібринолізу [140].

Ендотеліальні клітини експресують на своїй поверхні місця зв'язування протеїну S, кількість яких різко зменшується під дією на ендотеліальні клітини медіаторів запалення (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1) та ендотоксинів. Клітини ендотелію здатні синтезувати та екскретувати протеїн S. Варфарин та інші антивітаміни К пригнічують цей процес. Вплив норадреналіну (0,1 мкМ) на ендотеліальні клітини стимулює виділення протеїну S з клітин протягом 20 хвилин. Ефект блокується празозином (0,1 мкМ), але не пропранололом (1 мкМ). Це свідчить про те, що виділення протеїну S є рецептор опосередкованим процесом, що залежить від α_1 -адренорецепторів ендотелію. Можливо, тут проявляється один з механізмів зв'язку автономної нервової системи та процесу згортання крові.

Тривалий час одним відомим активатором протеїну C був тромбін у великих дозах (20-100 Од/мл). В 1981р. С.Еsmon та W.Owen показали, що в ході перфузії суміші протеїну C та тромбіну через серце кролика ex vivo швидкість активації протеїну C зростає у 20 000 разів. Кофактор активації був знайдений в клітинах ендотелію і отримав назву *тромбомодулін* [72, 75]. Цей глікопротеїн з молекулярною вагою 68-77 кД є мембранним білком ендотеліальних клітин та їх найбільш специфічним маркером. Він здатний в еквімолярному співвідношенні зв'язувати тромбін, кардинально змінюючи його властивості. Тромбін, зв'язаний з тромбомодуліном втрачає всі свої макромолекулярні функції (розщеплювати фібриноген, активувати фактори V, XIII та тромбоцити), а замість цього набуває властивості активувати протеїн C. Таким чином, тромбін з потужного коагулянта стає активним центром проантикоагулянтного комплексу тромбін-тромбомодулін, що активує антикоагулянтний профермент протеїн C. Швидкість розщеплення низькомолекулярних субстратів у вільного тромбіну вдвічі вище, ніж у зв'язаного.

Комплекс тромбін-тромбомодулін підлягає інтерналізації, причому всередині ендотеліальної клітини тромбін розщеплюється, а тромбомодулін повертається на поверхню клітини. Тривалість циклу від моменту зв'язування тромбіну до повернення тромбомодуліну складає приблизно 30 хв.

Тромбомодулін є глікопротеїном, що містить близько 15% цукрів, що об'єднані в декілька полісахаридних ланцюгів розміром 4-8 кД. До складу цих полісахаридів входить унікальний пентасхарид, що є специфічним носієм гепаринової активності. Сумарна гепаринова активність складає 2-10 Од на 1 мг тромбомодуліну. На одну клітину ендотелію припадає близько 50 000 молекул тромбомодуліну та близько 50 000 молекул декстрансульфату, що мають гепаринову активність та здатні зв'язувати АТШ. Складається враження, що гепарин, що знаходиться на поверхні ендотелію, це і є гепарин, що входить до складу тромбомодуліну. Це припущення побічно підтверджується тим, що тромбомодулін може значно прискорювати реакцію тромбін та АТ Ш, і тим, що без участі тромбомодуліну поверхня клітин ендотелію, очевидно, не здатна помітно прискорювати цю реакцію. Таким чином, одним з шляхів інактивації тромбіну в кровотоці є зв'язування його з АТШ, що каталізується тромбомодуліном.

Серія незалежних досліджень на тваринах показує важливість системи протеїн С – тромбомодулін для пригнічення тромботичних явищ. Р.Сomp, С.Еsmon та співавтори [140] вводили малі дози тромбіну собакам та показали, що протеїн С утворюється раніше, ніж відбувається зміна рівнів фактора V, фібриногену, тромбоцитів. К.Ваueг та співавтори створили специфічний радіоімунний метод кількісного визначення продуктів активації протеїну С у людей та показали, що відбувається значне збільшення цього показника утворення протеїну С при таких

клінічних станах, коли підсилюється активація тромбіну: при ДВЗ-синдромі та глибоких венозних тромбозах.

Медіатори запалення (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1) здатні значно знижувати ефективність системи протеїн С *in vitro*. При введенні цих речовин внутрішньовенно паціюкам та мишам у тварин виникають чисельні мікротромби та ішемічні некрози в легенях, печінці, кишечнику, кістковому мозку, матці. Такі важкі наслідки можна частково полегшити введенням інгібіторів циклооксигеназного шляху. Протеїн С також має протизапальну дію, яка реалізується за допомогою декількох механізмів: активований протеїн С знижує приєднання селектинів до лейкоцитів, що зберігає цілість ендотелію; знижує вивільнення цитокінів з моноцитів; блокує вивільнення фактору некрозу пухлини (TNF) з лейкоцитів [62, 143].

Таким чином, функціонування системи протеїн С – тромбомодулін виглядає так. В зоні пошкодження стінки судини зв'язуються та активуються тромбоцити. Тромбін, що утворився, розщеплює фібриноген, а надлишок тромбіну зв'язується з тромбомодуліном на уцілій поверхні ендотелію за пошкодженням по току крові. Відбувається швидка активація протеїну С з наступною інактивацією факторів Va і VIIIa, що вимиваються із зони згортання, та нейтралізацією інгібіторів активаторів плазміногену. Найбільша активність протеїну С виявляється на поверхні ендотелію або тромбоцитів, але для цього необхідний кофактор протеїн S, рівень якого підлягає регуляції з боку системи компліменту та автономної нервової системи. Таким чином, функціонування системи протеїн С – тромбомодулін направлено на швидку та ефективну локалізацію процесу згортання крові. Система протеїну С постійно знаходиться в частково активованому стані, так як завжди існує «фонове» утворення тромбіну. Про це свідчить наявність в крові продуктів активації протеїну С,

тромбіну та комплексу активованого протеїну С з його інгібітором [140, 142].

Кінцевим етапом функціонування активованого протеїну С в плазмі є нейтралізація його специфічним *інгібітором протеїну С*. Інгібітор протеїну С - це глікопротеїн з родини серпинів (як і АТШ, α_2 -антиплазмін та інші інгібітори серинових протеаз) з молекулярною масою 57 кД; концентрація його в плазмі складає 5 мкг/мл. Інгібітор протеїну С інактивує протеїн С необоротно, утворюючи при цьому ефірний зв'язок з сериновим амінокислотним залишком активного центру протеїну С. Період напівактивації протеїну С в плазмі складає біля 30 хвилин, але гепарин здатен прискорювати процес інактивації в 30 – 60 раз. Рівень інгібітора протеїну С знижений у хворих на цироз печінки та з ДВЗ-синдромом.

Знижений рівень протеїну С є фактором ризику виникнення тромбозу. Клінічними дослідженнями було показано, що дефіцит протеїну С призводить до мікрovasкулярного тромбозу (*purpura fulminans*). В більшості повідомлень йдеться про спадковий дефіцит протеїну С [227]. Хворі (гетерозиготні носії) страждають рецидивуючими венозними тромбозами, які проявляються у відносно молодому віці без видимих причин. Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок зустрічається найбільш часто – 63% випадків, який нерідко (в 40%) ускладнюється ТЕЛА; часто буває тромбоз поверхневих вен (48%), описані окремі випадки тромбозу мезентеріальних судин, вен плеча, церебральний геморагічний інфаркт внаслідок венозного тромбозу.

За даними одних досліджень рівень протеїну С і його активність у хворих з ІХС підвищені або відповідають нормі [256, 261]. Розвиток ІМ призводить до зниження рівня протеїну С до нормальних цифр. Відзначають, що перед маніфестацією ІМ рівень протеїну С значно підвищується, а його різке падіння на фоні ІМ вказує на несприятливий

для життя прогноз [68, 117, 189]. Gonzales та співавтори виявили, що у хворих на ІМ рівень протеїну С був такий же, як і у здорових людей [150]. Різні ускладнення, що супроводжують ІМ, не впливали на цей показник. Виняток склала група хворих, що померли від інфаркту в перші 10 діб після його розвитку. Концентрація протеїну С в цьому випадку була значно знижена. Ці результати цікаво співставити з даними інших дослідників, які виявили високий рівень антигену протеїну С у хворих на ішемічну хворобу серця, а також діабетом та ревматоїдним артритом [123]. Відомо, що ці захворювання супроводжуються підвищеною активацією згортуючої системи. Тому можливо, що підвищений рівень протеїну С відображає компенсаторну реакцію організму на активацію згортання та гіперкоагуляцію.

В дослідженні Northwick Park Heart Study було показано значну U-подібну асоціацію між АТШ та виникненням ІХС у здорових осіб; ризик підвищувався як при низькому, так і при високому рівні АТШ [205]. На противагу цьому, активність АТШ була зворотньопропорційно пов'язана з виникненням кардіальних подій серед пацієнтів з стабільною стенокардією [254].

Терапевтичний потенціал системи протеїн С – тромбомодулін залишається досі не розкритим. Активований протеїн С може бути ефективним системним антикоагулянтом при внутрішньовенному введенні, необхідним для значної частини пацієнтів, яких не можна лікувати гепарином через індукцію ним тромбоцитопенії. Введення протеїну С на початку лікування варфарином та іншими антивітаміними К пацієнтам з дефіцитом протеїну С є ефективним засобом попередження шкірних некрозів. Фібринолітичний потенціал протеїну С може також мати терапевтичне значення. Введення активованого протеїну С разом з урокіназою та ТПА перешкодить додатковому тромбоутворенню та захистить активатори плазміногену від інактивації.

Тромбомодулін є потужним локальним антикоагулянтним кофактором і може бути використаний для досягнення місцевої антикоагулянтної дії. Якщо в місці тромбоутворення, що розпочалось або потенціального, створити підвищену концентрацію тромбомодуліну, то можна досягти значного підвищення місцевого антикоагулянтного потенціалу і цим перешкодити згортанню крові [177].

Таким чином, на теперішній час системі протеїну С відводиться надзвичайно важлива роль в регуляції процесу згортання крові, оскільки він є природним, фізіологічним антикоагулянтом, дія якого направлена проти неконтрольованого утворення фібрину.

1.3. Роль тропонінів у діагностиці та прогнозуванні перебігу гострих коронарних синдромів без елевації сегмента ST на ЕКГ

Разом з оцінкою анамнезу пацієнта, даних фізикального обстеження та електрокардіограми (ЕКГ) для діагностики ІХС важливим є визначення рівня біохімічних маркерів некрозу. “Золотим стандартом” у визначенні міокардіального некрозу було підвищення рівня креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ) - кардіоспецифічної ізоформи креатинфосфокінази (КФК). Однак з часом унаслідок застосування нових кардіальних маркерів, що мають вищу чутливість та специфічність до визначення міокардіального ушкодження й більшу інформативність для оцінки прогнозу пацієнтів, змінилися погляди на діагностичні можливості КФК-МВ. Підвищення рівня КФК-МВ також може не відображати всі випадки некрозу міокарда, оскільки автопсія пацієнтів, що раптово померли після епізодів ішемії, показала наявність мікронекрозів, не підтверджених звичайним визначенням ферментів [128, 146]. Під час біопсії міокарда в процесі аортокоронарного шунтування (АКШ) у пацієнтів з нестабільною стенокардією із супутнім міокардіальним некрозом виявили тромбоцитарні згустки в дрібних коронарних артеріях [155].

Високоспецифічним маркером некрозу міокарда є кардіальний тропонін. Тропоніновий комплекс, що бере участь у регулюванні м'язового скорочення, складається з трьох субодиниць: тропоніну Т, який з'єднується з тропоміозином, приєднуючи тропоніновий комплекс до тонкого філаменту; тропоніну І, що зв'язується з актином та інгібує взаємодію актину і міозину, та тропоніну С, який зв'язується з іонами кальцію. Для визначення специфічних кардіальних тропонінів Т (сТnТ) та І (сТnІ) застосовують методи імуноаналізу на основі моноклональних антитіл, оскільки послідовності амінокислот в ізоформах ТnТ та ТnІ скелетних м'язів та міокарда мають значно відрізняються [167, 180]. Оскільки міокард та гладенькі м'язи містять практично однакові ізоформи тропоніну С, імунологічні дослідження останнього в клініці не застосовують.

Проведені дослідження [155, 186] підтверджують можливість ідентифікації мікронекрозів міокарда за допомогою тропонінів у тих випадках, коли інші методи заперечують наявність ІМ. Згідно з новим визначенням ІМ (вересень, 2000) [248] запровадження методу визначення кардіальних тропонінів у щоденну клінічну практику дасть змогу з високою точністю, специфічністю та чутливістю визначати необоротне ушкодження міокарда. Мало того, визначати рівень тропонінів рекомендують у всіх пацієнтів, які відчувають дискомфорт у грудній клітці, яке може бути пов'язане з гострим коронарним синдромом (ГКС) [114].

Біохімічні маркери некрозу з'являються в крові, якщо руйнуються клітини. Таким чином, визначення інтрацелюлярних компонентів, які вивільняються в кров при розриві клітини або при втраті клітинної цілісності мембрани, дає змогу ідентифікувати необоротне пошкодження конкретної тканини. Динаміка змін концентрації в сироватці таких маркерів передусім залежить від їхньої молекулярної маси та

розташування в клітині, а також від локального кровотоку та лімфотоків і швидкості елімінації з крові (табл.1.1).

Таблиця 1.1

Характеристики біохімічних маркерів при ІМ

| Маркер | Молекулярна маса, Да | Час підвищення після інфаркту, год | Час пікового рівня, год | Час повернення до норми, доба |
|---------------|-----------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| КФК-МВ | 86000 | 3-10 | 10-24 | ~3 |
| Тропонін Т | 37000 | 4-12 | 12-48 | 5-15 |
| Тропонін І | 24000 | 4-12 | 12-24 | 5-10 |

Вивільнення в кров при ІМ КФК та КФК-МВ, які мають характеристики функціонально незв'язаних протеїнів цитозолі, чітко залежить від перфузії зони інфаркту [179]. На противагу їм, цитозольний пул містить лише 6% тропоніну Т та 3% тропоніну І, тому для цих структурно зв'язаних цитозольних молекул кінетика вивільнення однакова [121, 257]. У разі повільної дезінтеграції міофібрил початкове поступове вивільнення тропоніну до діагностичного рівня, який чітко корелює з негативними наслідками хвороби, відбувається із цитозольного пулу.

КФК-МВ представлена в міокарді в меншій кількості і слугує джерелом невеликого пулу, що циркулює, але зникає з крові швидше, ніж кардіальні тропоніни Т та І. Протягом епізодів малих некрозів, що повторюються, рівень КФК-МВ може підвищуватись при кожному епізоді, проте наростання його не буде чітким через постійну наявність в крові певної кількості та швидкого зникнення з неї маркера. В той же час тропоніни постійно представлені в крові в мінімальній кількості і виводяться вони з неї повільно, тому можливе їхнє накопичення (рис.1.1).

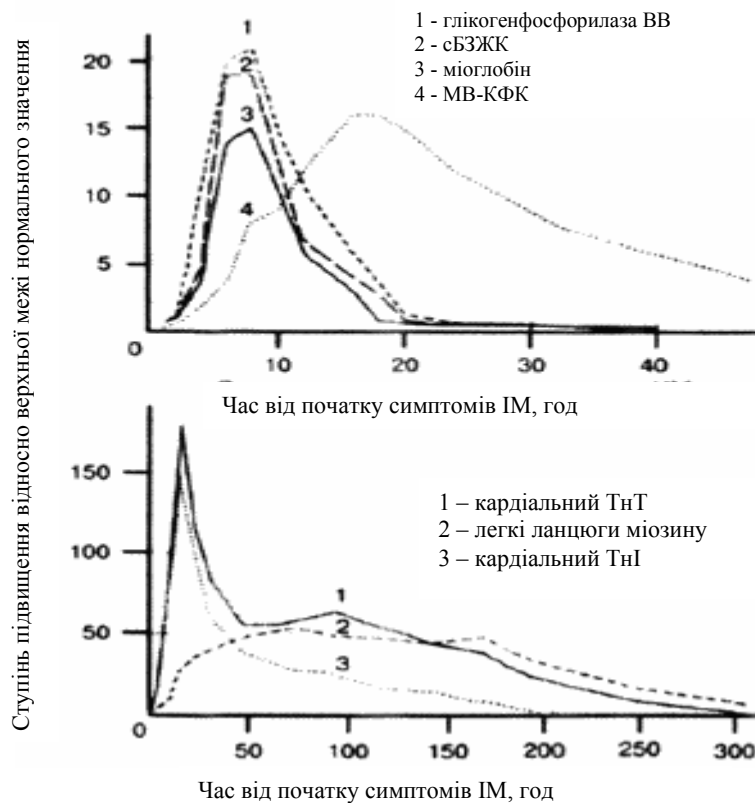


Рис.1.1. Криві «концентрація – час» для більшості відомих біохімічних маркерів некрозу міокарду [168].

Цим можна частково пояснити, чому в деяких пацієнтів з ГКС підвищені рівні тропоніну, обумовлені накладанням повторних мікроінфарктів, за нормальних рівнів КФК-МВ. Однак вивільнення тропонінів відображає некроз, а не ішемічний механізм ушкодження.

Тому за підвищених рівнів тропонінів і відсутності ознак ішемії необхідно шукати інші причини міокардіального ушкодження. У табл. 1.2 представлені можливі причини підвищення рівня тропонінів у крові.

Було показано [96, 130], що чутливість методу у разі дослідження зразків крові, взятих раніше ніж через 4 год від початку симптоматики, становила лише 33-49%. В останніх дослідженнях [145, 166], в яких брався до уваги час вивільнення тропоніну при заборі аналізу, чутливість становила 77-100% для встановлення ІМ більше ніж через 6 годин від

початку больового нападу. Таким чином, для отримання оптимальної чутливості рекомендується проводити повторне визначення тропоніну через 12 годин після початку симптоматики.

Таблиця 1.2

Можливі причини підвищення рівня тропонінів

| Чіткий некроз міокарда | Можливий некроз міокарда | Малоімовірний некроз міокарда |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Інфаркт міокарда | Міокардит | Ниркова недостатність |
| Операція на серці | Серцева недостатність | Хронічний гемодіаліз |
| Коронарна | Відторгнення | Рабдоміоліз при |
| ангіопластика | трансплантованого | дифузних процесах у |
| Дефібриляція | серця | сполучній тканині |
| Катетерна абляція | Контузія серця | |
| Реанімація | Загальний критичний стан хворих | |

Прогностичне значення тропоніну Т було переконливо доведено в 1992 році [166]. Пацієнти, що відносились до III класу нестабільної стенокардії (за Браунвальдом) з підвищеним рівнем тропоніну Т, мали вищий ризик розвитку серйозних кардіальних подій протягом госпіталізації або після неї, порівняно з тропонін-негативними пацієнтами (15% проти 1,9% для госпітальної летальності або розвитку ІМ; $p = 0,003$).

Вивченню ризику розвитку нефатального ІМ або смерті у пацієнтів з нестабільною стенокардією в різні строки після початку захворювання було присвячено кілька досліджень. Частота розвитку ускладнень у тропонін-позитивних пацієнтів була значно вищою. Це підтверджує, що такі пацієнти належать до підгрупи високого ризику серед усіх пацієнтів з ГКС. В дослідженні FRISC [194] було помічено чітку кореляцію між підвищеним рівнем тропонінів та летальністю на 30-ту добу та 5-й місяць.

Помічено ефективність застосування визначення тропоніну Т для тривалої стратифікації ризику у пацієнтів з нестабільною стенокардією [243]. Протягом 3-річного спостереження 29% тропонін-позитивних пацієнтів померли або мали ІМ (тропонін-негативних - 17%, $p=0,07$). Після хірургічної реваскуляризації міокарда ця різниця досягла статистичного значення ($p=0,042$). У дослідженні GUSTO-IIa [220] початковий рівень тропоніну Т був значущим незалежним маркером короткотривалого ризику розвитку ускладнень. У процесі багатофакторного аналізу з урахуванням рівнів КФК-МВ та електрокардіографічних показників початковий вміст тропоніну Т виявився значущим предиктором 30-добової летальності ($\chi^2=9,2$; $p = 0,027$). Ця різниця в рівнях летальності для тропонін-позитивних та тропонін-негативних пацієнтів зберігалася й через 1 рік (14,1% проти 4,5%; $p < 0,0001$) [116]. Мета-аналіз кількох досліджень, кожне з яких охопило понад 4000 пацієнтів, [222] встановив збільшення ризику щодо виникнення смерті або ІМ та у разі позитивного тропоніну Т в 2,7 разу (95% НМ 2,1-3,4; $p < 0,001$) та позитивного тропоніну I - в 4,2 разу (95% НМ 2,7-6,4; $p < 0,001$). Було уточнено рівні ризику в разі підвищення вмісту тропонінів при ГКС [225]. Проведено мета-аналіз великої бази даних з урахуванням різниці в тривалості спостереження. Сумарний відносний ризик смерті або ІМ на 30-добу спостереження становив 2,86 (95% НМ 2,35-3,47; $p < 0,0001$) для пацієнтів з підвищенням сегмента ST та 4,93 (95% НМ 3,77-6,45; $p < 0,0001$) без його підвищення. У цьому аналізі особливого значення надають потенціальній можливості визначати за допомогою тропонінів міокардіальні мікронекрози за відсутності елевації сегмента ST та прогнозувати підвищений ризик несприятливого завершення в таких пацієнтів.

F.S.Apple та співавтори відзначали [101], що існує достовірний зворотній зв'язок між піковими значеннями рівня тропоніну Т та

показниками функції лівого шлуночка, які оцінювали за допомогою ехокардіографії ($r = 0,46$; $p = 0,04$). Також було доведено, що серед пацієнтів з важкою серцевою недостатністю різної етіології 18-місячна смертність була значно вищою у тих, хто мав позитивний тропонін, ніж у тропонін-негативних пацієнтів (61,1% проти 8,3%; $p = 0,0093$) [121]. Таким чином, кардіальні тропоніни мають певне прогностичне значення в разі погіршення лівошлуночкової функції.

Пацієнти, що потрапляють у відділення інтенсивної терапії з приводу гострого за грудинного болю, є дуже гетерогенною когортою з надто подібними до ІМ симптомами, але часто малою ймовірністю наявності захворювання серця. Для клініцистів має особливе значення ідентифікація хворих з некрозом міокарду ішемічного генезу, з наперед відомим підвищеним ризиком. Нагромаджені дані підтверджують потенційну роль тропонінів у стратифікації ризику у хворих із за грудинним болем не тільки на короткий, але й на тривалий строк. Серед 1047 пацієнтів із за грудинним болем та електрокардіографічно підтвердженою ішемією міокарда в тих, що були тропонін-I-позитивними (граничний рівень 0,4 нг/мл), ризик розвитку серйозних кардіальних подій протягом 72 годин від початку симптоматики був підвищений у 1,8 разу (95% НМ 1,1-2,9) порівняно з тропонін-I-негативними пацієнтами [222]. Використовуючи логістичний регресійний аналіз С.Намт та співавтори [164] довели, що навіть після врахування даних ЕКГ, визначення вмісту як тропоніна Т, так і тропоніна І робить значний внесок в прогнозування 30-добових наслідків у пацієнтів, госпіталізованих у відділення реанімації. Останнім часом було переконливо продемонстровано [259], що позитивний результат визначення вмісту тропоніна за допомогою експрес-тесту в разі підозри на ГКС є чітким предиктором довгострокової смертності (відносний ризик 4,3, 95% НМ 1,3-14,0). Ці дослідження

свідчать, що у відділенні інтенсивної терапії корисним є отримання навіть якісного результату визначення кардіального тропоніну.

Якщо ушкодження міокарду ішемічного генезу малоімовірно, необхідно розглянути інші причини. Субендотеліальне пошкодження через підвищення напруження стінки призводить до підвищення рівня тропонінів у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю [209], так само як у випадках різкого підвищення тиску, тахікардії та ушкодження правого шлуночка у пацієнтів з ТЕЛА. В той же час підвищення біомаркерів може спостерігатись при контузії міокарда після тупої травми грудної клітки [219], або як реакція на важку гіпотензію або вивільнення ендогенних субстанцій у пацієнтів в критичному стані (тобто у пацієнтів з мультиорганною дисфункцією після травматичного шоку) [134, 157]. Крім того, підвищення рівня тропоніну спостерігалось у пацієнтів з перикардитом [112], підтверджуючи таким чином залучення міокарда в запальний процес. Однак, діагноз міокардиту може бути підтверджений лише імуногістохімічними методами. В.Lauer та співавтори [192] доповіли про міокардіальне ушкодження, визначене за підвищенням рівня тропоніна Т, у 35% пацієнтів з підтвердженим імуногістохімічно міокардитом, що відповідає позитивному прогностичному рівню 93% для біомаркера. Необхідне подальше вивчення значення рівня тропонінів при даних станах.

Пацієнти в кінцевій стадії ниркової недостатності мають значний ризик розвитку великих коронарних подій. Вірогідність того, що пацієнти, які знаходяться на діалізі, помруть з кардіальних причин приблизно в 20 разів вище, ніж у загальній популяції [138]. Рівень тропонінів, за допомогою якого можна було б виключити ІМ або ідентифікувати пацієнтів високого ризику розглядається, оскільки в деяких дослідженнях було відмічено можливі хибнопозитивні результати тропоніна Т у пацієнтів, що знаходяться на діалізі. Суперечки тривають з приводу

походження підвищеного рівня тропоніна Т: або це є результат реекспресії тропоніну Т скелетних м'язів [203], або надходження із субклінічного ушкодження міокарда - "уремічної кардіоміопатії" [161]. Дослідження реекспресії тропоніна Т у пацієнтів з важкою нирковою недостатністю були проведені С.Haller та співавторами [161], який не знайшов доказів експресії тропоніна Т в скелетних м'язах через уремію, що посилює аргумент про походження тропоніна Т з серцевого м'яза.

Клінічно виміри рівнів тропонінів Т і І можуть бути порівняні в пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності для того, щоб вивчити як впливає діаліз на біомаркери та визначити можливість прогнозування в таких пацієнтів, опираючись на рівень тропонінів. Було помічено, що діаліз підвищує рівень тропоніну Т, але зменшує рівень тропоніну І (граничний рівень 0,4 нг/мл) [294]; цей ефект не залежав від того, яка мембрана використовувалась для діаліза. Крім того, підвищення рівня тропонінів Т або І корелювало з негативними кардіальними наслідками. Оскільки методи визначення тропонінів другого та третього покоління визначають лише ізоформи тропоніна Т, які представлені в серці дорослої людини [235], припущення про хибнопозитивні результати може бути відкинено, і клінічно не виявлені мінімальні ушкодження міокарда повинні розглядатись, якщо рівень тропоніна Т підвищений у пацієнтів в кінцевій стадії ниркової недостатності. Однак, деякі автори рекомендують тропонін І для стратифікації ризику у пацієнтів із захворюваннями нирок та сповіщають про прогностичний рівень для довготривалого спостереження. Це не було підтверджено Van Lente та співавторами [260], який зазначив зменшення чутливості та специфічності для негативних наслідків у пацієнтів з нирковою недостатністю і очікуваним серцево-судинним захворюванням, при оцінці рівня тропонінів Т та І (граничний рівень 0,02 та 0,35 нг/мл відповідно); парні дослідження не показали переваги одного тропоніну над іншим.

Зважаючи на різноманітність існуючих значень та граничних рівнів для тропонінів, досі не з'ясовано, який з них треба вважати діагностично значущим. Зрозуміло, що пацієнти, у яких буде ідентифіковано “активний тромбогенний процес”, матимуть найбільший ефект від антитромботичного лікування. Ось чому поділ на тропонін-позитивних та тропонін-негативних пацієнтів є доцільним для стратифікації ризику, а наявність депресії сегмента ST може надати додаткову інформацію. Таким чином, зусилля повинні бути спрямовані на стандартизацію метода визначення тропоніна I для уникнення плутанини, пов'язаної з різними граничними рівнями. Клінічним лабораторіям необхідно надавати увагу якості досліджень, оскільки клініцисти використовуватимуть показники тропонінів для удосконалення діагностичного та терапевтичного процесів.

Досі не існує стандартизованого режиму лікування тих пацієнтів, у яких ідентифіковано високий ризик серед гетерогенної популяції хворих на нестабільну стенокардію. Тим не менш недолік тромболітичної терапії щодо покращення прогнозу вже чітко продемонстрований. Якщо тепер оцінюється, що будь-який некроз міокарду, спричинений ішемією, повинен розглядатись як інфаркт, тоді було б вірним розглядати тропонінпозитивних-пацієнтів як таких, що мали короткочасний мікроінфаркт. Такі зміни у визначенні інфаркту призведуть до підвищення чутливості та специфічності біомаркера. У більшій кількості пацієнтів буде ідентифіковано ІМ і буде менше хибнопозитивних результатів.

Вміст тропонінів T та I стає новим “золотим стандартом” у визначенні міокардіального некроза та стратифікації ризику хворих на ГКС. І все-таки проспективні дослідження вимагають оцінки різних рівнів ризику та відповідного лікування, особливо тепер, коли існують протиречиві результати досліджень.

1.4. Сучасні погляди на корекцію системи зсідання крові та вплив антитромботичних заходів на баланс процесів коагуляція-антикоагуляція

У пацієнтів з ГКС підвищений рівень тропоніну має розцінюватись як маркер ішемії, спровокованої активацією та агрегацією тромбоцитів з наступною дистальною емболізацією тромбами, що призводить до утворення некрозу. Ангіографічні дані чітко підтримують гіпотезу про те, що тропоніни є сурогатними маркерами утворення тромбу. Ангіограми, що були зроблені в дослідженні CAPTURE (c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina) [172], показали, що візуалізація тромбів частіше спостерігалась у тропонін-Т-позитивних пацієнтів (11,6% проти 4,0%; $p < 0,01$) і у таких пацієнтів краще відбувалось розсмоктування тромбу та краще зменшувалась кількість клінічних наслідків після лікування абсиксимабом, ніж у тропонін-Т-негативних пацієнтів. В результаті, ефективні антитромботичні агенти довели свою можливість запобігати ішемічним подіям при ГКС, особливо у тропонін-позитивних хворих.

У клінічній практиці застосування нефракціонованого гепарину пов'язане з певними труднощами. Підтримувати терапевтичний антитромбінний контроль важко через непередбачувані рівні зв'язування гепарину з протеїнами плазми та ендотелію, низкою адгезивних молекул, ліпазами, адипоцитами. Крім того, гепарин має обмежену ефективність за умов, коли тромбін пов'язаний із тромбоцитами та міститься всередині тромбу. Механізм дії гепарину полягає в утворенні зв'язку з антитромбіном III, внаслідок чого здатність останнього до інактивації Ха-фактору, тромбіну та інших факторів зсідання (IX, XI, XII факторів) значно зростає, що гальмує процеси тромбогенезу. Зв'язування з молекулою АТ III сприяє конформаційній зміні ферменту внаслідок чого він перетворюється на інактиватор факторів зсідання швидкої дії.

Молекули гепарину (молекулярна вага біля 6000 Да) можуть одночасно зв'язуватись з тромбіном та АТ ІІІ. Менші за розміром молекули (легші за 6000 Да) можуть здійснювати антитромботичну активність, пригнічуючи Ха фактор, незважаючи на відсутність їхнього впливу на тромбін. Такий механізм впливу ліг в основу розробки препаратів НМГ, які отримують ферментативною або хімічною деполімеризацією НФГ. Співвідношення між антитромбіновою та анти-Ха активністю у різних НМГ коливається в межах 1:2 – 1:4, тоді як у НФГ це співвідношення вважають рівним одиниці.

Застосування гепарину асоціюється з нижчою частотою виникнення рефрактерної стенокардії, інфаркту міокарда і смерті порівняно з плацебо (зменшення ризику на 29 %), тоді як при застосуванні аспірину ризик розвитку цих серцевих подій знизився на 56 % порівняно з плацебо. При застосуванні комбінації аспірину і гепарину спостерігали достовірно менший захисний ефект, ніж при застосуванні аспірину як засобу монотерапії. Початковий захисний ефект гепарину втрачався після припинення терапії (феномен рикошету). Таким чином, доказів стійкого захисного ефекту гепарину не відзначено. За даними мета-аналізу ефектів гепарину додатково до терапії аспірином у пацієнтів з нестабільною стенокардією (шість рандомізованих досліджень), частота смерті або інфаркту міокарда при застосуванні аспірину і гепарину становила 7,9 %, при застосуванні монотерапії аспірином - 10,3 % (абсолютне зменшення ризику на 2,4 %, співвідношення ризику 0,74; 95 % довірчі інтервали 0,5-1,09, $p=0,1$). Ці результати не дозволяють впевнено говорити про доцільність призначення гепарину додатково до аспірину. Втім, великих за обсягом досліджень до цього часу не проводили. Незважаючи на це, у клінічних настановах рекомендують застосовувати стратегію поєданого призначення нефракціонованого гепарину разом з аспірином, що можна розцінювати як прагматичну екстраполяцію існуючих доказів.

Порівняно з НФГ, НМГ характеризуються посиленою активністю проти фактора Ха, порівняно з активністю проти фактора Па (антитромбінова активність), тобто вони більше пригнічують процеси тромбіногенезу, ніж “блокують” сформований активний тромбін. Крім того, НМГ менш чутливі до тромбоцитарного фактора 4 і мають більш передбачуваний антикоагулянтний ефект, з меншою імовірністю виникнення тромбоцитопенії. Ці препарати можна призначати підшкірно, доза залежить від ваги пацієнта; при цьому немає потреби у лабораторному контролі. У кількох клінічних дослідженнях, проведених останнім часом, здійснювали порівняння ефективності НМГ з плацебо або нефракціонованим гепарином. У дослідженні FRISC (1996) [196] доведено ефективність дальтепарину порівняно з плацебо у пацієнтів з нестабільною стенокардією або інфарктом міокарда без елевації сегмента ST, які отримували фонову терапію аспірином, а також доцільність призначення такого лікування протягом тривалого періоду. У чотирьох рандомізованих дослідженнях порівнювали ефективність різних НМГ і нефракціонованого гепарину (FRIC, ESSENCE, TIMI 11b, FRAXIS) [120, 185, 194, 210, 233]. Мета-аналіз досліджень не дав переконливих доказів щодо відмінностей у безпечності та ефективності НМГ і нефракціонованого гепарину. Мета-аналіз свідчив про те, що тривале застосування НМГ асоціювалося з істотним підвищенням ризику значних кровотеч (співвідношення ризику 2,26; 95 % ДІ 1,63-3,41, $p < 0,0001$). Існують переконливі докази того, що у пацієнтів, які отримують аспірин, НМГ більш ефективні, ніж плацебо. У двох дослідженнях отримано дані на користь НМГ (еноксапарину) порівняно з нефракціонованим гепарином при призначенні як початкового засобу лікування. Ці результати були підтверджені протягом 1 року спостереження.

Серед 976 пацієнтів, що брали участь в дослідженні FRISC [195], ті, що мали рівні тропоніну T < 0,06, 0,06-0,18 та >0,18 нг/мл протягом перших 24 годин після поступлення, мали відносний ризик розвитку смерті або ІМ 4,3, 10,5 та 16,1, відповідно. Наслідки не відрізнялись серед груп пацієнтів з нестабільною стенокардією та ІМ. Лікування дальтепарином переважно зменшувало рівень смерті або ІМ у тропонін-позитивних пацієнтів з 6,0 до 2,4% (ВР 0,41, 95% НГ 0,18-0,92). Ця перевага зберігалась на 40 (ВР 0,52, 95% НГ 0,32-0,83) та на 150 дні (ВР 0,78, 95% НГ 0,56-1,09). Серед пацієнтів високого ризику з ГКС без елевації сегмента ST та негативними значеннями КФК-МВ, які були включені до дослідження ТІМІ-ІІВ [210], 50,1% мали позитивний тропонін I (>0,1 нг/мл). Підвищення тропоніна I було чітко пов'язано з негативними наслідками на 48 годину та на 14 день. Більш того, лікування еноксапарином призводило до кращих результатів серед пацієнтів з патологічними рівнями тропоніну I, тобто до 47% зменшення (p=0,001) комбінованої кінцевої точки (смерть, ІМ, негайна реваскуляризація) на 14 день.

У пацієнтів з рефрактерною нестабільною стенокардією лікування абсиксимабом зменшувало кількість ІМ до, під час та після ангіопластики [247]. Пізніше було показано перевагу застосування абсиксимабу у пацієнтів з підвищеним рівнем тропоніну T (>0,1 нг/мл) [165]. ВР смерті та нефатального ІМ для тих, хто отримував абсиксимаб, порівнюючи з плацебо, становив 0,32 (95% НГ 0,12-0,49; p=0,002), що особливо стосувалось зменшення рівня ІМ (p<0,001). Всього цього не спостерігалось серед тропонін-негативних пацієнтів (ВР 1,26, 95% НГ 0,74-2,31; p = 0,47).

Застосування іншого блокатора глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa, такого як тирофібан, призвело до зменшення випадків смерті та нефатального ІМ [249]. Комбінована терапія гепарином з тирофібаном в

дослідженні PRISM-Plus [159] призвела до зниження пікових рівнів тропоніну Т в порівнянні з терапією тільки гепарином ($5,2 \pm 8,3$ нг/мл проти $15,5 \pm 29,1$ нг/мл; $p=0,017$). Можлива кореляція між інтракоронарним тромбом та клінічними наслідками також була відзначена в цьому дослідженні [271]. Пацієнти з внутрішньокоронарним тромбом мали значно вищі рівні смертності та ІМ, ніж пацієнти без тромбу (19% проти 10%; $p<0,001$).

Позитивне значення блокаторів глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa у пацієнтів з ГКС було нещодавно підтверджено в дослідженні PARAGON [215]. Лікування тропонін-позитивних хворих ламіфібаном призвело до 42% зменшення смертності або ІМ ($p=0,02$), наближаючи рівень розвитку подій до такого у тропонін-негативних пацієнтів. Відповідно, підвищений рівень ризику, пов'язаний з елевацією рівня тропоніну був “нейтралізований” блокаторами глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa.

Ці дані демонструють як біохімічний маркер підвищеного ризику в результаті застосування ефективної антитромботичної терапії може бути використаний для покращення наслідків у пацієнтів з ГКС. Однак, результати дослідження GUSTO IV ACS [241] піддали сумніву нове положення застосування блокаторів глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa у пацієнтів з ГКС та підвищеними рівнями тропоніну. Це було перше дослідження в якому було показано, що серед пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, яким не було призначено ангіографію, ефективність абсиксімабу не перевищувала плацебо. Це особливо заслуговує уваги, оскільки стратифікація ризику відповідно до рівня тропонінів проводилась аналогічно іншим дослідженням. Можливим поясненням може бути те, що пацієнти в цьому дослідженні не відбирались для ранньої катетеризації серця, хоча в інших дослідженнях відмічались позитивні ефекти від застосування блокаторів глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa у пацієнтів, що не підлягали реваскуляризації.

Отже, загалом можна зробити висновок про те, що «гостре» застосування НМГ принаймні не менш ефективно, ніж нефракціонованого гепарину. Втім, еноксапарин мав переваги порівняно з нефракціонованим гепарином у двох дослідженнях з прямим порівнянням препаратів (за комбінованою кінцевою точкою - сумою випадків смерті, інфаркту міокарда та рецидивуючої стенокардії). Спостереження дозволяють припускати подібність профілю безпечності НМГ і нефракціонованого гепарину при застосуванні разом з інгібіторами глікопротеїну ІІb/ІІІa (дослідження NICE, 2000). Невелике за обсягом дослідження за участю 750 пацієнтів свідчить про кращу ефективність та безпеку еноксапарину, порівняно з такою нефракціонованого гепарину у пацієнтів, які також отримували ептіфібатид. Утім, докази на користь тривалого амбулаторного застосування НМГ менш переконливі.

Подальшого вивчення вимагають молекулярні механізми впливу введених ззовні гепаринів, питання про значення фонового рівня антикоагулянтної системи в реалізації фармакодинамічних ефектів різних гепаринів, цілісність глобальної оцінки гемостазу на фоні різних режимів гепаринотерапії та супутньої антитромбоцитарної терапії у категорії хворих з ГКС без елевації сегмента ST.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

В ході дослідження змін коагуляційного та антикоагуляційного потенціалів при порушенні коронарного кровообігу було обстежено 102 хворих, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії та кардіології Дорожньої клінічної лікарні №2 ст.Київ Південно-Західної залізниці (клінічної бази кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 НМУ імені О.О.Богомольця) з ознаками гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST, що з'явилися протягом перших 24 годин до госпіталізації (в середньому через $12,45 \pm 8,9$ год від розвитку ангінозного нападу). Включали лише хворих, у яких дестабілізація клінічного стану носила гострий характер та виникла не більше ніж за 72 години до госпіталізації. Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST діагностувався на підставі клінічних, біохімічних та електрокардіографічних характеристик згідно критеріїв клінічної класифікації ІХС, запропонованої Українським товариством кардіологів (1999) [67], викладених у Рекомендаціях з ведення пацієнтів з нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без елевації сегмента ST Американської асоціації серця та Американської кардіологічної колегії (1999) [114] та Європейським товариством кардіологів (2002) [108]. Діагноз „тропонін-Т-негативний” ГКС без елевації сегмента ST було встановлено 72 (70,6%) пацієнтам (2 група). Згідно консенсусу до цієї групи віднесли хворих з проявами прогресуючої стенокардії: раптове збільшення частоти, підсилення важкості та тривалості нападів стенокардії у відповідь на звичайне для даного хворого навантаження протягом останнього місяця. При цьому враховували відсутність змін

кардіоспецифічних ферментів (тропонін Т менше 0,1 нг/мл) та наявність транзиторних ішемічних змін в сегменті ST-T. „Тропонін-Т-позитивний” ГКС без елевації сегмента ST було діагностовано у 30 хворих (29,4%) (1 група), у яких реєструвалась реакція біохімічних маркерів некрозу, а саме вміст в крові тропоніну Т більше 0,1 нг/мл.

До критеріїв виключення відносили наявність елевації сегмента ST на ЕКГ та новопосталої блокади лівої ніжки пучка Гіса, клінічні прояви нестабільності гемодинаміки внаслідок гострої серцевої недостатності класу IV за класифікацією Killip, ознаки хронічної недостатності кровообігу IIВ-III стадії за класифікацією М.Д.Стражеска, В.Х.Василенка, хворі, яким призначали лікування антитромботичними засобами, окрім аспірину, впродовж попередніх кількох місяців. Хворих з підозрою на гостре порушення мозкового кровообігу, з тяжкими розладами функцій печінки, нирок, з онкологічними захворюваннями, ознаками декомпенсованих метаболічних станів, з діагностованими раніше захворюваннями системи гемостазу, а також при лікуванні антитромботичними засобами, окрім аспірину, впродовж попередніх кількох місяців у дослідження не залучали.

Серед хворих більшість склали чоловіки – 73 (71,6%), жінок серед обстежених було 29 осіб (28,4%), причому в молодших вікових групах порушення коронарного кровообігу у жінок спостерігалися вкрай рідко (таблиця 2.1.) Вік пацієнтів коливався від 38 до 83 років, при цьому середній вік становив $57,6 \pm 9,1$ роки. Найбільше хворих було у вікових групах 50-59 та 60-69 років (по 35,3%).

У переважної кількості хворих гостре порушення коронарного кровообігу виникло вперше – 76 пацієнтів (74,5%), в 26 випадках (25,5%) в анамнезі був перенесений раніше ІМ, з них 1 хворому (0,98%) було проведено АКШ.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих по віку, статі та нозології

| <i>Вікова група</i> | 40-49 років | 50-59 років | 60-69 років | 70-79 років | 80-89 років | Всього |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|-----------------------|
| <i>Чоловіки</i> | 14 | 26 | 27 | 6 | | 73 (71,6%) |
| <i>Жінки</i> | 4 | 10 | 9 | 5 | 1 | 29 (28,4%) |
| Всього | 18 (17,6%) | 36 (35,3%) | 36 (35,3%) | 11 (10,9%) | 1 (0,9%) | 102 (100%) |

Виникненню ГПКК передував відповідний анамнез. Так 35 (34,3%) пацієнтів страждали від нападів стенокардії (II-III ФК). В переважній більшості хворих 64 (62,7%) спостерігалась гіпертонічна хвороба.

Цукровий діабет (переважно II типу, що вимагав лікування пероральними цукрознижуючими засобами або дієтотерапією), як другий за значимістю фактор ризику дестабілізації ІХС, став фоном ГКС у 16 осіб (15,7%). Мали шкідливу звичку куріння 24 (23,7%) особи. Була виявлена обтяжена спадковість по ІХС у родичів у 12 (11,8%) пацієнтів.

Найчастішою супутньою патологією були захворювання шлунково-кишкового тракту – 30 (29,4%), з них у 12 (11,8%) мала місце виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки з частими загостреннями, що вимагало досить обережного проведення антитромботичної терапії. Хронічні неспецифічні захворювання легень зустрічалися у 16 (15,6%) хворих. Інша супутня патологія складала незначний відсоток (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл випадків супутньої патології серед обстежених хворих

| <i>Супутня патологія</i> | <i>Кількість випадків</i> | <i>%%</i> |
|---|---------------------------|--------------|
| Відсутня | 18 | 17,6% |
| Гіпертонічна хвороба | 64 | 62,7% |
| Цукровий діабет | 16 | 15,7% |
| Захворювання шлунково-кишкового тракту | 30 | 29,4% |
| - з них виразкова хвороба | 12 | 11,8% |
| ХНЗЛ | 16 | 15,6% |
| Псоріаз | 1 | 0,9% |
| Аденома простати | 3 | 2,9% |
| Жовчо-кам'яна хвороба | 1 | 0,9% |
| Хронічний гломерулонефрит | 1 | 0,9% |
| Хронічний пієлонефрит | 3 | 2,9% |
| Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок | 4 | 3,9% |
| Дифузний токсичний зоб | 1 | 0,9% |
| Деформуючий остеоартроз | 10 | 10,2% |

Примітка. У деяких пацієнтів зустрічалось одночасно два або декілька захворювань, тому кількість випадків наявної патології в таблиці перевищує загальну кількість хворих, а загальний відсоток складає більше 100%.

Оскільки в патогенезі ГКС важливе значення має коронаротромбоз, провідна роль в лікуванні хворих належала антитромботичній терапії: антитромбоцитарному лікуванню із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або тиклопідину та гепаринотерапії.

Аспірин у всіх випадках (96,1%) призначали в добових дозах 100-325 мг (перша доза 325 мг), тиклопідин (у 3,9%) - в дозі 250 мг двічі на добу.

Гепаринотерапія була невід'ємною частиною антитромботичного лікування у всіх пацієнтів. При цьому, відповідно до режимів гепаринотерапії та наявності тропоніну Т сформували чотири групи порівняння. Лікування низькомолекулярними гепаринами (НМГ) отримали 15 (14,7%) пацієнтів з ГКС з позитивним вмістом тропоніну Т (Тн+), що склали 3-ю групу, та 33 (32,4%) з ГКС з негативним вмістом тропоніну Т (Тн-), що увійшли в 5-ю групу. Режим лікування був наступний: еноксапарин (клексан, «Авентіс», Франція) вводили п/ш двічі на добу в дозі 1 мг/кг маси тіла (14,7% хворих); дальтепарин (фрагмін, Pharmacia, США) в дозі 120 МО/кг 2 рази на добу п/ш (6,9% хворих); надропарин (фраксипарин, Sanofi-Synthelabo, Франція) п/ш 86 МО анти-Ха/кг кожні 12 годин (25,5% випадків). Нефракціонованим гепарином (НФГ) лікували 15 (14,7%) хворих Тн+ (4-а група) та 39 (38,2%) (Тн-) хворих (6-а група): першу ін'єкцію вводили болюсом 5000 Од в/в, у подальшому вводили в/в краплинно в початковій дозі 1000 Од/год під контролем АЧТЧ (підвищення в 1,5-2 рази від норми). Через 48 год. від початку лікування переходили до п/ш ін'єкцій з добовою дозою, не вищою за 16000 Од. Тривалість гепаринотерапії складала 5-6 діб (в середньому $5,2 \pm 0,8$ доби).

Протягом гепаринотерапії кровотеч не спостерігалось.

Базисне лікування ГКС проводилось за допомогою β -адреноблокаторів (76,5% хворих), нітратів (97%), інгібіторів АПФ (58,06%), статинів (52,9%), антагоністів кальцію (4,9%). Основні дані щодо груп застосованих препаратів представлені в табл. 2.3. Практично всім хворим призначали нітрати, причому переважній більшості хворих проводили в/в інфузію нітрогліцерину (96%).

Таблиця 2.3

Базисне лікування ГКС в групах хворих

| <i>Застосовані засоби</i> | <i>TnT(-)ГКС (n=72)</i> | <i>TnT(+) ГКС (n=30)</i> | <i>Всього (n=102)</i> |
|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| β-адреноблокатори | 56 (77,8%) | 22 (73,3%) | 78 (76,5%) |
| Нітрати | 70 (97,2%) | 29 (96,7%) | 99 (97,0%) |
| Інгібітори АПФ | 41 (57,0%) | 18 (60,0%) | 59 (58,06%) |
| Антагоністи кальцію | 2 (2,8%) | 3 (10,0%) | 5 (4,90%) |
| Статини | 38 (52,8%) | 16 (53,3%) | 54 (52,9%) |
| Глюкозо-інсуліно-калієва суміш | 60 (83,3%) | 24 (80,0%) | 84 (82,4%) |

Перебіг захворювання оцінювався на госпітальному етапі, а також через 6 місяців шляхом опитування хворих або їх найближчих родичів, а також на підставі медичної документації.

Стабілізації стану, під якою розуміли відсутність життєвозагрожуючих розладів та ангінальних нападів у спокої під час госпітального періоду вдалося досягти у 92 хворих (90,2%). Клінічна стабілізація захворювання в більшості випадків супроводжувалась позитивною ЕКГ-динамікою. При цьому, “причини” нестабільності на госпітальному етапі стосувалися 1 (0,9%) смертельного випадку (раптова кардіальна смерть), 5 (4,9%) випадків збереження стенокардії спокою (рефрактерної стенокардії (РС) – рецидивування ангінозного приступу у спокої зі змінами ЕКГ більше ніж через 7 діб від початку антиангінальної терапії) та 4 (3,9%) випадків рецидивів ГКС, що були розцінені як розвиток нового ІМ, Q-ІМ або “поновленої” стенокардії спокою (у разі відновлення антиангінальних нападів у спокої не раніше, ніж через 72 години “безбольового періоду”).

Ретельний аналіз анамнезу та клінічного перебігу захворювання через 6 місяців показав, що ІМ із зубцем Q розвинувся в 2 (1,9%) випадках, рефрактерна стенокардія - у 10 пацієнтів (9,8%), гостре порушення мозкового кровообігу виникло у одного хворого (0,9%), один хворий (0,9%) помер. Таким чином, ускладнений перебіг захворювання спостерігався у 22 хворих (21,6%) (у двох хворих виникло по два ускладнення) (7 група), неускладнений перебіг – у 78 хворих (8 група).

2.2. Методи дослідження системи гемостазу та тропоніну Т

Параметри гемостазу у венозній крові досліджували тричі: вихідний рівень до початку антитромботичного лікування, після відміни гепарину (6-7 доба) та на 26-28 добу (перед випискою). Забір крові здійснювався з ліктьової вени і відповідав усім вимогам, що висуваються для коагулологічних досліджень, тобто проводився полістироловим шприцом у полістиролові центрифужні градуйовані пробірки з пробкою, що містили 1 об'єм стабілізатора (3,8% розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові, перші 0,5 мл крові у зв'язку з наявністю в першій порції крові великої кількості тканинного тромбoplastину виливалися.

Дослідження проводились в безтромбоцитній плазмі. Для отримання безтромбоцитної плазми цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 обертів/хвилину (1500 g) протягом 20 хвилин, що є загальноприйнятим для коагулологічних досліджень [5, 7, 8].

Інформацію про стан трьох фаз згортання крові отримували за допомогою базисних коагуляційних тестів: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), що характеризує першу фазу утворення протромбінази, протромбіновий час (ПТЧ) як показник другої фази – тромбіноутворення, тромбіновий час (ТЧ) як показник третьої фази – фібриноутворення.

Визначення ТЧ, ПТЧ і АЧТЧ проводилось за стандартними коагулологічними методиками [5,8], що ґрунтуються на визначенні часу утворення згортка в разі штучного внесення в плазму факторів згортання крові. Для ТЧ таким чинником був тромбін (кінцева концентрація 10 Од), для ПТЧ – тромбопластин та кальцію хлорид (0,025 моль/л), для АЧТЧ – еритрофосфатидил-коаліновий реактив та кальцію хлорид (0,025 моль/л). Використовували реактиви фірми Human, Германія.

Антикоагулянтний потенціал крові оцінювали за допомогою визначення природних антикоагулянтів – гепарину, антитромбіну III (АТ III) та протеїну С:

- 1) вміст вільного гепарину оцінювали за методом Szirmai (1957), що ґрунтується на здатності барвника толуїдинового синього зв'язувати вільний (від антитромбіну III та інших кофакторів плазми та клітинних елементів) гепарин плазми. [31].
- 2) активність АТ III у крові вивчали із застосуванням фібриногену як субстрату тромбіну. Під час дослідження АТ III зв'язували додаванням надмірної кількості тромбіну, залишок якого визначали за допомогою розчину фібриногену [7]. Вважається, що активність функціонального пулу АТIII має прямий зв'язок із функціональною здатністю незв'язаного з АТ III тромбіну перетворювати фібриноген у фібрин. Використовували набір реагентів фірми РЕНАМ, Росія.
- 3) активність протеїну С визначали за подовженням часу згортання в тесті АЧТЧ у дефіцитній за протеїном С плазмі внаслідок протеолізу факторів Va і VIIIa активованим специфічним активатором з отрути щитомордника (*Agkistrodon contortrix*) протеїном С [8]. Використовувались реагенти фірми Sigma, США.

Вивчення фібринолітичної системи крові проводилось у двох напрямках: 1) визначення субстрату фібринолізу (фібриноген); 2) визначення загального фібринолітичного потенціалу (час еуглобулінового лізису, час XIIa-залежного еуглобулінового лізису).

Рівень фібриногену визначали за допомогою хронометричного методу (за Клауссом) [8], який заснований на визначенні часу згортання розведеної цитратної плазми надлишком високоактивного тромбіну (реактиви фірми Human, Германія).

Час еуглобулінового лізису (ЧЕЛ) по методу Kowalski, Neviarowsky (1959) дозволяє виміряти час спонтанного лізису згустку (в умовах виключення інгібуючої дії антиплазмінів), що отримується з еуглобулінової фракції плазми при додаванні до неї розчину хлориду кальцію [5,7,8].

Для вивчення потенційної здатності плазміногену до активації застосовувався метод визначення часу XIIa-залежного еуглобулінового лізису (Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ)), який ґрунтується на тому факті, що лізис еуглобулінів, отриманих з обробленої каоліном плазми, прискорюється. За допомогою каоліну активується “місток”: “фактор XII → калікреїн → плазміноген” [8]. Визначають час еуглобулінового лізису за такої активації. Використовували набір реагентів фірми РЕНАМ, Росія.

Всі методики, що засновані на визначенні часу згортання, проводились з використанням кулькового коагулометра Amelung KC 1A.

Для виведення нормативних показників гемостазу паралельно вивчали зразки плазми крові, отриманої у 22 практично здорових осіб. Забір крові, який проводили після 12-годинного голодування, відповідав усім вимогам до взяття крові на коагулологічні дослідження.

Тропонін Т в крові визначали ферментозв'язаним імуносорбентним методом кількісно за допомогою приладу Cardiac Reader (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, USA).

Оцінка діагностичної цінності показників проводилась за такими параметрами, як чутливість та специфічність. Для цього формувалось по 4 групи пацієнтів. Група А - пацієнти з істинно-позитивним результатом; група В – пацієнти з хибно-негативним результатом; група С – пацієнти з хибно-позитивним результатом; група D – пацієнти з істинно-негативним результатом. Чутливість вираховувалась за формулою:

$$\text{Чутливість (Se)} = A / (A + B).$$

Специфічність вираховувалась за формулою:

$$\text{Специфічність (Sp) методу} = D / (C + D).$$

За отриманими даними будували графік – характеристичну криву. Віссю ординат у характеристичній кривій є величина чутливості параметру у відсотках при різних значеннях кінцевої точки. На осі абсцис відкладалась величина, що дорівнює 100 мінус специфічність (у відсотках) для даного значення кінцевої точки.

Позитивна передбачувальна цінність (PPV) = $A / (A + C)$. Показник, що показує, у якого відсотка пацієнтів з позитивним результатом можна сподіватися на підтвердження діагнозу кінцевої точки. Негативна передбачувальна цінність (NPV) = $D / (B + D)$. Цей параметр показує, у якого відсотка пацієнтів з негативним результатом справді немає кінцевої точки.

Результати обстежень обробляли шляхом визначення для кожного варіаційного ряду середньої арифметичної величини “M” та стандартного відхилення “SD”. Дані представлено у форматі $M \pm SD$. Визначення достовірності отриманих даних встановлювались за допомогою критерію t Стьюдента. Вірогідність різниці при порівнянні частоти ознаки визначали методом альтернативного варіювання. Розрахунки проводились на персональній ЕОМ за допомогою пакету програм Excel 2002. Достовірними вважались відмінності при значенні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА АНТИКОАГУЛЯНТНА АКТИВНІСТЬ КРОВІ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ УРАЖЕННЯ МІОКАРДА

Стан системи зсідання у першу добу гострого порушення коронарного кровообігу є вирішальним для розвитку подальших змін як у місці ураження коронарної артерії, так і для загальних зрушень у гемокоагуляційному гомеостазі хворого. Від співвідношення активності згортуючої та протизгортуючої систем і активності фібринолітичної системи в цей період залежить можливість формування тромбу, а отже і розмір некротичного ураження.

Проведений нами комплекс тестів дозволив охарактеризувати вихідний стан системи гемостазу при ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ наступним чином. В обох групах хворих спостерігали зниження антикоагулянтного потенціалу плазми крові відносно норми (табл. 3.1.). При цьому у ТнТпозитивній групі реєстрували у більшій частини хворих зменшення активності АТШ (82% хворих з 1 групи проти 61% з 2 групи, $p < 0,05$) (рис. 3.1) та ПС (88% пацієнтів в 1 групі проти 70% в 2 групі, $p < 0,05$) (рис.3.2), що, однак, супроводжувалось нормальним рівнем ГП ($3,5 \pm 1,9с$), який більш ніж в 1,5 рази перевищував аналогічне значення в 2 групі ($2,2 \pm 1,8с$, $p < 0,05$) (рис.3.3).

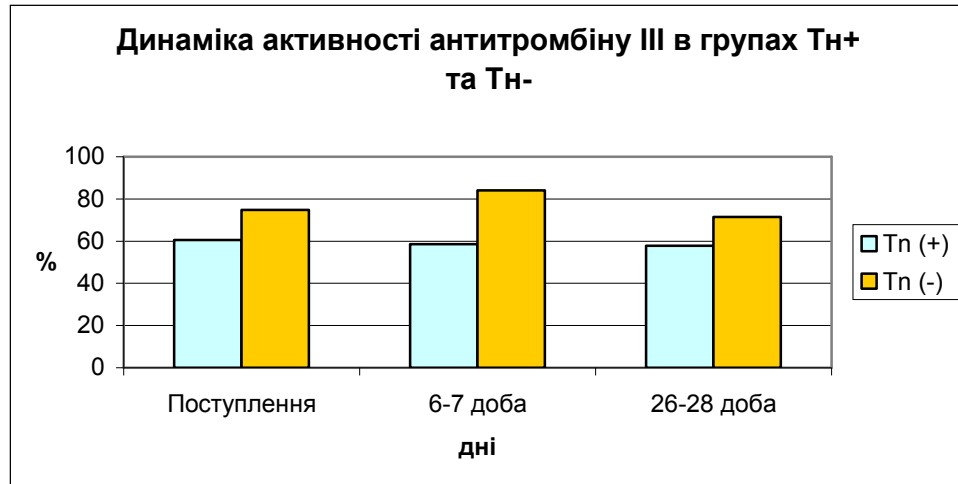


Рис. 3.1. Динаміка активності антитромбіну III в тропонін-Т-позитивній та тропонін-Т-негативній групах хворих з ГКС без елевації сегменту ST

Однак зважаючи на синергізм та потенціацію дії АТ III та ГП можна очікувати, що навіть збережений вміст гепарину не надасть змоги реалізуватись повному антикоагулянтному ефекту, особливо при супутньому пригніченні активності протеїну С. Отже, можна стверджувати, що при ГКС без елевації сегмента ST позитивний вміст ТнТ асоціюється із значним споживанням основних антикоагулянтних сполук.

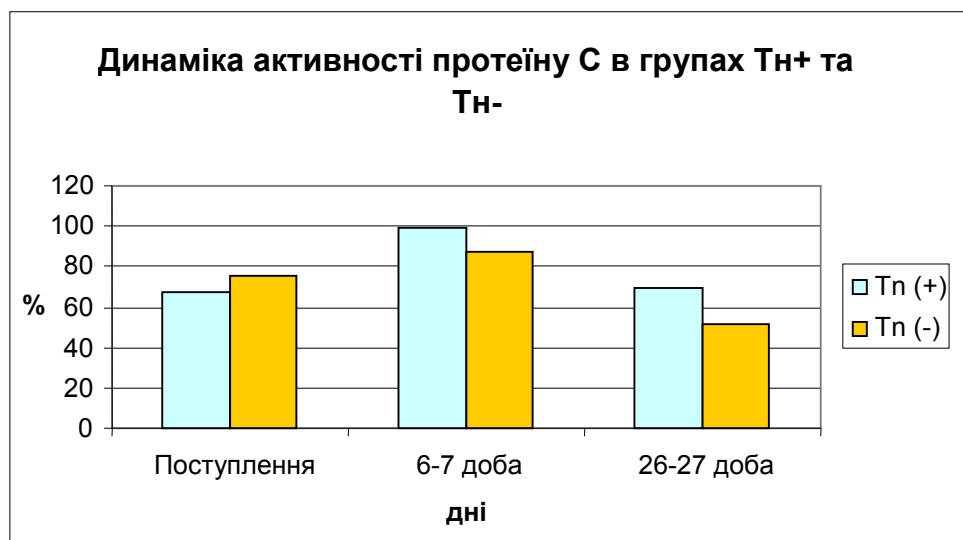


Рис. 3.2. Динаміка активності протеїну С у тропонін-Т-позитивній та тропонін-Т-негативній групах хворих з ГКС без елевації сегменту ST

**Параметри системи гемостазу у хворих з ГКС без елевації сегмента ST на
ЕКГ (M±SD)**

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | Тн+ (n=30) (1 група) | Тн- (n=72) (2 група) | P₁₋₂ |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 38,7±6,5* | 40,8±6,6 | p>0,05 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 15,39±2,0* | 15,76±2,6** | p>0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 12,3±2,8 | 12,4±3,6 | p>0,05 |
| АТ III, % | 95,0±5,0 | 60,6±16,3*** | 74,9±17,9*** | p>0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 3,5±1,9 | 2,2±1,8 | p<0,05 |
| ПС, % | 100,3±25,0 | 67,8±52,1** | 75,0±51,3* | p>0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 22,0±12,6*** | 20,2±9,9*** | p>0,05 |
| ЧЕЛ, хв | 163,0±6,4 | 325±25*** | 297±97*** | p>0,05 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 3,97±1,8* | 4,59±2,0** | p>0,05 |

Примітка.

Достовірність відмінностей з групою здорових осіб:

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Таблиця 3.2

Динаміка змін параметрів системи гемостазу у тропонін-Т-позитивних хворих з ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ

(1 група) (M±SD) (n=30)

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | 1 доба (1) | 6-7 доба (2) | 26-28 доба (3) | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|---------------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 38,7±6,5* | 34,9±2,9*** | 39,3±4,2* | p<0,05 | p>0,05 | p<0,001 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 15,39±2,0* | 15,5±0,8 | 16,1±2,5 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 12,3±2,8 | 13,9±2,4* | 14,3±4,5* | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 3,5±1,9 | 4,5±3,4 | 2,8±2,4 | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 |
| АТ Ш, % | 95,0±5,0 | 60,6±16,3*** | 58,5±16,2*** | 57,8±3,5*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПС, % | 100,3±25,0 | 67,8±52,1** | 99,2±46,1*** | 69,8±57* | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 22,0±12,6*** | 17,3±12,5*** | 12±1,1*** | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 |
| ЧЕЛ, хв | 163,0±6,4 | 325±25** | 260±21,2*** | 145±7,1*** | p<0,05 | p<0,001 | p<0,001 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 3,97±1,8* | 5,5±2,2*** | 6,7±1,9*** | p<0,05 | p<0,001 | p<0,05 |

Примітка.

Достовірність відмінностей з групою здорових осіб:

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Таблиця 3.3

Динаміка змін параметрів системи гемостазу у тропонін-Т-негативних хворих з ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ

(2 група) (M±SD) (n=72)

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | 1 доба (1) | 6-7 доба (2) | 26-28 доба (3) | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|---------------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 40,8±6,6 | 51,3±18,2* | 49,0±15,2* | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 15,76±2,6* | 15,7±2,7* | 17,3±5,8* | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 12,4±3,6 | 12,4±4,1 | 13,1±4,4 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 2,2±1,8 | 2,3±2,4 | 2,3±2,8 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| АТ Ш, % | 95,0±5,0 | 74,9±17,9*** | 84,0±23,7*** | 71,6±22,2*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПС, % | 100,3±25,0 | 75,0±51,3* | 87,3±53,3 | 56,6±52,6*** | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 20,2±9,9* | 29,1±11,8*** | 27,5±17,6*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ЧЕЛ, хв | 163,0±6,4 | 297±97* | 220,2±21,8** | 256,2±81,8** | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 4,59±2,0* | 5,6±2,2*** | 5,0±2,7** | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

Примітка.

Достовірність відмінностей з групою здорових осіб: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

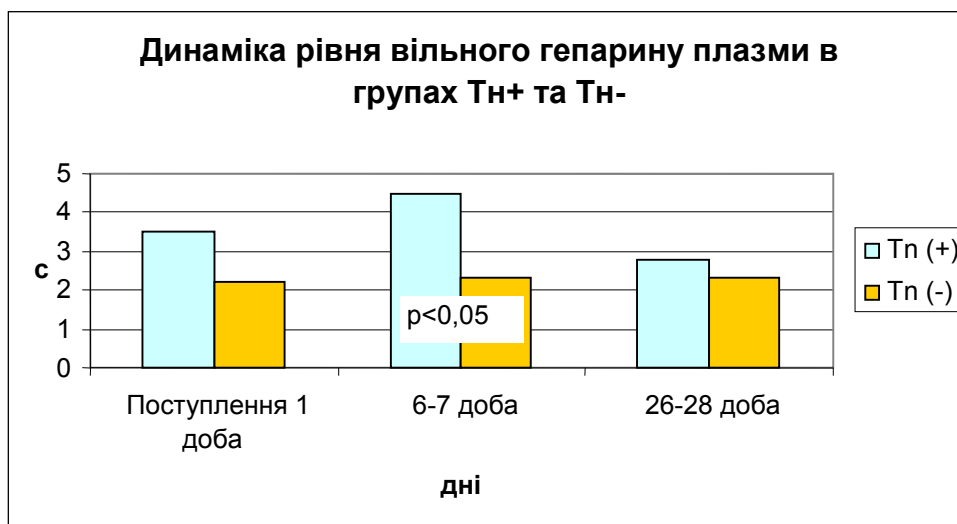


Рис.3.3 Динаміка рівня вільного гепарина плазми у тропонін-Т-позитивній та тропонін-Т-негативній групах хворих з ГКС без елевації сегменту ST.

Цікаво, що вихідний рівень фібриногену більшої частини як TnT-негативних, так і TnT-позитивних пацієнтів перевищував нормативні показники ($p < 0,05$) (див. табл. 3.1), а при порівнянні його рівня між

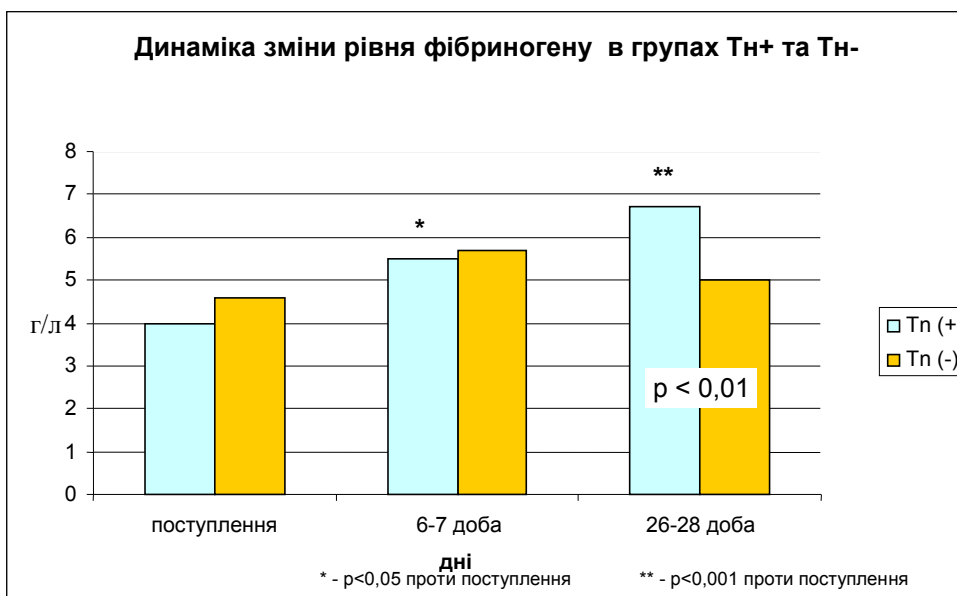


Рис. 3.4. Динаміка рівня фібриногену у тропонін-Т-позитивній та тропонін-Т-негативній групах хворих з ГКС без елевації сегменту ST

групами спостерігалась лише тенденція до перевищення рівня фібриногену серед тропонін-Т-негативної групи ($3,97 \pm 1,8$ г/л проти $4,59 \pm 2,0$ г/л $p > 0,05$) (див. табл. 3.1, рис.3.4), що узгоджувалось із скороченням у них ТЧ.

Проте АЧТЧ в тропонін-Т-негативній групі був, навпаки, довшим порівняно з тропонін-Т-позитивною групою, що свідчить про більш виражену "підконтрольність" цього показника впливу антикоагулянтних речовин (рис.3.5).

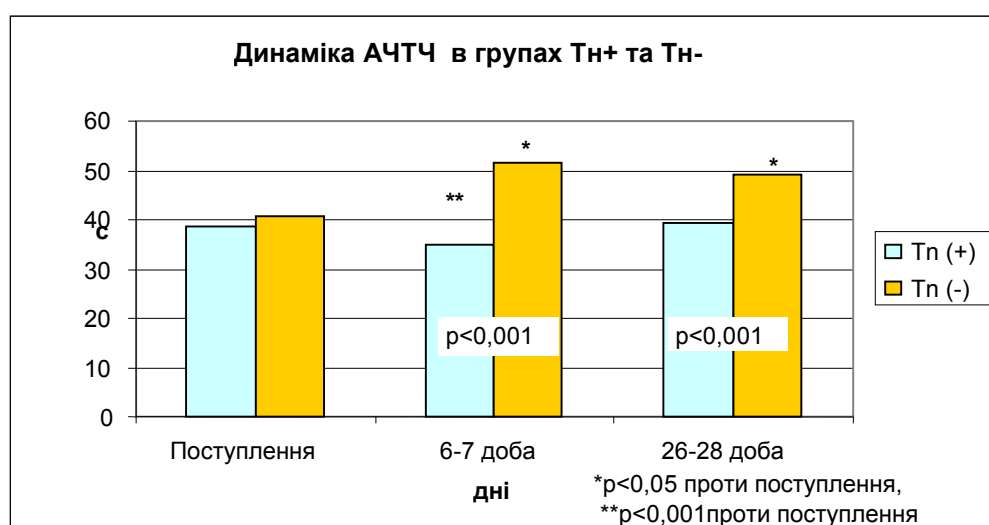


Рис. 3.5. Динаміка АЧТЧ у тропонін-Т-позитивній та тропонін-Т-негативній групах хворих з ГКС без елевації сегменту ST

Дійсно, при проведенні кореляційного аналізу нами було виявлено достовірну кореляцію помірної сили між значеннями АЧТЧ та АТ III ($r=0,65$, $p < 0,05$), АЧТЧ та рівнем ПС ($r=0,73$, $p < 0,01$), що може мати значення для подальшого контролю стану зсідання крові під час проведення антикоагулянтної терапії. Слід зазначити, що показники ПТЧ, хоча і свідчили про помірне зменшення активності зовнішнього шляху зсідання крові, достовірно не відрізнялися між групами (рис.3.6).

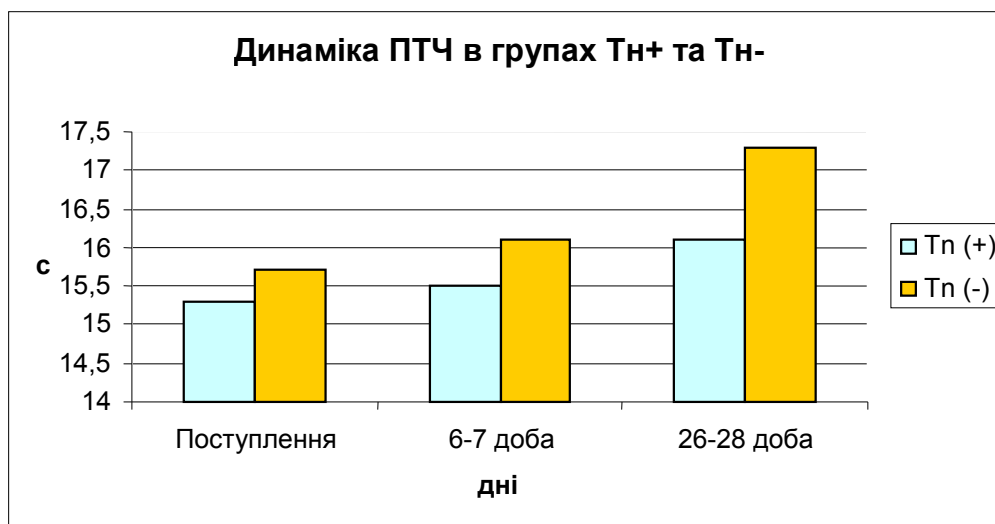


Рис. 3.6. Динаміка ПТЧ у тропонін-Т-позитивній та тропонін-Т-негативній групах хворих з ГКС без елевації сегменту ST

При спостереженні в динаміці фактори змінювались наступним чином. Після відміни гепарину (через 6-7 діб) рівень фібриногену підвищився в групі ТнТ+ в 1,4 рази ($p < 0,05$), і подовжував зростати і на момент виписки кількість його збільшилась у 1,7 разів ($p < 0,001$) по відношенню до поступлення. Натомість у ТнТ-негативних пацієнтів спостерігалось помірніше збільшення рівня фібриногену і двофазова зміна: підвищення після відміни гепарину на 6-7 добу та зниження на 26-28 добу, що може свідчити про своєрідну адаптивну реакцію системи гемостазу у ТнТ-негативних пацієнтів або про помірнішу запальну реакцію організму на менш ушкоджений міокард у ТнТ- пацієнтів. Оскільки рівень фібриногену є самостійним прогностично несприятливим предиктором розвитку тромботичних ускладень захворювання, необхідно звертати увагу на його рівень у динаміці, особливо у пацієнтів з рівнем тропоніну Т більше 0,1 нг/мл, але менше 2нг/мл.

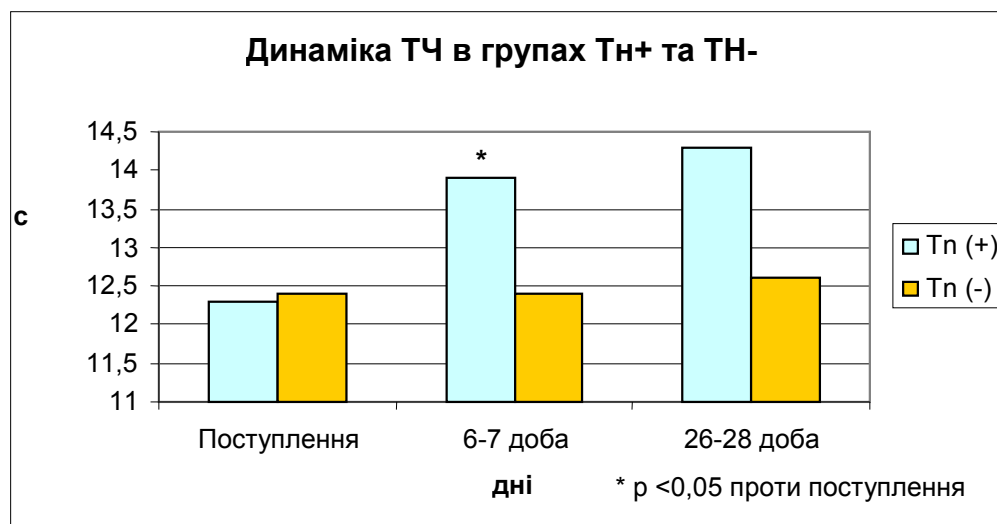


Рис. 3.7. Динаміка ТЧ у тропонін-Т-позитивній та тропонін-Т-негативній групах хворих з ГКС без елевації сегменту ST

За показниками коагулянтної ланки гемостазу застосування терапії в цілому як на 6-7 добу, так і на 26-28 в обох групах хворих дало зміни в бік гіпокоагуляції, при цьому у ТнТ-позитивних пацієнтів цей ефект досягався за рахунок зменшення тромбіноутворення (за показником ПТЧ), а у ТнТнегативних внаслідок пригнічення перетворення фібриногену в фібрин (за показником ТЧ), що може бути пов'язане із збільшеною кількістю ГП і надлишком продуктів деградації фібрину/фібриногену (рис.3.7).

Відбувались наступні зміни антикоагулянтного потенціалу. Активність антитромбіну III була пригніченою в обох групах пацієнтів, проте більш зниженою в групі ТнТпозитивних, що може бути зумовлено більшим споживання АТ III в цій групі пацієнтів через підвищену згортальну активність, і в той же час через інактивацію гепарину більшою кількістю гострофазових білків в групі ТнТ+. Активність протеїну С була зниженою на початку захворювання більшою мірою у Тн+ пацієнтів (на 37,5% в групі ТнТ+, на 25,3% в групі ТнТ-), що може бути свідченням розвитку тромбофілії. Підвищення активності протеїну С після лікування

гепаринами практично до нормальних величин порівняно з такою при госпіталізації може розглядатись як тенденція до компенсації збільшеної згортальної активності крові, проте достовірної різниці між 1 та 2 групами не було. Зростання вмісту вільного гепарину більшою мірою у ТнТ+ хворих після відміни гепарину свідчить про збереження та більше напруження нереспіраторної функції легень, а саме регуляції стану системи зсідання завдяки синтезу та вивільненню антикоагулянтів.

Проведення кореляційного аналізу показало, що між активністю ПС та активністю антитромбіну III у пацієнтів з рівнем тропоніну Т менше 0,1 нг/мл існує кореляційний зв'язок помірної сили ($r=0,5$, $p<0,05$).

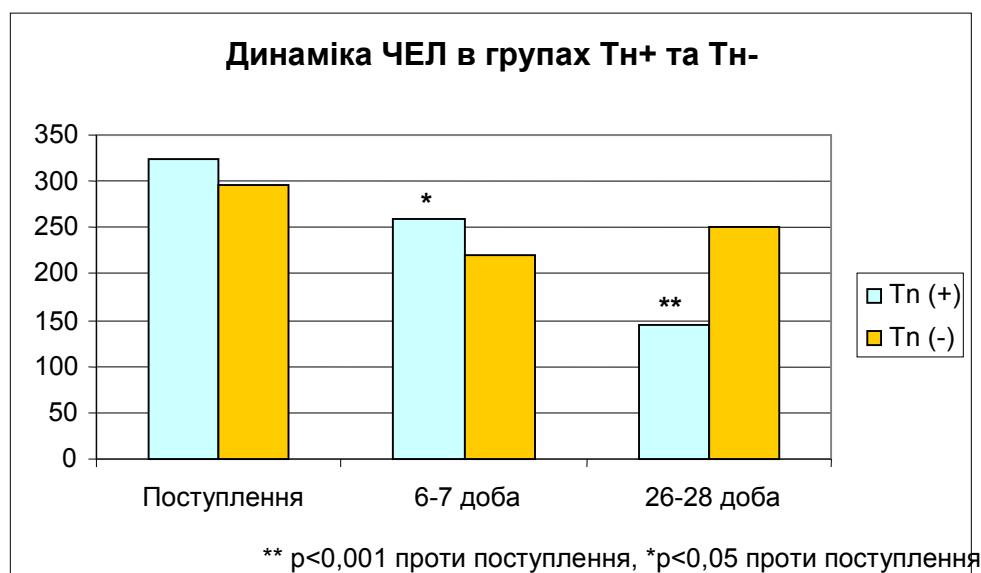


Рис.3.8. Динаміка показників фібринолітичної активності у пацієнтів з ГКС в залежності від наявності тропоніну Т

Виявлено суттєво знижений вихідний рівень фібринолітичного потенціалу плазми у пацієнтів обох груп ризику (за показником ЧЕЛ менше в 1,9 разів ($p<0,05$) в 1 групі проти 1,8 разів ($p<0,05$) у 2 групі відносно норми) (рис.3.8).

Ступінь пригнічення фібринолітичної активності достовірно не відрізнявся між порівнюваними групами. Однак, після застосування гепаринів у ТнТ+ пацієнтів відбувалось швидше повернення фібринолітичної активності до норми, а в групі ТнТ- зберігається посилення активації фібринолізу, після відміни гепарину, так і через 26-28 днів лікування. Оскільки, за даними літератури, ПС є активатором фібринолізу, було проведено кореляційний аналіз між активністю ПС та фібринолітичною активністю і виявлено чіткий кореляційний зв'язок між цими процесами ($r=1$, $p<0,05$).

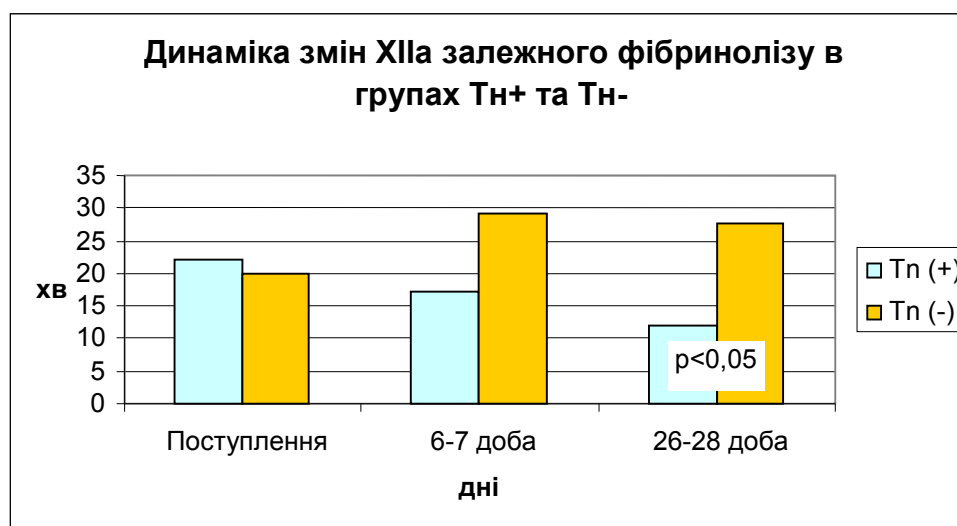


Рис. 3.9. Динаміка XIIa залежного фібринолізу у тропонін-Т-позитивній та тропонін-Т-негативній групах хворих з ГКС без елевації сегменту ST

Однак, після застосування гепаринів у ТнТ-позитивних пацієнтів відбувалось швидше повернення фібринолітичної активності до норми, а в групі ТнТ-негативних зберігалось посилення активації фібринолізу, як після відміни гепарину, так і через 26-28 днів лікування.

Отже, нами було виявлено, що вихідний вміст тропоніну Т частково відображається і в показниках системи зсідання крові. В основному тропонін-Т-позитивна та тропонін-Т-негативна групи відрізнялися за

вмістом фібриногену, який при відсутності ТнТ виявився несподівано високим, проте це компенсувалося відносним збереженням у пацієнтів цієї групи функції протеїну С та меншим виснаженням антитромбінової активності. Вказані особливості свідчать, що тропонін Т-негативні хворі потенційно більш "придатні" для проведення гепаринотерапії, ефективність якої, особливо при необхідності вводити гепарин протягом кількох діб, багато в чому залежить від вихідного стану природних антикоагулянтів.

Нетяженко В.З., Корост Я.В. Маркери пошкодження міокарда та стан протизгортуючої системи крові у пацієнтів з гострими коронарними синдромами без елевації сегмента ST //Український кардіологічний журнал. – 2004. - №1.-С.55-59. (Здобувач приймала участь у лікуванні та обстеженні хворих, самостійно проводила визначення всіх показників гемостазу, статистичну обробку результатів, підготувала матеріали до друку).

Нетяженко В.З., Корост Я.В., Пленова О.М., Мошковська Ю.О., Гонтар А.М., Барна О.М. Маркери пошкодження міокарда та стан протизгортуючої системи крові у пацієнтів з гострими коронарними синдромами без елевації сегмента ST// Серце і судини. – 2004. -№1(5).- С.30-38. (Дисертант приймала участь у лікуванні та обстеженні 41 хворого, самостійно виконувала лабораторні дослідження, статистичну обробку результатів, підготувала матеріали до друку)

Нетяженко В.З., Корост Я.В., Мошковська Ю.О., Гонтар А.М. Взаємозв'язок маркерів міокардіального пошкодження та запалення у

хворих з гострими порушеннями коронарного кровообігу// Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів”. – Чернівці, 16-17 вересня 2002р. – С. 109-110. (Дисертант приймала участь у лікуванні та обстеженні 25 хворих, самостійно виконувала лабораторні дослідження плазмового гемостазу).

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА КОАГУЛЯЦІЙНИЙ ГОМЕОСТАЗ ТА АНТИКОАГУЛЯНТНУ АКТИВНІСТЬ КРОВІ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ УРАЖЕННЯ МІОКАРДА

Внутрішньокоронарний тромбоз відіграє суттєве значення у патогенезі ГКС. Запобігти формуванню тромбу і сприяти його розчиненню можуть такі групи препаратів як інгібітори тромбіну: прямі (гірудин) і непрямі (нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин); антитромбоцитарні засоби (аспірин, блокатори GP рецепторів IIb/IIIa) та фібринолітичні засоби. При нестабільній стенокардії стрептокіназа, APSAC, тканинний активатор плазміногену та урокіназа у кількох дослідженнях незмінно погіршували виживання. Тому тромболітичну терапію не рекомендують пацієнтам з ГКС без стійкої елевації сегмента ST [94, 110, 120, 185, 262, 265].

Аспірин залишається основним засобом, який знижує приблизно на 25% ризик виникнення ІМ, інсульту, судинної смерті серед основного числа пацієнтів з патологією артеріальних судин [139]. Однак, незважаючи на застосування аспірину, ризик повторних ішемічних проявів (ІМ, смерті, невідкладної реваскуляризації) у пацієнтів з нестабільною стенокардією та не-Q ІМ залишається на рівні 5-10% протягом першого тижня, біля 20% в наступні 40 діб та 40% в період до 150 діб [195, 196]. Неконтрольоване утворення тромбіну при цьому може бути основним пусковим моментом повторної ішемії, що в свою чергу, обумовлює неповне пригнічення аспірином тромбіндукованої активації

тромбоцитів, і за таких умов використання НФГ та НМГ є доцільним з точки зору пригнічення утворення тромбіну та блокади його активності.

Вважається, що не існує доказів стійкого захисного ефекту НФГ в лікуванні ГКС без елевації сегменту ST. В дослідженні RISC комбінована терапія аспірином та НФГ виявилась достовірно ефективніша, ніж монотерапія аспірином, гепарином або плацебо, а кількість кінцевих точок в групі НФГ (без аспірину) була порівняна з групою плацебо. Тим не менш, незважаючи на відсутність позитивного ефекту гепарину в цьому дослідженні, авторами керівництв вказується [55, 113], що не проводилось великих досліджень, необхідних для представлення доказів малої ефективності гепарину при ГКС, в достатній кількості. Перевага надається НМГ. При цьому відмічається, що в жодному з окремо взятих рандомізованих досліджень, що порівнюють НМГ та НФГ, не отримано достовірних доказів переваг НМГ перед в/в введенням НФГ, крім зручності їх використання. І лише мета-аналіз досліджень ESSENSE та TIMI 11B визначив 20%-ове зниження ризику будь-яких ішемічних подій в групі еноксапарину в порівнянні з НФГ. В зв'язку з цим в лікуванні ГКС без елевації сегменту ST перевага надається НМГ (без суттєвих відмінностей між клексаном, фрагміном та фраксипарином) [94, 139, 251].

В нашій роботі дослідження проводилось при співставленні двох антитромботичних режимів (НФГ+аспірин та НМГ+аспірин) у двох групах пацієнтів – з рівнем тропоніну Т більше 0,1 нг/мл – тропонін-Т-позитивних та з рівнем тропоніну Т менше 0,1 нг/мл – тропонін-Т-негативних. Таким чином, було сформовано чотири групи порівняння:

3 група - пацієнти з ГКС з позитивним вмістом ТнТ, що отримали лікування НМГ;

4 група - ТнТ-позитивні хворі, яким вводили НФГ;

5 група - увійшли пацієнти з ГКС з негативним вмістом ТнТ, що отримували НМГ;

6 група - ТнТ-негативні хворі, яким застосовували НФГ.

Оскільки переважна більшість антиангінальних препаратів впливають на реологічні властивості крові та гемостаз, тому в дослідження було залучено хворих, складові комплексного лікування яких значно не відрізнялися між групами. При такому підборі основна увага зосереджувалась на вивченні та порівнянні змін показників коагулянтної та антикоагулянтної ланок гемостазу в динаміці антитромботичного лікування.

4.1. Вплив гепаринів різної молекулярної ваги на показники коагуляційного гемостазу та антикоагулянтної активності у хворих з ГКС без елевації сегменту ST з наявністю тропоніну T

Застосування антитромботичного лікування в цілому призвело до бажаної гіпокоагуляції, яка спостерігалась і через добу після відміни гепаринів. І у той же час реакція на відміну гепаринів була різною в різних групах (табл. 4.1, 4.2). Інтенсивність першої фази тромбоутворення (формування протромбіназного комплексу), яке відображає показник АЧТЧ, після відміни НМГ в групі пацієнтів з рівнем тропоніну T більше 0,1нг/мл дещо збільшилась в порівнянні з вихідною величиною на 11,7% ($p < 0,05$), вказуючи на більш напружені процеси коагуляції в цій групі пацієнтів та можливо необхідне більш тривале застосування гепаринів. Найбільший рівень пригнічення коагуляційної активності було зафіксовано в групі тропонін-T-негативних пацієнтів, що отримували НФГ (6 група), що обумовило утримання достовірної різниці з групою тропонін-T-позитивних пацієнтів, які також отримували НФГ (5 група) ($51,3 \pm 18,64$ с проти $43,7 \pm 17,4$ с, $p < 0,05$). Тобто за показником АЧТЧ, який рекомендується для контролю за проведенням терапії НФГ, синдрому

«рикошету» не спостерігалось в обох групах пацієнтів, що отримували НФГ (рис.4.1).

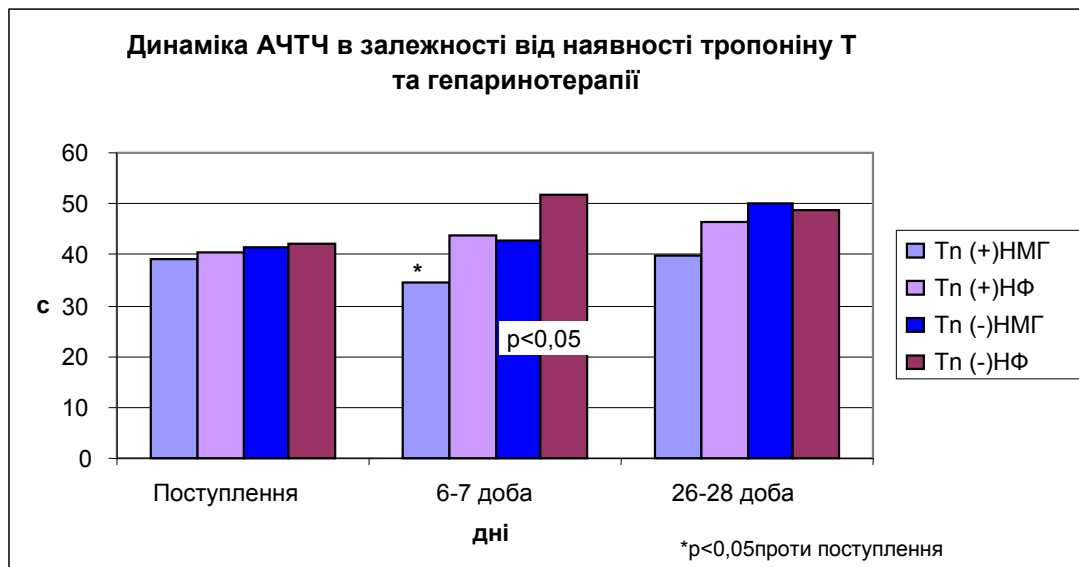


Рис. 4.1. АЧТЧ залежно від наявності тропоніну Т та гепаринотерапії.

При використанні гепаринів різної молекулярної ваги нами були помічені дещо протилежні тенденції змін ПТЧ - показника активації зовнішнього шляху зсідання крові. Введення НФГ призводило до помірнього гальмування II фази гемокоагуляції у 4 та 6 групах, сягаючи серед ТнТ-позитивних пацієнтів (4 група) достовірного зниження лише на 26-28 добу ($p<0,05$). Лікування ж НМГ, навпаки, мало тенденцію до скорочення тривалості ПТЧ (відповідно на 2% $p>0,05$), проте не перевищувало показники у здорових осіб, а напрямом таких змін спостерігався і на 26-28 добу (рис.4.2).

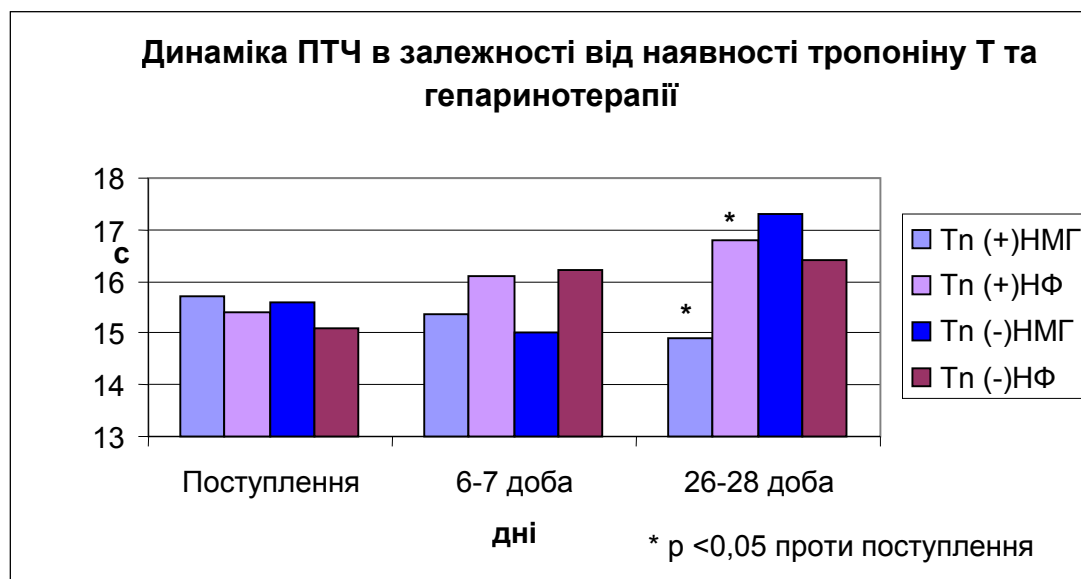


Рис. 4.2. ПТЧ залежно від наявності тропоніну Т та гепаринотерапії.

Інтенсивність утворення тромбіну в третій фазі згортання (за показником ТЧ) достовірно відрізнялась між групами, що отримували різні гепарини (12,1 с в 3 групі проти 15,4 с в 4 групі, $p < 0,01$). А саме зменшувалось в групі НФГ в 1,3 рази порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$), з поступовим поверненням до норми на 26-28 добу. В той час як в групі НМГ ТЧ достовірно скорочувався наближаючись до норми ($p < 0,001$) (рис.4.3).

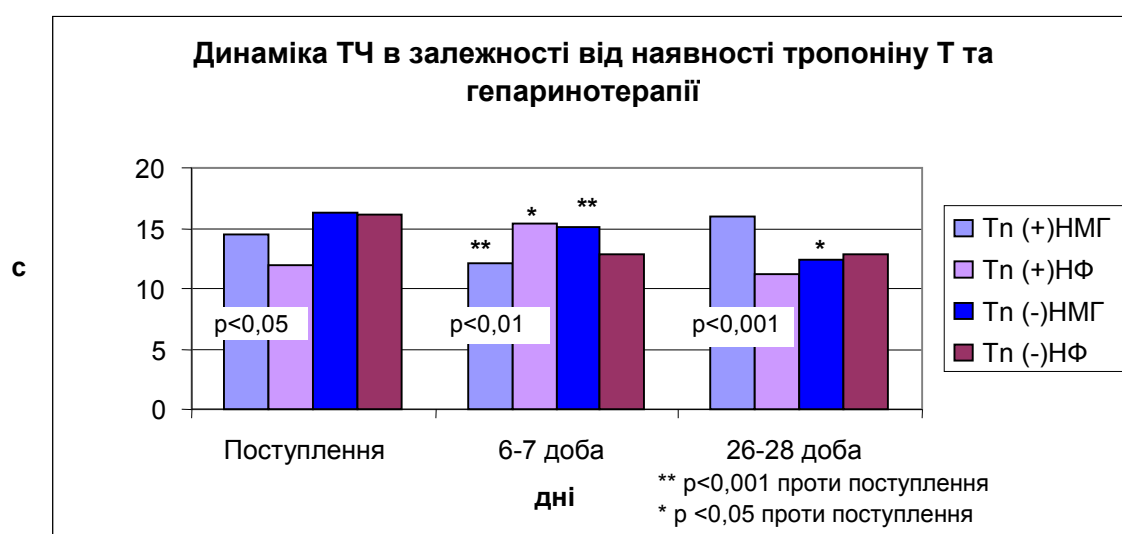


Рис. 4.3 ТЧ залежно від наявності тропоніну Т та гепаринотерапії.

Рівень вільного гепарину у 62% ТнТ-позитивних пацієнтів після терапії НФГ (4 група) підвищувався ($p < 0,05$) (рис.4.4), що може бути пов'язано із штучним його поступленням ззовні, оскільки активність АТ ІІІ практично не змінювалась порівняно з першим вимірюванням (вихідний рівень $67,5 \pm 16,1\%$ проти $71,9 \pm 12,2\%$ на 6-7 добу, $p > 0,05$).

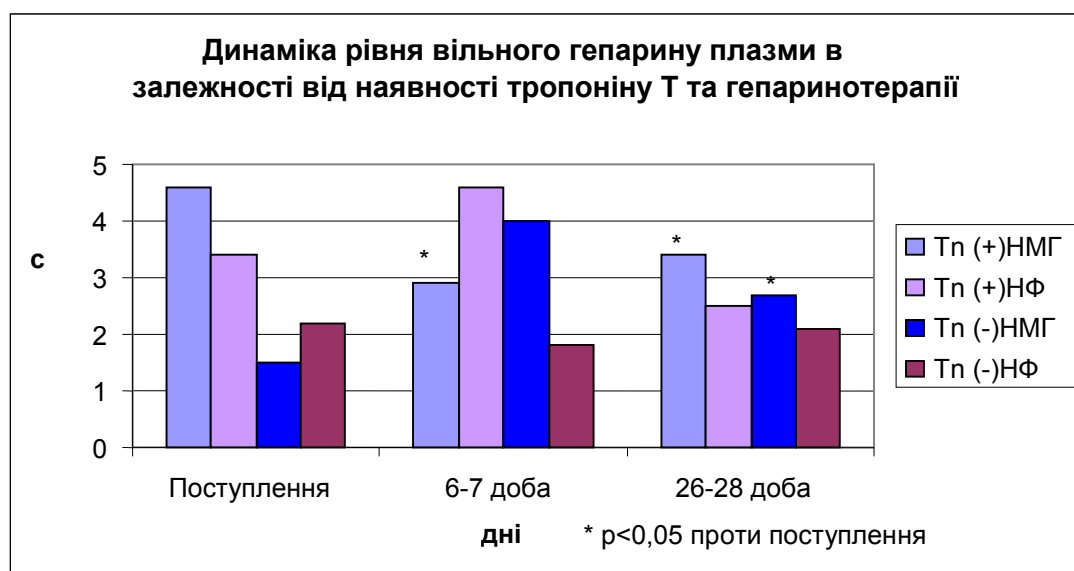


Рис.4.4. Динаміка рівня вільного гепарину плазми у пацієнтів з ГКС залежно від наявності тропоніну Т та гепаринотерапії

В той час як у пацієнтів, що отримували НМГ (3 група) рівень ГП зменшувався (в 1,6 разів, $p < 0,01$) на фоні підвищення активності АТ ІІІ на 20,25% ($p < 0,05$), в наслідок більшого його споживання для утворення комплексу АТ ІІІ-гепарин-тромбін, враховуючи інший механізм антикоагулянтної дії НМГ (рис.4.5). Крім того, факт підвищення активності АТ ІІІ після відміни НМГ можна розцінювати як позитивний вплив препарату на протизгортуючу систему крові, що можливо пояснюється додатковими впливами НМГ, відмінними від безпосередньо антитромбінового ефекту.

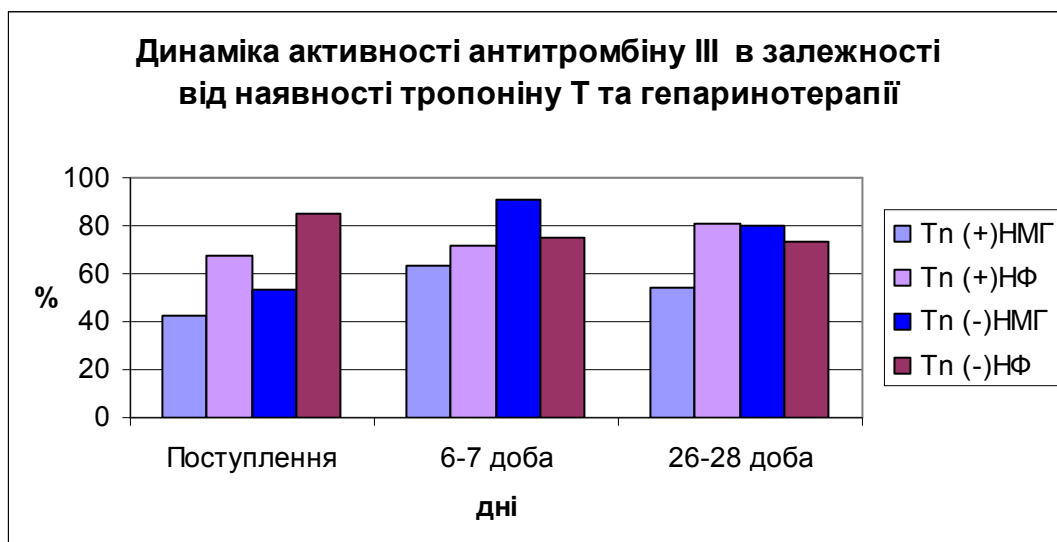


Рис.4.5. Динаміка активності антитромбіну III у пацієнтів з ГКС залежно від наявності тропоніну Т та гепаринотерапії

Активність протеїну С достовірно зросла в 2,6 рази на фоні лікування НФГ ($p < 0,001$), можливо як відображення процесів, що запобігають рикошету після відміни гепарину, а потім поступово

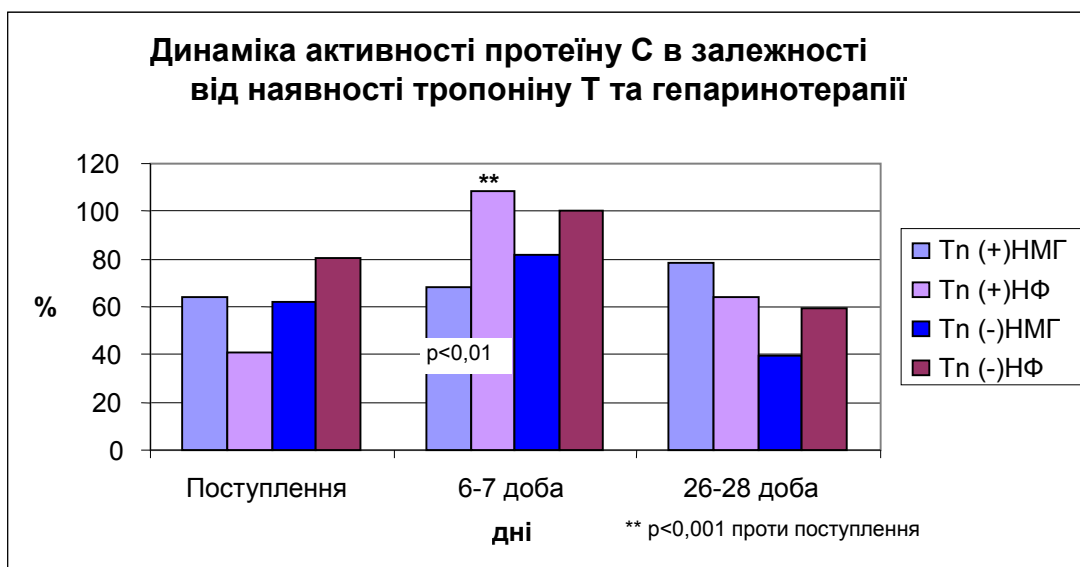


Рис.4.6. Динаміка активності протеїну С у пацієнтів з ГКС залежно від наявності тропоніну Т та гепаринотерапії

зменшувалась. В той час як після застосування НМГ активність протеїну С залишалась на попередньому рівні (вихідний рівень $64,0 \pm 38,3\%$ та $68 \pm 62,4\%$ після відміни гепаринів, $p > 0,05$) і мала тенденцію до підвищення на 26-28 добу спостереження на $9,5\%$ ($p > 0,05$) (рис.4.6).

Після відміни НМГ фіксувались мінімальні зміни з боку ХІІа-залежного фібринолізу (активація на $17,2\%$, $p > 0,05$), проте на момент виписки реєструвалась тенденція до гальмування ХЗФ в 1,9 разів ($p > 0,05$). Найпомітніша тенденція до гальмування Хагеман-залежний фібриноліз після лікування НФГ (на 25% , $p > 0,05$), що може бути предиктором виникнення повторного тромбоутворення у даної категорії хворих, за рахунок зниження активації плазміногену по внутрішньому шляху. Проте в динаміці відбувалось поступова тенденція до активації фібринолізу, хоча вона і не перевищувала нормальні показники (рис.4.7).

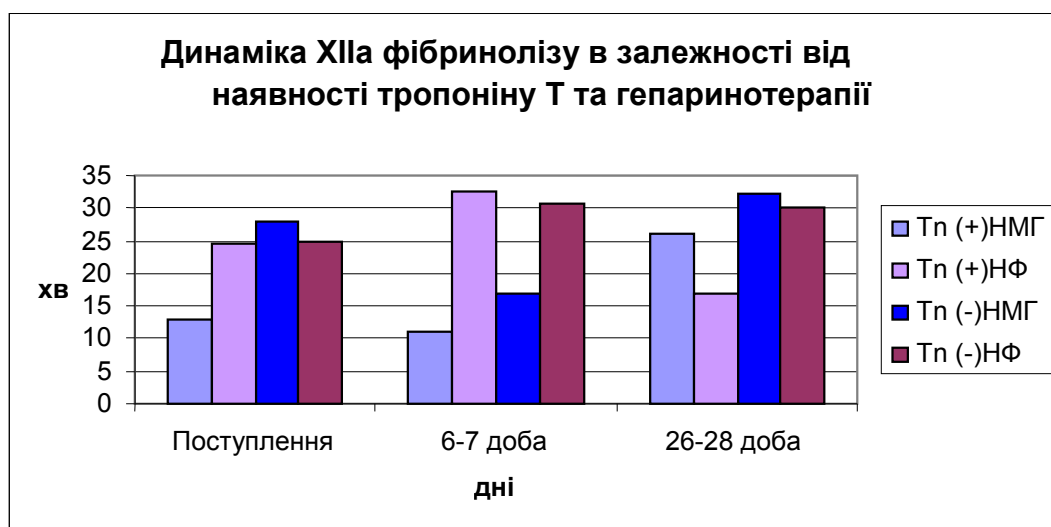


Рис.4.7 Динаміка ХІІазалежного фібринолізу у пацієнтів з ГКС залежно від наявності тропоніну Т та гепаринотерапії.

Існує точка зору, що введення високих доз НФГ може само по собі викликати лізис сформованого тромбу [55, 82]. В нашому дослідженні застосування стандартних доз гепаринів призводило до інтенсифікації

фібринолізу. ЧЕЛ недостовірно зменшувався при застосуванні як НМГ (на 25%, $p>0,05$), так і НФГ (на 23%, $p>0,05$) (рис.4.8).

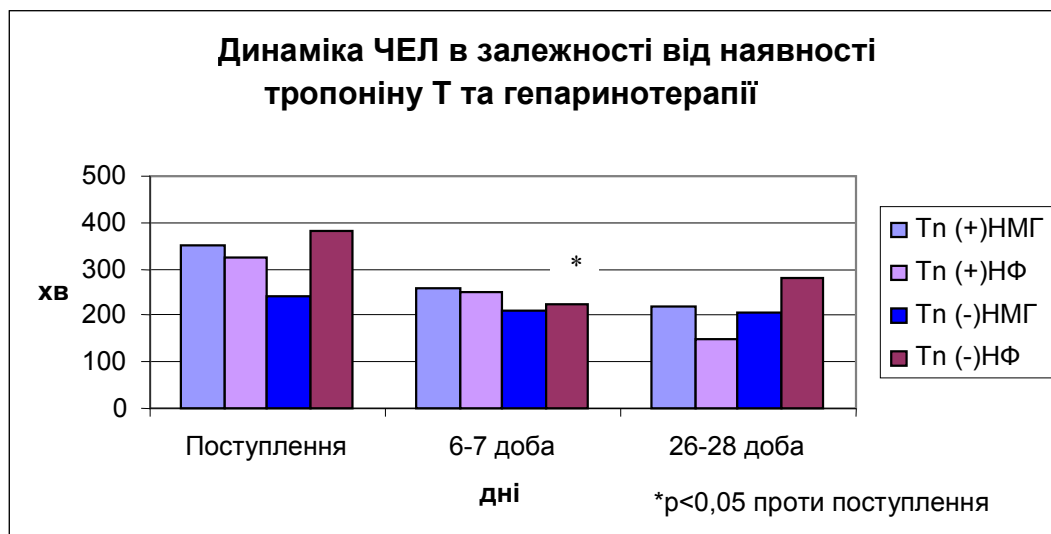


Рис.4.8. Динаміка ЧЕЛ у пацієнтів з ГКС залежно від наявності тропоніну Т та гепаринотерапії.

Застосування НФГ у ТнТпозитивних пацієнтів призвело до суттєвого достовірного підвищення рівня фібриногену (з $3,7\pm 2,1$ г/л до $5,9\pm 2,3$ г/л, $p<0,05$) причому ця закономірність зберігалась до кінця періоду спостереження – 26-28 добу - і мала достовірність (збільшення в 1,9 разів порівняно з вихідним рівнем, $p<0,001$). В той час як використання НМГ незначно вплинуло на цей показник, а достовірне підвищення, проте менш інтенсивне, рівня фібриногену спостерігалось лише на 26-28 добу – в 1,3 рази ($p<0,001$) (рис.4.9).

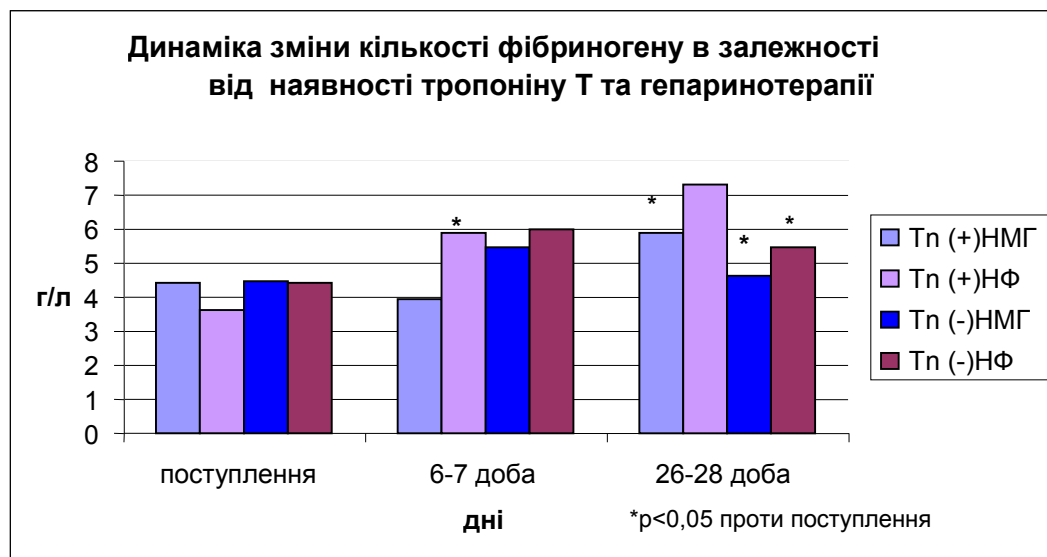


Рис.4.9. Динаміка кількості фібриногену у пацієнтів з ГКС залежно від наявності тропоніну Т та гепаринотерапії.

Таким чином, після застосування НМГ у ТнТ-позитивних хворих (3 група) зниження активності згортання відбувалась за рахунок пригнічення тромбіноутворення (за показником ПТЧ), а також підвищення активності фібринолізу та АТІІІ.

Після використання у ТнТ-позитивних пацієнтів НФГ (4 група) спостерігались гіпокоагуляційні зміни в обох ланках гемостазу, проте в більшій мірі за рахунок зменшення згортання (за показниками АЧТЧ, ПТЧ, ТЧ) та активації протеїну С, з поступовим наближенням показників коагуляційного потенціалу до таких у здорових до 26-28 дня.

Таблиця 4.1

Динаміка змін параметрів системи гемостазу у ТнТпозитивних хворих з ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ
(M±SD) під впливом НМГ (n=15) (3 група)

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | 1 доба (1) | 6-7 доба (2) | 26-28 доба (3) | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|---------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 39,2±6,3 | 34,6±3,3*** | 39,8±1,3*** | p>0,05 | p<0,05 | p<0,001 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 15,7±1,9* | 15,4±0,9* | 14,9±0,9 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 14,6±2,9* | 12,1±2,2 | 16,1±1,3*** | p<0,001 | p>0,05 | p<0,001 |
| АТ III, % | 95,0±5,4 | 42,8±9,1*** | 63,0±17,5*** | 54,0±18,9** | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 4,7±0,7*** | 2,9±0,2 | 3,4±2,2 | p<0,01 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПС, % | 100,3±24,0 | 64,0±38,3** | 68±62,4* | 78,5±78,3 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 13,3±6,1*** | 11,0±9,2 | 26,1±11,0*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ЧЕЛ, хв | 163,0±6,4 | 350,1±25,3*** | 260,5±41,1** | 220,2±37,6** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 4,4±2,0** | 3,95±0,2** | 5,9±0,6*** | p>0,05 | p<0,001 | p<0,001 |

Примітка.

Достовірність відмінностей з групою здорових осіб:

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Таблиця 4.2

**Динаміка змін параметрів системи гемостазу у ТнТпозитивних хворих з ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ
(M±SD) під впливом НФГ (n=15) (4 група)**

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | 1 доба (1) | 6-7 доба (2) | 26-28 доба (3) | P₁₋₂ | P₁₋₃ | P₂₋₃ |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 40,5±4,7 | 43,7±17,4 | 46,4±17,6 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 15,4±0,9* | 16,2±1,5** | 16,8±2,9** | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 11,9±4,3 | 15,4±2,3*** | 11,2±1,5 | p<0,05 | p>0,05 | p<0,001 |
| АТ III, % | 95,0±5,4 | 67,5±16,1*** | 71,9±12,2*** | 80,3±9,1*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 3,3±19 | 4,6±3,7 | 2,6±2,5 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПС, % | 100,3±24,0 | 40,8±20,0*** | 108,1±26,5 | 64,0±42,1** | p<0,001 | p>0,05 | p<0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 24,6±21,9*** | 32,6±10,4*** | 17,1±11,1*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ЧЕЛ, хв | 163,0±6,4 | 325,2±27,3*** | 250,3±40,4** | 150,6±37,2 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 3,7±2,1 | 5,9±2,3*** | 7,3±2,4*** | p<0,05 | p<0,001 | p>0,05 |

Примітка.

Достовірність відмінностей з групою здорових осіб:

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

4.2. Вплив гепаринів різної молекулярної ваги на показники коагуляційного гемостазу та антикоагулянтної активності у хворих з ГКС без елевації сегменту ST при відсутності тропоніну Т

У багатьох роботах було показано, що вираженість зрушень гемокоагуляційного гомеостазу при ГКС залежить від ступеня ураження міокарда [82, 91, 136, 137]. Такий висновок має підґрунтя, оскільки з ішемізованої зони виділяється велика кількість біологічно-активних речовин – природних активаторів зсідання та фібринолізу.

Дослідження плазмового гемостазу, проведені в нашій роботі, показали (табл. 4.3, 4.4), що через добу після відміни гепарину, за показником АЧТЧ стан гіпокоагуляції зберігався у ТнТнегативних пацієнтів, що отримували НФГ ($p < 0,05$), в той час як застосування НМГ не вплинуло на цей показник (рис.4.1). Подібна тенденція спостерігалась і за рівнем ПТЧ ($p > 0,05$) (рис.4.2).

Інтенсивність утворення тромбіну в третій фазі загалом була однаковою в групах хворих, що отримували НМГ та НФГ, і в цілому відображала загальну спрямованість до прискорення згортання, більш виражену після відміни гепаринів (на 29% в групі НМГ, $p < 0,001$, та на 20% в групі НФГ, $p > 0,05$), з поступовим поверненням до норми на 26-28 день (рис.4.3).

Зважаючи на відомий факт зменшення тромбінемії за будь-якого режиму гепаринотерапії, при трактуванні знайдених відмінностей ми схиляємось до припущення щодо окремих, притаманних НМГ механізмів впливу на дотромбінові етапи каскаду згортання.

У 85,7% ТнТ-негативних пацієнтів (5 група) рівень ГП підвищувався після відміни НМГ порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$) очевидно через менше його споживання в наслідок низької активності АТ III та активацію тканинних антикоагулянтних систем. Активність АТ III хоча і була зниженою по відношенню до норми в 1,7 разів ($p < 0,05$), проте

Таблиця 4.3

Динаміка змін параметрів системи гемостазу у тропоніннегативних хворих з ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ (M±SD) під впливом НМГ (n=33)

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | 1 доба (1) | 6-7 доба (2) | 26-28 доба (3) | P₁₋₂ | P₁₋₃ | P₂₋₃ |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 41,6±7,7 | 42,7±9,9 | 50,2±16,3* | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 15,7±2,2** | 15,0±1,9 | 17,3±4,7** | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 16,3±2,7*** | 12,0±4,2 | 11,3±4,2 | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| АТ Ш, % | 95,0±5,4 | 53,4±20,5*** | 90,8±15,5 | 80,3±9,1*** | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 1,6±1,8** | 4,0±3,0 | 2,7±3,0 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПС, % | 100,3±24,0 | 62,2±44,8*** | 82,8±45,7 | 39,8±44,7*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 28,0±9,8*** | 17,0±8,9*** | 32,3±14,8*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ЧЕЛ, хв | 163,0±6,4 | 241,3±107,8** | 211,8±77,1** | 205,2±74,8* | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 4,5±2,4** | 5,6±2,3*** | 4,6±2,3** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

Примітка.

Достовірність відмінностей з групою здорових осіб: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Таблиця 4.4

Динаміка змін параметрів системи гемостазу у тропоніннегативних хворих з ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ (M±SD) під впливом НФГ (n=39)

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | 1 доба (1) | 6-7 доба (2) | 26-28 доба (3) | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|---------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 42,1±7,2 | 51,3±18,64* | 48,7±16,4* | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 15,2±3,0 | 16,2±3,2** | 16,4±1,9*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 16,1±12,6 | 12,9±5,4 | 12,9±4,0 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| АТ Ш, % | 95,0±5,4 | 84,9±13,9*** | 74,7±20,0*** | 73,7±18,1*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 2,2±1,8 | 1,8±2,5* | 2,1±2,5 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПС, % | 100,3±24,0 | 80,6±51,9* | 100,5±52,4 | 59,6±53,3** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 25,0±4,2*** | 30,6±20,6*** | 15,0±7,4*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ЧЕЛ, хв | 163,0±6,4 | 381,0±89,4*** | 225,8±94,7** | 280,0±85,2** | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 4,4±1,9** | 6,0±2,5*** | 5,5±3,1*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |

Примітка.

Достовірність відмінностей з групою здорових осіб: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

після лікування НМГ зросла на 37,4% ($p < 0,05$). В той час як при застосуванні НФГ рівень вільного гепарину плазми практично не змінювався протягом всього курсу лікування, хоча був нижчим за норму в 1,7 разів ($p > 0,05$), можливо через меншу активацію тканинних антикоагулянтних систем (рис.4.4). Активність АТ ІІІ в цій групі також практично не змінювалась порівняно з поступленням (при поступленні $84,9 \pm 13,9\%$ проти $74,7 \pm 20\%$, $p > 0,05$), хоча в цілому була зниженою по відношенню до показників у здорових осіб за рахунок споживання АТ ІІІ в процесі гепаринотерапії (рис.4.5).

Застосування НМГ та НФГ призводило до схожих реакцій з боку протеїну С, відрізняючись лише ступенем активності системи. Знижена активність протеїну С при поступленні в обох групах (на 38,1% в групі НМГ та на 19,7% в групі НФГ, $p < 0,05$), мала тенденцію до наростання після відміни гепаринів (на 20,6% та 19,9% відповідно, $p > 0,05$) та дещо знижувалась до 26-28 доби (рис.4.6). Даний факт може свідчити про однаковий вплив НФГ та НМГ на систему протеїну С.

Характерно, що після відміни НМГ відбувались незначна, але помітна тенденція змін ХЗФ в напрямку активації (на 39 %, $p > 0,05$), з наступним гальмуванням ХЗФ (на 47%, $p > 0,05$), повторюючи динаміку змін у ТнТпозитивних хворих. В 6 групі НФГ відмічалась тенденція до поступового пригнічення активності ХЗФ після відміни гепарину (на 18%, $p > 0,05$), а на момент виписки її активація (на 50% по відношенню до 6-7 доби, $p > 0,05$) (рис.4.7).

Дослідження фібринолітичної активності у ТнТнегативних хворих виявило активацію ЧЕЛ в обох групах хворих при відсутності достовірних змін між ними. Треба зазначити, що збільшення фібринолітичної активності в 6 групі хворих, що отримували НФГ, було більш інтенсивне - у 1,7 разів по відношенню до вихідного рівня ($p < 0,05$) (рис.4.8).

Рівень фібриногену мав тенденцію до зростання на фоні лікування гепаринами в обох групах, і це збільшення було більш виражене у пацієнтів, що отримували НФГ (на 26% проти 19% в групі НМГ, $p > 0,05$), але в цілому був процес менш активний ніж у ТнТ-позитивних хворих.

Таким чином, підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок про відмінність змін системи гемостазу у хворих з наявністю та відсутністю тропоніну Т під впливом гепаринів різної молекулярної ваги. Призначенням НМГ можна досягти активації системи фібринолізу більше за рахунок внутрішнього шляху активації плазміногену незалежно від наявності тропоніну Т, а крім того в 3 і 5 групах хворих спостерігаються менш виражені коливання всіх показників системи гемостазу, що робить НМГ препаратом вибору для запобігання ретробозам. Зміни показників гемостазу у ТнТ-негативних хворих (5 група) після застосування НМГ були подібними до таких у 3 групі, але гіпокоагуляційні зміни були виразніше.

У ТнТ-негативних пацієнтів (6 група), що отримували НФГ, на 6-7 добу спостерігався гіпокоагуляційний ефект за рахунок впливу на коагуляційну ланку, активацію протеїну С та фібринолітичної активності. Якщо введення НФГ у ТнТ-позитивних хворих супроводжується значним споживанням АТ ІІІ та збільшенням активності протеїну С, то у ТнТ-негативних пацієнтів відбувається менше пригнічення АТ ІІІ та протеїну С, проте більше гальмування Хагеман-залежного фібринолізу.

Корост Я.В. Вплив гепаринів різної молекулярної ваги на показники коагуляційного гемостазу та антикоагулянтної активності у хворих з ГКС без елевації сегмента ST з рівнем тропоніну Т від 0,1 до 2 нг/мл// Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика, Київ, 2004. – Випуск 13. – Книга 2. - С. 624 - 627.

Нетяженко В.З., Корост Я.В., Пленова О.М., Ю.О.Мошковська, Гонтар А.М. Вплив гепаринів різної молекулярної ваги на показники антикоагулянтної активності у хворих на ГКС при рівні тропоніну Т менше 0,1 нг/мл// Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції „Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т.Малої” (20 - 21 травня 2004). – Харків.– 2004. – С.156.

РОЗДІЛ 5

ЗРУШЕННЯ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТУ ST ЗАЛЕЖНО ВІД ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Вибір стратегії ведення пацієнтів із встановленим діагнозом ГКС визначається ризиком прогресування захворювання до гострого інфаркту міокарда і смерті. ГКС діагностують у гетерогенній групі пацієнтів з різноманітними клінічними проявами, різними ступенями та вираженістю коронарного атеросклерозу та різним ризиком формування тромбозу (зі швидким прогресуванням до інфаркту). Для індивідуалізованого вибору адекватного лікування необхідно повторно оцінювати ризик виникнення тяжких наслідків ГКС. Така оцінка повинна здійснюватися від моменту встановлення діагнозу або госпіталізації, базуючись на доступній клінічній інформації та даних лабораторних досліджень. Первинна оцінка пізніше доповнюється додатковою інформацією про динаміку симптомів, електрокардіографічні ознаки ішемії, результати лабораторних тестів та функціональний стан лівого шлуночка. Крім віку та попереднього анамнезу ІХС, ключовими елементами оцінки ризику є клінічне обстеження, оцінка ЕКГ та біохімічних параметрів.

У пацієнтів з дестабілізацією клінічного стану, в яких виявлено підвищені рівні тропоніну Т або І, коротко- та довгострокові клінічні наслідки несприятливі порівняно з такими без елевації рівня тропоніну Т або І. Поява у крові маркерів некрозу міокарда, зокрема, серцевих тропонінів, на фоні серцевої події асоціюється з ризиком реінфаркту і серцевої смерті. Ризик виникнення нових кардіальних подій корелює зі ступенем підвищення рівня тропоніну Т або І. За даними В. Lindahl і

співавторів (2000), виражене підвищення рівня тропоніну асоціюється з високою смертністю при тривалому спостереженні, зниженою функцією лівого шлуночка, але помірним ризиком реінфаркту [194, 195].

У нашому дослідженні при спостереженні за хворими протягом 6 місяців було виявлено прогресування ІХС у 22 (21,6%) хворих. (у двох хворих виникло по два ускладнення), які склали 7 групу, неускладнений перебіг – у 78 хворих (8 група). Аналіз анамнезу та клінічного перебігу захворювання через 6 місяців показав, що рецидиви ГКС, що були розцінені як розвиток нового ІМ, Q-ІМ або нестабільної стенокардії, розвинулись в 6 (5,8%) випадках, рефрактерна стенокардія - у 15 пацієнтів (14,7%), гостре порушення мозкового кровообігу виникло у одного (0,9%) хворого, двоє (1,9%) хворих померло.

При цьому серед всіх хворих, які мали ускладнений перебіг захворювання, ТнТпозитивні склали 45,5% (10 хворих), в той час як серед пацієнтів з неускладненим перебігом лише 25,4% (20 хворих) ($p < 0,05$). Таким чином, хворі з наявністю тропоніну Т мають вищий ризик розвитку ускладнень, ніж тропоніннегативні.

Проте пацієнти з ГКС з відсутністю тропоніну Т складають досить гетерогенну популяцію з різним прогнозом. В цю групу входять пацієнти з пошкодженнями міокарда, у яких тропонін Т може з'явитись пізніше ніж через 12 годин після індексного приступу або рівень тропоніну Т менший, ніж пороговий рівень чутливості тесту. Тому на первинному етапі спостереження необхідно мати інші предиктори ризику розвитку ускладнень, наприклад, показники системи гемостазу.

5.1. Ускладнений перебіг ГКС без елевації сегменту ST: динаміка характеристик коагуляції та антитромботичної складової гемостазу.

В різних дослідженнях подаються дані проте, що інформативне значення різних показників системи гемостазу неоднакове для прогнозу розвитку серцево-судинних катастроф [21, 33, 34, 102, 115, 204, 224, 253].

Таблиця 5.1

Параметри системи гемостазу у хворих з ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ (M±SD) при поступленні

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | З ускладненим перебігом (7) (n=22) | З неускладненим перебігом (8) (n=78) | P ₇₋₈ |
|---------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 43,0±3,2* | 42,3±8,5 | p>0,05 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 14,8±2,9 | 15,5±2,0** | p>0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 11,9±3,3 | 13,5±6,4 | p>0,05 |
| АТ Ш, % | 95,0±5,4 | 53,4±11,2*** | 76,7±16,7*** | p<0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 2,8±1,4 | 1,1±0,8*** | p<0,001 |
| ПС, % | 100,3±24,0 | 69,6±47,5** | 70,3±54,3* | p>0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 14,3±0,7*** | 30,1±24,7*** | p>0,05 |
| ФА, хв | 163,0±6,4 | 205,0±22,9*** | 318,0±81,4*** | p<0,05 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 4,09±0,9*** | 4,4±2,1*** | p>0,05 |

Примітка.

Достовірність відмінностей з групою здорових осіб:

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Проведені нами обстеження у пацієнтів з різним перебігом захворювання показали, що параметри системи гемостазу відрізняються уже при поступленні (табл.5.1) і мають характерні зміни як після проведення антитромботичного лікування, так і через 26-28 діб спостереження (табл.5.2).

Протромбіназоутворення через внутрішній шлях активації проходило двофазові зміни незалежно від виду гепаринотерапії: спочатку показник, що відображає цей процес – АЧТЧ - збільшувався в середньому в 1,6 раз порівняно з вихідним рівнем (з $43,0 \pm 4,6$ с до $50,4 \pm 14,5$ с), що можна вважати відображенням позитивного впливу гепаринотерапії на гемостаз у бік гіпокоагуляції, а до 26-28 дня відбувалося пришвидшення згортання до норми (з $50,4 \pm 14,5$ с до $44,1 \pm 12,5$ с) (рис.5.1).

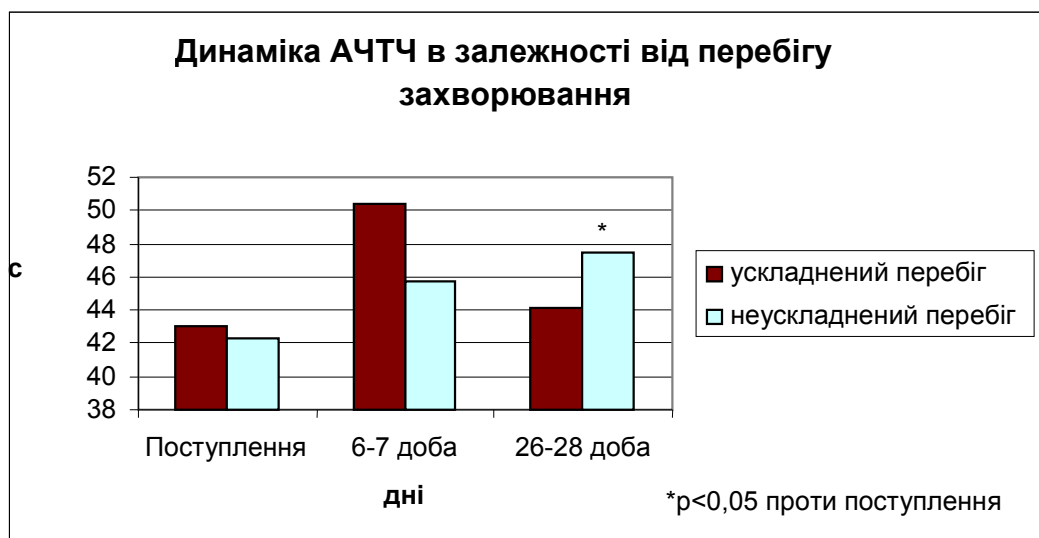


Рис. 5.1. Динаміка АЧТЧ залежно від перебігу захворювання

ПТЧ, як показник зовнішнього шляху утворення протромбінази, незначно змінювався під впливом терапії і дещо скорочувався після антитромботичного лікування, проте залишався в межах норми (рис.5.2). Активність тромбіну (згідно ТЧ) була загальмована в наслідок антитромботичного лікування і така тенденція зберігалась аж до 26-28 доби (рис.5.3).

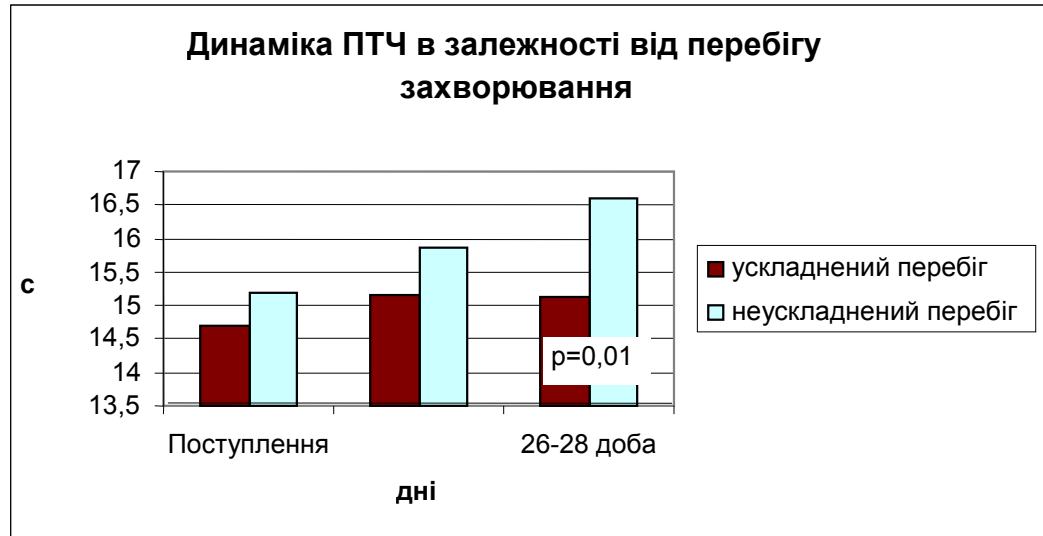


Рис. 5.2. Динаміка ПТЧ залежно від перебігу захворювання

Тобто хоча під впливом лікування вдалось зрушити систему в бік гіпокоагуляції, проте після припинення терапії подальші зміни в системі гемостазу мали тенденцію до гіперкоагуляції, хоча ці зрушення не перевищували такі ж показники у здорових осіб.

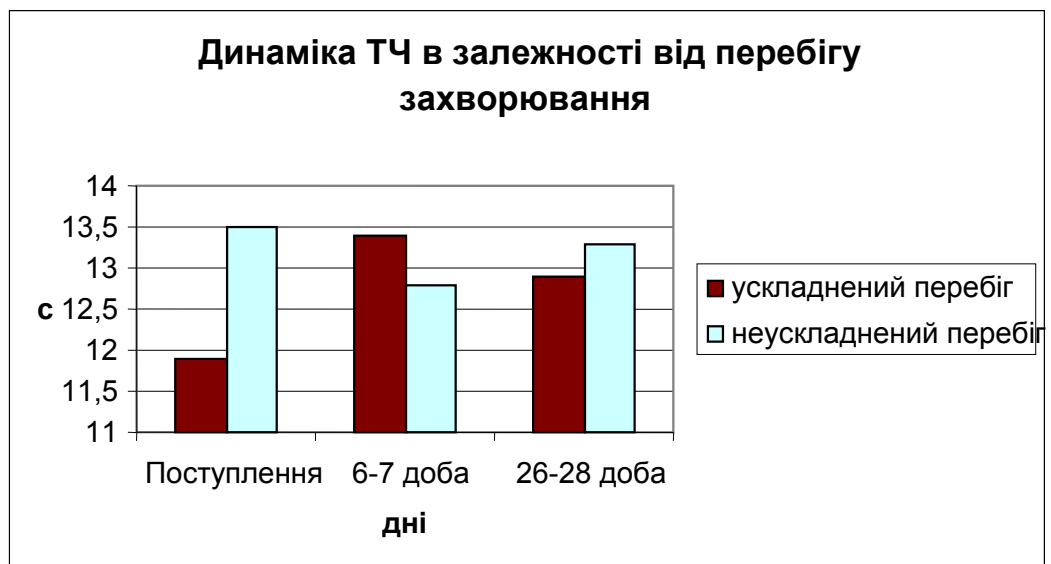


Рис. 5.3. ТЧ залежно від перебігу захворювання

Зіставлення показників антикоагулянтної активності виявило наступні зміни. Активність антитромбіну III в даній групі пацієнтів

достовірно слабла відповідно до нормативних показників як при поступленні (в 1,7 разів, $p < 0,001$), так і після лікування (в 1,6 рази, $p < 0,01$), варіюючи при цьому в досить широких межах (рис.5.4).

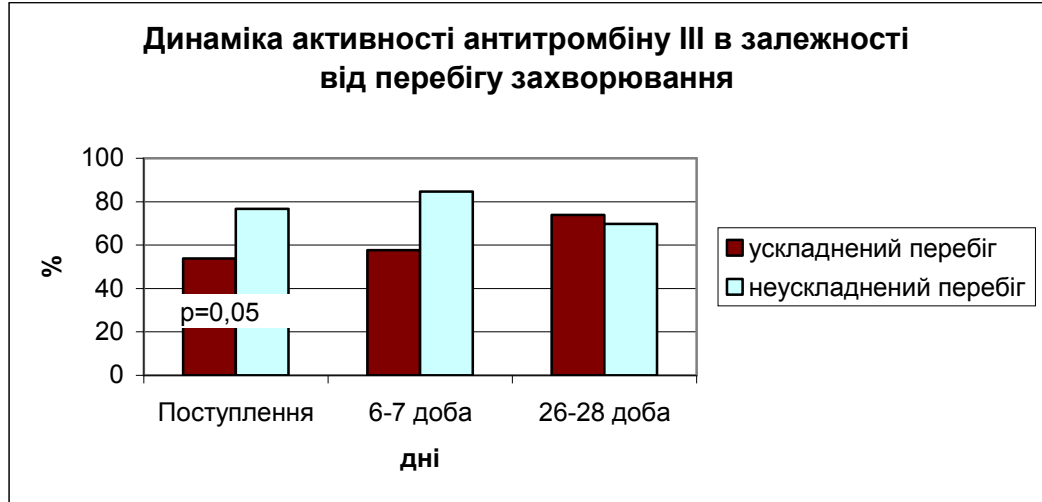


Рис.5.4. Динаміка активності АТІІІ у пацієнтів з ГКС в залежності від перебігу захворювання

Збереження рівня вільного гепарину плазми в даній групі пацієнтів на рівні нормативних значень ($2,8 \pm 1,4$ с) і практично незмінним ні після застосування гепаринотерапії ($2,8 \pm 3,1$ с), ні при подальшому лікуванні ($2,7 \pm 2,6$ с), ми схильні розцінювати як позитивне явище (рис.5.5).

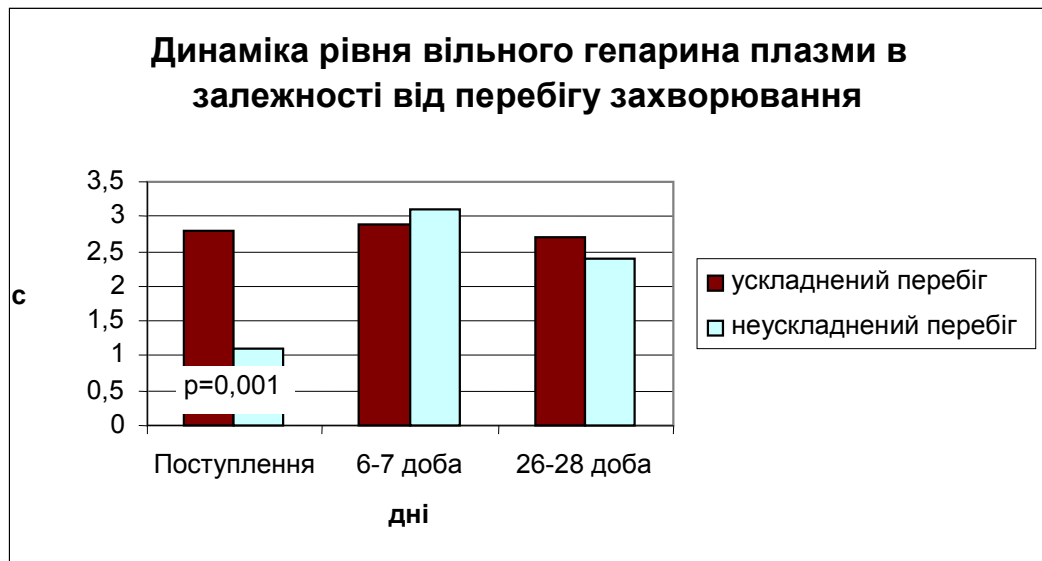


Рис.5.5. Динаміка гепарину плазми у пацієнтів з ГКС залежно від перебігу захворювання

Таблиця 5.2

Динаміка змін параметрів системи гемостазу у хворих з ускладненим перебігом ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ
(M±SD) (n=22) (7 група)

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | 1 доба (1) | 6-7 доба (2) | 26-28 доба (3) | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|---------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 43,0±3,2* | 50,4±14,5** | 44,1±12,5 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 14,8±2,9 | 15,2±1,4* | 15,1±0,9* | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 11,9±3,3 | 13,4±3,8 | 12,9±6,1 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| АТ Ш, % | 95,0±5,4 | 53,4±11,2*** | 57,6±20,5** | 73,9±9,4*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 2,8±1,4 | 2,8±3,1 | 2,7±2,6 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПС, % | 100,3±24,0 | 69,6±47,5** | 115,3±25,3* | 68,1±52,0* | p<0,001 | p>0,05 | p<0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 14,3±0,7*** | 29,0±17,1*** | 24,3±12,5*** | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ЧЕЛ, хв | 163,0±6,4 | 205,0±22,9*** | 148,0±5,6*** | 217,0±104,6* | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 4,09±0,9*** | 5,3±1,8*** | 6,2±2,1*** | p<0,05 | p<0,001 | p>0,05 |

Примітка.

Достовірність відмінностей з групою здорових осіб: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Очевидно, антикоагулянтні ефекти гепариноподібних сполук (гепаран сульфат, дерматан сульфат, та інші ГАГ) не обмежуються потенціацією активності АТ ІІІ, а залежать від взаємодії з іншими природними антикоагулянтами (кофактором гепарину ІІ, тромбоцитарними факторами).

Досить цікавою є зміна активності протеїну С. Динаміка змін цього показника відбувається хвилеподібно, підвищуючись після гепаринотерапії ($115,3 \pm 25,3\%$) і спадаючи при подальшому лікуванні ($68,1 \pm 52,0\%$, $p < 0,001$). Очевидно більша напруженість активності протеїну С в цей період пов'язана з нейтралізацією більшої кількості тромбіну, що спостерігається в даній групі пацієнтів (рис.5.6).

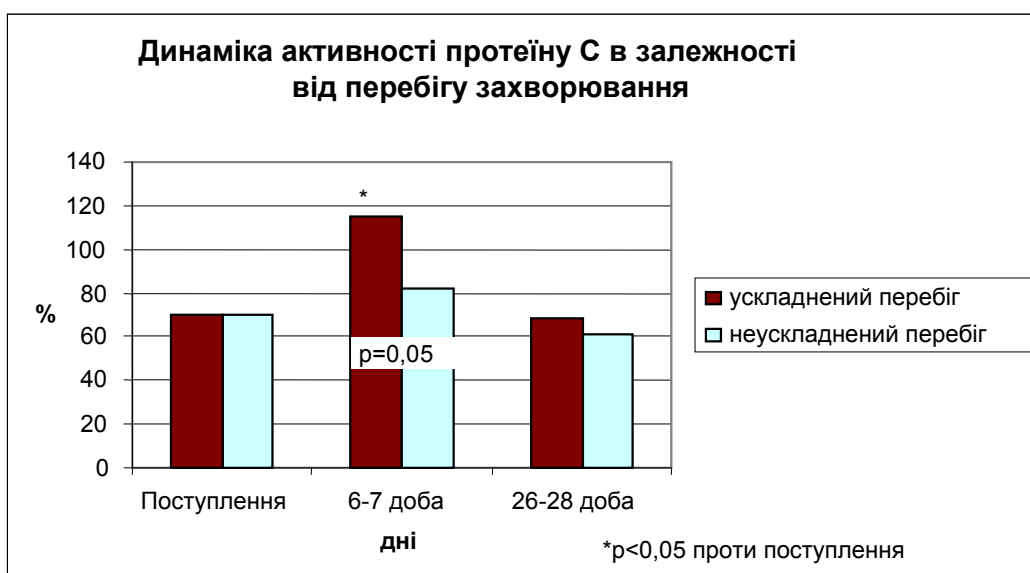


Рис.5.6. Динаміка ативності протеїну С у пацієнтів з ГКС залежно від перебігу захворювання

Фібринолітичний потенціал зазнавав хвилеподібних змін. Будучи уповільненою порівняно з нормою в 2,4 рази ($p < 0,05$) ФА крові при цьому підвищувалась після гепаринотерапії (до $148,0 \pm 5,6$ хв., $p < 0,05$), з тенденцією до поступового гальмування ($217,0 \pm 104,6$ хв.) до 26-28 доби (рис.5.7).

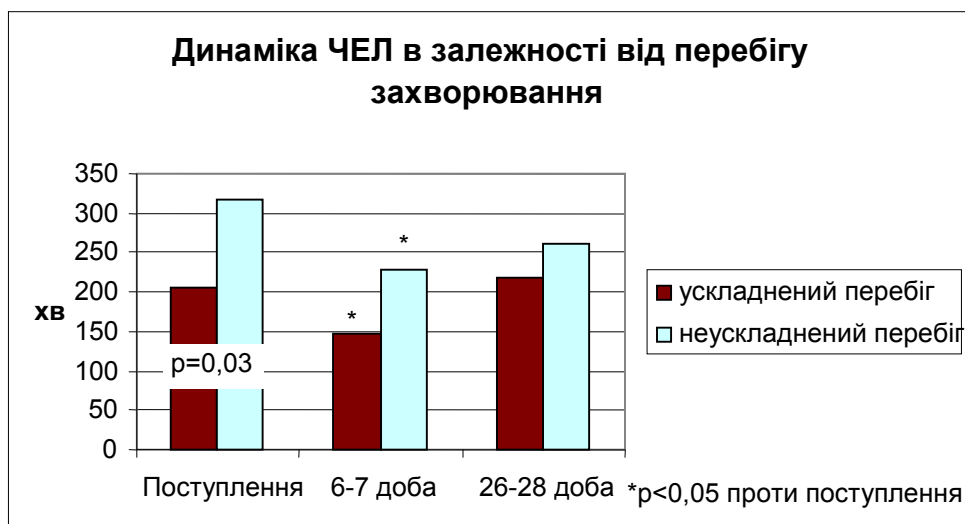


Рис.5.7. Динаміка ЧЕЛ у пацієнтів з ГКС залежно від перебігу захворювання

У той час як ХЗФ, який відображає внутрішній шлях активації фібринолізу, мав зворотні зміни, активуючись після відміни гепаринів ($29,0 \pm 17,1$ хв., $p < 0,05$) і тенденційно спадаючи до нормативних значень в кінці гострого періоду ($24,3 \pm 12,5$ хв., $p > 0,05$) (рис.5.8).

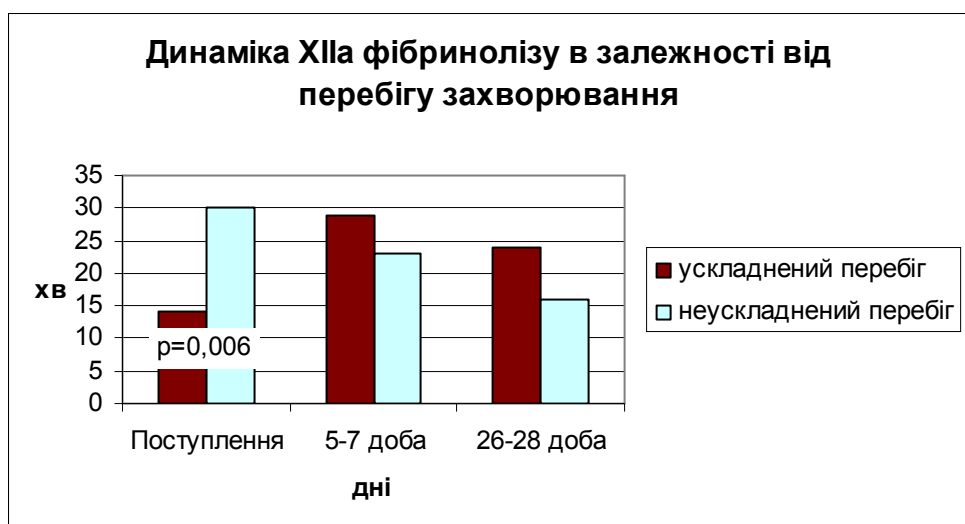


Рис.5.8. Динаміка ХЗФ у пацієнтів з ГКС залежно від перебігу захворювання

В нашому дослідженні у пацієнтів з ГКС, що мали ускладнений перебіг, рівень фібриногену був вищий, ніж у пацієнтів з неускладненим перебігом, і тенденція щодо зростання рівня зберігалась як після відміни гепарину (з $4,09 \pm 0,9$ до $5,3 \pm 1,8$ г/л, $p < 0,05$) так і на 26-28 добу (до $6,1 \pm 2,1$ г/л, $p < 0,05$) (рис.5.9).

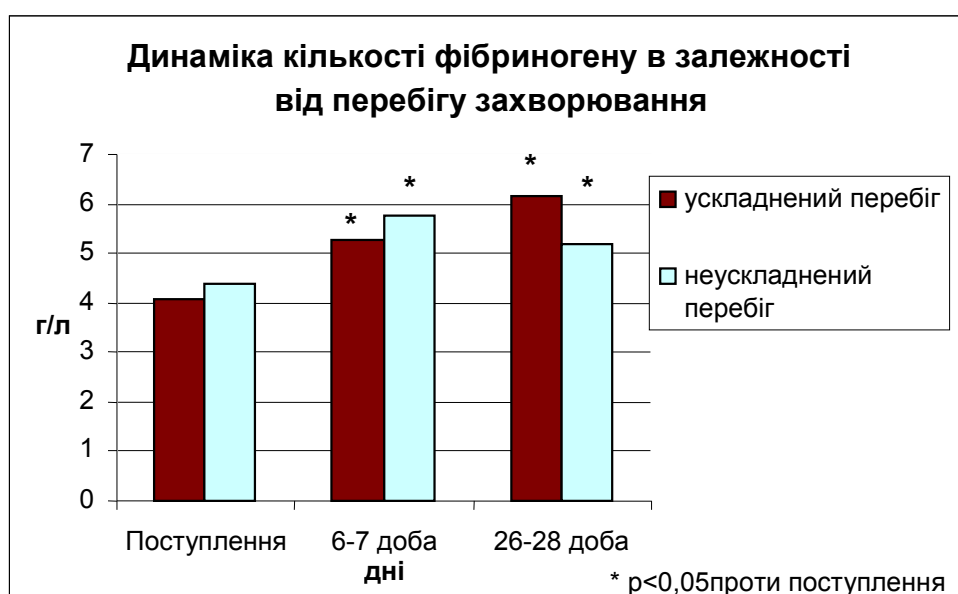


Рис.5.9. Динаміка кількості фібриногену у пацієнтів з ГКС залежно від перебігу захворювання

Тобто, в нашому дослідженні ще раз підтверджується факт того, що підвищений рівень фібриногену є предиктором ускладнень при ГКС.

5.2. Неускладнений перебіг ГКС без елевації сегменту ST: динаміка характеристик коагуляції та антитромботичної складової гемостазу.

В даній роботі під неускладненим перебігом ГКС без елевації сегменту ST ми розуміли такий перебіг, при якому за результатами змін параметрів гемостазу, не спостерігалось ніяких виражених клінічних та інструментально-лабораторних проявів виникнення ускладнень, що були віднесені до кінцевих точок, а саме рефрактерна стенокардія, що

потребувала госпіталізації, розвиток ІМ із зубцем Q, гостре порушення мозкового кровообігу, смерть від серцево-судинних захворювань.

Прогнозування неускладненого перебігу ГКС без елевації сегменту ST є важливим, оскільки за встановлення такого прогнозу видається можливим:

- зменшити тривалість перебування пацієнта у відділенні кардіореанімації
- прискорити проходження періоду реабілітації
- сприяти збільшенню рухової активності пацієнта практично з перших діб перебування у стаціонарі
- зменшити кількість застосовуваних лікувальних процедур до мінімально необхідних
- обмежити застосування складних діагностичних методик, особливо інвазивних
- зменшити психологічний тиск на пацієнта з ГКС без елевації сегменту ST
- зберегти кошти, що важливо як за умов планової організації охорони здоров'я, а надто при переході до страхової медицини

Разом з тим, слід зазначити, що переважна більшість існуючих методик прогнозування спрямована на виявлення прогнозу щодо виникнення різноманітних ускладнень, а прогноз неускладненого перебігу складається методом виключення. З нашої точки зору коректнішим є постановка задачі щодо встановлення даного прогнозу безпосередньо, а не методом виключення всіх можливих ускладнень.

В нашому дослідженні внутрішній шлях утворення протромбінази за показником АЧТЧ у пацієнтів з неускладненим перебігом ГКС без елевації сегменту ST мав тенденцію до поступового гальмування як після антитромботичного лікування (з $42,3 \pm 8,5$ с до $45,7 \pm 16,2$ с), так і в

подальшому під впливом системного комплексного впливу препаратів (до $47,5 \pm 15,6$ с) (табл.5.3). Тобто у даної групи пацієнтів не постерігався синдром «відміни» гепарину, і, крім того, за показником АЧТЧ спостерігались менш виражені коливання системи гемостазу в бік гіпокоагуляції, порівняно з групою ускладненого перебігу ГКС без елевації сегменту ST (рис.5.1).

Таку ж динаміку ми мали і щодо зовнішнього шляху активації протромбінази, показником якого є ПТЧ (з $15,5 \pm 2,0$ с до $15,8 \pm 2,7$ на 6-7 добу і $16,6 \pm 2,6$ на 26-28 добу спостереження) (рис.5.2).

Активність тромбіну мала тенденцію до зниження в період після відміни гепаринів (з $13,5 \pm 8,1$ с до $12,8 \pm 3,6$ с), з наступним гальмуванням коагуляції можливо під впливом комплексного лікування (до $13,3 \pm 3,8$ с), хоча в цілому ТЧ, що відображає активність утворення фібрину, не відхилявся від норми (рис.5.3). В цілому загальна тенденція змін крові була спрямована до гіпокоагуляції як під впливом антитромботичного лікування, так і впродовж наступного періоду лікування.

На пригнічення антитромбінової активності при ГКС вказував низький рівень АТ III (в 1,2 разів порівняно з нормою, $p < 0,01$), який проте був достовірно вищий, ніж в групі підвищеного ризику ускладнень ($53,4 \pm 11,2\%$ проти $76,6 \pm 16,7\%$, $p < 0,05$). Зміни активності АТ III після гепаринотерапії були направлені на нормалізацію (з $76,6 \pm 16,7\%$ до $84,6 \pm 23,7\%$, $p > 0,05$), хоча в цілому ця активність була вищою в групі пацієнтів низького ризику, проте нижчою за нормативні параметри (рис.5.4).

Слід зазначити, що нами було знайдено суттєву відмінність між 7 і 8 групами хворих у вихідному рівні ГП ($2,8 \pm 1,4$ с у хворих з ускладненим перебігом проти $1,1 \pm 0,8$ с у хворих з неускладненим перебігом, $p < 0,01$) (див. табл.5.1).

Таблиця 5.3

Динаміка змін параметрів системи гемостазу у хворих з неускладненим перебігом з ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ (M±SD) (n=78) (8 група)

| Параметри гемостазу | Здорові особи (n=22) | 1 доба (1) | 6-7 доба (2) | 26-28 доба (3) | P₁₋₂ | P₁₋₃ | P₂₋₃ |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| АЧТЧ, с | 41,5±1,2 | 42,3±8,5 | 45,7±16,2 | 47,5±15,6 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| ПТЧ, с | 14,0±2,4 | 15,5±2,0** | 15,8±2,7** | 16,6±2,6*** | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| ТЧ, с | 12,0±3,1 | 13,5±6,4 | 12,8±3,6 | 13,3±3,8 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| АТ III, % | 95,0±5,4 | 76,7±16,7*** | 84,6±23,7*** | 69,7±20,9* | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ГП, с | 3,0±1,6 | 1,1±0,8*** | 3,1±3,2 | 2,4±2,5 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ПС, % | 100,3±24,0 | 70,3±54,3* | 81,9±55,5 | 60,9±55,5** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ХЗФ, хв | 7,3±2,7 | 30,1±24,7*** | 23,1±20,0*** | 16,0±10,6*** | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| ФА, хв | 163,0±6,4 | 318,0±81,4*** | 228,8±84*** | 261,3±84,5** | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| Ф, г/л | 2,87±1,12 | 4,4±2,1*** | 5,8±2,5*** | 5,2±2,8*** | p<0,001 | p<0,05 | p>0,05 |

Примітка. Достовірність відмінностей з групою здорових осіб: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Низький рівень ГП спостерігався як у порівнянні з нормою (менше в 2,7 разів, $p < 0,001$), так і у порівнянні з групою ускладненого перебігу ГКС (менше в 2,5 разів, $p < 0,01$) (рис.5.5). Разом з вищим рівнем АТ Ш це може свідчити про краще залучення власної антикоагулянтної системи до відновлення рівноваги в системі гемостазу. Треба зазначити, що під впливом антитромботичного лікування гепаринами рівень вільного гепарину плазми збільшувався в групі низького ризику більш інтенсивно (з $1,1 \pm 0,87$ с до $3,1 \pm 3,2$ с) при відсутності достовірних змін між ними. Таке збільшення перш за все обумовлене штучним введенням гепарину ззовні.

Активність такого антитромботичного фактору як протеїн С була дещо пригнічена порівняно з нормою (в 1,4 рази, $p < 0,05$) і не мала достовірної відмінності між групами ризику ($69,6 \pm 47,5\%$ в групі з ускладненим перебігом проти $70,3 \pm 54,3\%$ в групі з неускладненим перебігом, $p > 0,05$). При подальшому спостереженні активність протеїну С мала тенденцію до незначного підвищення після лікування гепаринами (на $14,6\%$, $p > 0,05$) та знижувалась до 26-28 доби (до $60,9 \pm 55,5\%$, $p > 0,05$) фактично нижче показника, що спостерігався при загостренні ІХС, як і в групі ускладненого ризику (рис.5.6). Очевидно, такі зміни антикоагулянтної системи в групі пацієнтів низького ризику розвитку ускладнень обумовлені більшими компенсаторними можливостями. При цьому картина змін активності протеїну С обернено пропорційна активності тромбіну за показником ТЧ.

Характер змін ФА в групі пацієнтів низького ризику не відрізнявся від таких у хворих високого ризику, поступаючись лише в активності процесу. Так при поступленні пацієнти низького ризику мали більше пригнічену ФА як порівняно з нормою (в 2,9 разів, $p < 0,05$), так і в порівнянні з пацієнтами з ускладненим перебігом ГКС (в 1,5 рази,

$p < 0,05$). Після проведеного лікування гепаринами ФА активувалась за показником ЧЕЛ на 71,6% ($p < 0,05$), поступово знижуючи активність до 26-28 доби (рис.5.7).

Враховуючи, що система протеїну С є внутрішнім активатором плазміногену, в нашому дослідженні ми спостерігали цікаву тенденцію: підвищення активності протеїну С призводило до підвищення активності фібринолізу. При чому більша активність протеїну С у хворих з ускладненим перебігом ГКС після гепаринотерапії (в 1,4 рази) сприяла вищій ФА (на 35%).

Хагеман-залежний фібриноліз був уповільнений при поступленні в 4,1 разів порівняно з нормою ($p < 0,05$) і в 2,1 рази проти групи підвищеного ризику ускладнень ($p > 0,05$). Проте тенденція до підвищення активності ХЗФ тривала як після відміни гепаринів (в 1,3 рази проти поступлення, ($p > 0,05$)), так і до кінця періоду спостереження 26-28 доби, поступово наближаючись до норми (рис.5.8).

В той же час рівень фібриногену у хворих з неускладненим перебігом був вищим за норму в 1,5 рази ($p < 0,01$) і незначно відрізнявся між групами хворих, що відображає доведений факт про те, що фібриноген є незалежним предиктором виникнення ГКС [21, 62, 114, 156, 253]. При подальшому спостереженні рівень фібриногену підвищувався на 6-7 добу на 25% ($p < 0,001$) з поступовим зниженням на 26-28 добу спостереження ($p < 0,05$) (рис.5.9).

Нами було визначено чутливість та специфічність показника активності АТ ІІІ при різних граничних значеннях (табл. 5.4), а також побудовано характеристичну криву, що ілюструє чутливість та специфічність різних значень АТІІІ щодо прогнозування перебігу ГКС без елевації сегменту ST (рис. 5.10).

Таблиця 5.4

Чутливість та специфічність прогностичної моделі стосовно активності АТІІ до проведення атитромботичного лікування

| Активність АТ ІІ, % | Чутливість, % | Специфічність, % |
|---------------------|---------------|------------------|
| до 20 | 84 | 0 |
| 30 | 82 | 21 |
| 40 | 79 | 36 |
| 50 | 71 | 50 |
| 60 | 60 | 71 |
| 70 | 46 | 79 |
| 80 | 25 | 85 |
| 90 | 0 | 100 |
| 100 | 0 | 100 |

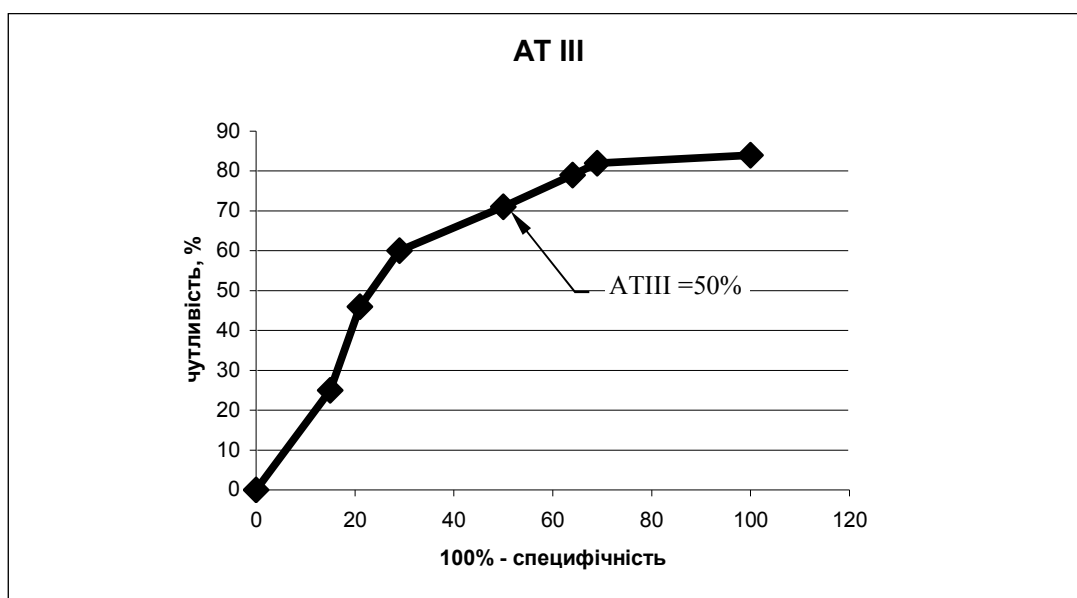


Рис. 5.10. Характеристична крива щодо прогнозування перебігу ГКС за рівнем АТ ІІ

Таким чином, при пороговому значенні АТ ІІ 50 % чутливість рівня даного параметру стосовно прогнозування неускладненого перебігу

ГКС становить 71%, а специфічність - 50%, позитивна передбачувальна цінність – 70%, негативна передбачувальна цінність 50%. Отже, при встановленні значення АТ III $\leq 50\%$ пацієнт може бути віднесений до групи високого ризику виникнення прогнозованого ускладнення. При встановленні такого прогнозу ми можемо рекомендувати проведення лікувально-діагностичних заходів, які відносяться до груп I-ІІВ згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, для профілактики смерті, а особливо реінфаркту.

При збільшенні межового значення активності АТІІІ до 60% специфічність моделі підвищується до 71%, проте зменшується чутливість (до 60%). Ця група пацієнтів відповідає помірному ризикові розвитку смерті та/або нефатального реінфаркту, тому тут ми можемо рекомендувати виконання лікувально-діагностичних заходів груп I-ІІА згідно з міжнародними керівництвами.

Пацієнти зі значенням активності АТ III $> 50\%$ потрапляють до групи низького ризику прогнозованого ускладнення. В даному разі тактика дій лікаря має базуватися тільки на тих підходах, достовірність яких підтверджена численими рандомізованими клінічними дослідженнями чи мета-аналізами.

Також було визначено, що при пороговому значенні ГП 2 с чутливість рівня параметру стосовно прогнозування перебігу ГКС становить 75%, а специфічність - 58%. Це означає, що більш сприяливий перебіг ГКС мають пацієнти із вмістом гепарину плазми менше 2 с, що відображає швидку реалізацію власного гепарину плазми і більший запас компенсаторних властивостей організму.

При включенні до комбінованого аналізу 2-х можливих предикторів ризику ускладненого перебігу ГКС, а саме активність АТІІІ $<50\%$ та ПС $<90\%$, було встановлено наявність додаткового передбачувального ефекту для комбінації цих 2-х факторів (рис. 5.11).

Найбільшу імовірність відсутності ускладнень протягом 6-місячного періоду спостереження мали пацієнти з нормальним рівнем ПС (більше 90,0%) та активністю АТШ більше 40,0% (57,0% пацієнтів). Низькі рівні цих показників супроводжувалися найменшою імовірністю неускладненого перебігу (7,0% пацієнтів). Проміжний рівень значень мали пацієнти з нормальним рівнем ПС (більше 90,0%) та активністю АТШ менше 50,0% або рівнем ПС менше 90,0% та активністю АТШ більше 50,0% (відповідно, 14,0% та 14,5%).

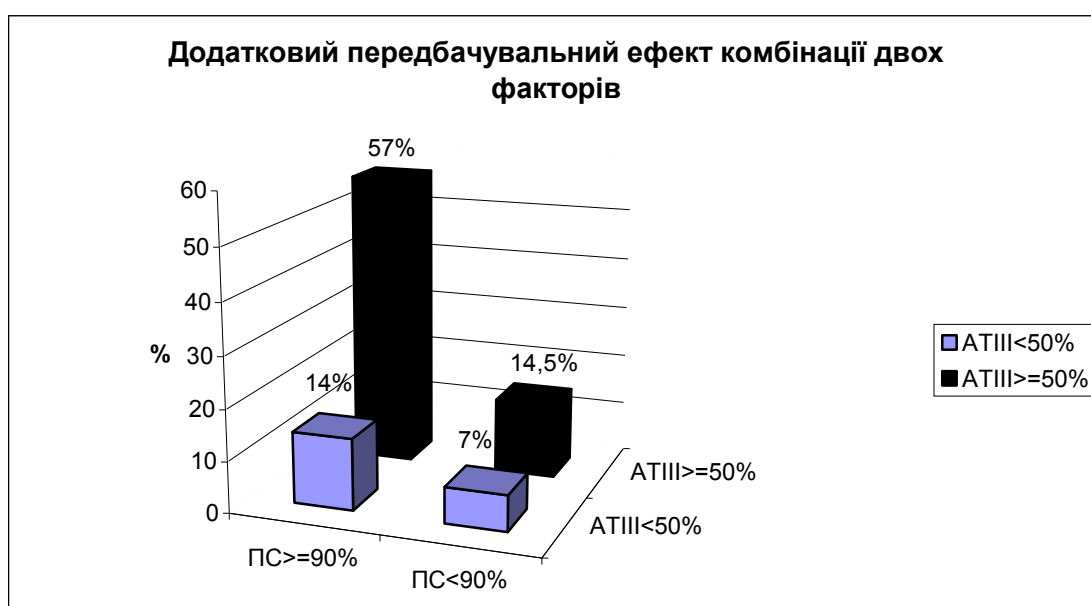


Рис.5.11. Додатковий передбачувальний ефект протеїну С щодо прогнозування неускладненого перебігу ГКС

По виявленим прогностичним факторам була проведена перевірка на незалежній вибірці пацієнтів з ГКС без елевації сегменту ST. Було підтверджено, що в контрольній популяції пацієнтів спостерігається аналогічна чутливість (для АТ Ш 66,0%) та специфічність (для АТ Ш 70,0%) встановлених прогностичних параметрів як і в досліджуваній популяції.

Отже, на підставі проведеного дослідження та отриманих результатів можна зробити такі висновки:

- Основними найбільш значущими предикторами ускладненого перебігу ГКС без елевації сегменту ST є тропонін T $>0,1$ нг/мл, підвищений рівень фібриногену, активність антитромбіну III менше 50%.
- В цілому хворі з ускладненим перебігом ГКС без елевації сегменту ST мають при поступленні вищий прокоагулянтний потенціал, ніж ті які не мали ускладнень.
- При значенні параметра АТ III при поступленні менше 50% пацієнт може бути віднесений до групи високого ризику виникнення прогнозованого ускладнення; при пороговому значенні АТ III 50 % чутливість рівня даного параметру стосовно прогнозування перебігу ГКС становить 71%, а специфічність - 50%.
- Більш сприяливий перебіг ГКС мають пацієнти із вмістом гепарину плазми менше 2 с; при пороговому значенні ГП 2 с чутливість рівня параметру стосовно прогнозування перебігу ГКС становить 75%, а специфічність - 58%
- Найбільшу імовірність неускладненого перебігу ГКС без елевації сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження мали пацієнти з нормальним рівнем ПС (більше 90%) та активністю АТIII більше 50% за рахунок наявності додаткового передбачувального ефекту для комбінації цих 2-х факторів.

Корост Я.В. Неускладнений перебіг гострого коронарного синдрому без елевації сегменту ST: динаміка змін окремих факторів коагуляції та антитромботичної складової гемостазу // Кровообіг та гемостаз. – 2004. - №2-3. – С.40-47.

Корост Я.В., Мошковська Ю.О., Юрочко Б.М. Ускладнений перебіг ГКС без елевації сегменту ST: динаміка змін антикоагулянтної складової системи гемостазу // Матеріали IV Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка В.В.Фролькіса. – Київ.– 2005. – С.80-81. (Здобувач приймала участь у лікуванні та обстеженні 102 хворих, самостійно проводила визначення всіх показників гемостазу, статистичну обробку результатів, підготувала матеріали до друку).

Нетяженко В.З., Корост Я.В. Маркери пошкодження міокарда та стан протизгортуючої системи крові у пацієнтів з гострими коронарними синдромами без елевації сегмента ST //Український кардіологічний журнал. – 2004. - №1.-С.55-59. (Здобувач приймала участь у лікуванні та обстеженні хворих, самостійно проводила визначення всіх показників гемостазу, статистичну обробку результатів, підготувала матеріали до друку).

Нетяженко В.З., Корост Я.В., Лапшин О.В. Комплексна прогностична оцінка перебігу нестабільної стенокардії та гострого інфаркту без зубця Q на підставі 6-місячного проспективного спостереження // Матеріали II Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка В.В.Фролькіса (13 квітня 2001). – Київ.– 2001. – С.84. (Дисертант брала участь у лікуванні та обстеженні 31 хворого, статистичній обробці результатів, підготовці матеріалів доповіді)

ПІДСУМОК

Незважаючи на досягнення останніх десятиріч у сфері лікувально-діагностичних підходів щодо ведення хворих з нестабільними формами ІХС показники смертності, інвалідизації та ускладненого перебігу ГКС продовжують утримуватись на високих значеннях [40, 114, 257].

На теперішній час з'ясовано патофізіологію дестабілізації ІХС і зроблено значний крок вперед у веденні хворих. Зараз очевидно, що «гострі коронарні синдроми» (ГКС), нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда мають спільний анатомічний субстрат - розрив атеросклеротичної бляшки або її ерозія - і відрізняються ступенем тромбозу та дистальною емболізацією, а також станом напруженості згортуючого та протизгортуючого компонентів системи згортання крові. У частини хворих, що поступає в стаціонар з клінікою погіршення перебігу ішемічної хвороби серця та не має стійких підйомів сегменту ST на ЕКГ, в крові виявляється підвищений рівень серцевих тропонінів. На сучасному етапі вважають, що це підвищення свідчить про наявність ускладненої атеросклеротичної бляшки та про активні процеси тромбоутворення на її поверхні. Тромбоцитарні агрегати, що при цьому утворюються здатні мігрувати з током крові по коронарній артерії, викликаючи емболізацію більш дрібних артерій та загибель деякого числа кардіоміоцитів внаслідок ішемії.

В останні роки зроблені значні досягнення в реваскуляризації, до них відноситься важлива методика – встановлення стентів в коронарних артеріях. Паралельно відбувався прогрес в медикаментозній терапії. При лікуванні гострого коронарного синдрому клініцисти використовують поєднання різних засобів: аспірин, бета-блокатори, нітрати, НФГ, НМГ, внутрішньовенне введення інгібітора глікопротеїнових рецепторів

Пв/Ша, клопідогрель, статини, ІАПФ. За такого широкого вибору, одною з найбільш важливих задач є виявлення тих підгруп пацієнтів, які мають найбільший ризик серйозних порушень і, відповідно, в першу чергу потребують застосування найбільш агресивних методик інтервенційної та медикаментозної терапії.

Отже, зусилля науковців з удосконалення лікування та поліпшення прогнозу хворих з ГКС на теперішній час переміщуються з площини пошуку класифікаційних підходів та встановлення клінічних типів до питань стратифікації хворих відповідно до критеріїв ризику небажаного перебігу дестабілізації [33, 34, 111, 156, 225, 237, 255].

Збереження високих показників смертності та рецидивування, незважаючи на лікування аспірином та гепаринотерапію, зокрема, використання НФГ та НМГ, підтримує інтерес до пошуку оптимальніших методик антитромботичного лікування як шляхом розробки нових підходів, так і з'ясуванням недоліків існуючих та їх удосконаленням. Останній аспект становив загальну ідею нашої роботи. Ми поставили за мету удосконалення ранньої діагностики передтромботичних станів при ГКС без елевації сегменту ST на основі поглибленого вивчення змін показників коагуляційної та антикоагулянтної ланок системи гемостазу в залежності від наявності кардіального тропоніну T для раціонального проведення антитромботичних заходів.

Досягнення мети було вирішено здійснити за допомогою виконання таких **задач**:

1. Вивчити особливості змін факторів коагуляції системи згортання крові у хворих з ГКС без елевації сегменту ST залежно від наявності кардіального тропоніну T.
2. Вивчити особливості змін факторів антикоагулянтної системи крові у хворих з ГКС без елевації сегменту ST залежно від наявності кардіального тропоніну T.

3. Визначити зміни показників коагулянтної та антикоагулянтної системи крові у хворих з ГКС без елевації сегменту ST залежно від наявності кардіального тропоніну T після застосування антитромботичної терапії.

4. Провести порівняльний аналіз ризику розвитку ускладнень при довготривалому спостереженні залежно від вихідного стану коагулянтної та антикоагулянтної ланок гемостазу у хворих з ГКС без елевації сегменту ST.

5. Виділити найбільш інформативні показники коагуляційної та антикоагулянтної ланок системи гемостазу для ранньої діагностики тромбофілічних станів у хворих з ГКС.

Виходячи з мети та завдань роботи, **об'єктом** дослідження був гострий коронарний синдром у хворих без стійкої елевації сегменту ST на ЕКГ, а **предмет** дослідження - стан показників гемостазу у хворих з ГКС без елевації сегменту ST і їх зміни внаслідок антитромботичного лікування.

В ході дослідження змін коагуляційного та антикоагуляційного потенціалів при порушенні коронарного кровообігу було обстежено 102 хворих на ГКС без елевації сегменту ST (чоловіки – 73 (71,6%), жінки 29 осіб (28,4%) віком від 38 до 83 років, при цьому середній вік становив $57,6 \pm 9,1$ років), які знаходились на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії та кардіології Дорожньої клінічної лікарні №2 ст.Київ Південно-Західної залізниці (клінічної бази кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 НМУ імені О.О.Богомольця). Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST діагностувався на підставі клінічних, біохімічних та електрокардіографічних характеристик згідно критеріїв клінічної класифікації ІХС, запропонованої Українським товариством кардіологів (1999) [67], викладених у Рекомендаціях з ведення пацієнтів з нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без елевації сегмента

ST Американської асоціації серця та Американської кардіологічної колегії (1999) [114] та Європейським товариством кардіологів (2002) [108]. Критеріями включення у дослідження була наявність типового ангінозного больового приступу у спокої, що з'явився протягом 24 годин до госпіталізації, наявність змін на ЕКГ спокою (депресія сегмента ST 1 мм та більше чи інверсія зубця T якнайменше у двох суміжних відведеннях). Також визначали вміст кардіального ТнТ, відповідно до чого хворі були розподілені на дві групи: 1 група з ГКС без елевації сегменту ST з позитивним вмістом ТнТ - 30 хворих (29,4%), 2 група з ГКС без елевації сегменту ST з відсутністю ТнТ - 72 (70,6%) пацієнтів. До дослідження не включали хворих з хронічною недостатністю кровообігу ІБ-ІІІ стадії, при підозрі на гостре порушення мозкового кровообігу, при тяжких розладах функцій печінки, нирок, онкологічних захворюваннях, ознаках декомпенсованих метаболічних станів, а також при лікуванні антитромботичними засобами, окрім аспірину, впродовж попередніх кількох місяців.

У переважної кількості хворих гостре порушення коронарного кровообігу виникло вперше у 76 пацієнтів (74,5%), в 26 випадках (25,5%) - було повторним - в анамнезі перенесений раніше ІМ, з них одному хворому (0,98%) було проведено АКШ.

Всі хворі з ГКС на госпітальному етапі отримували базисне лікування в середньотерапевтичних дозах β -адреноблокаторами (76,5% хворих), нітратами (97%), інгібіторами АПФ (58,06%), статинами (52,9%), антагоністами кальцію (4,9%). Антитромботичну терапію проводили на фоні базисної. Аспірин у всіх випадках призначали в добових дозах 100-325 мг (перша доза 325 мг) для 98 хворих (96,1%), 4 хворим (3,9%) був призначений тиклопідин в дозі 250 мг двічі на добу.

Гепаринотерапію отримували всі пацієнти. При цьому, відповідно до виду гепарину та наявності ТнТ сформували чотири групи порівняння:

3 групу склали 15 (14,7%) пацієнтів з ГКС з позитивним вмістом ТнТ, що отримали лікування НМГ, 4 група - 15 (14,7%) ТнТ-позитивних хворих, яким вводили НФГ, в 5 групу увійшли 33 (32,4%) пацієнта з ГКС з негативним вмістом ТнТ, що отримували НМГ, і 6 група - 39 (38,2%) ТнТ-негативних хворих, яким застосовували НФГ. Режим лікування був наступний: еноксапарин (клексан, "Авентіс", Франція) вводили п/ш двічі на добу в дозі 1 мг/кг маси тіла (14,7% хворих); дальтепарин (фрагмін, "Pharmacia", США) в дозі 120 МО/кг 2 рази на добу п/ш (6,9% хворих); надропарин (фраксипарин, "Sanofi-Synthelabo", Франція) п/ш 86 МО анти-Ха/кг кожні 12 годин (25,5% випадків). Нефракціонований гепарин - першу ін'єкцію вводили болюсом 5000 Од в/в, у подальшому вводили в/в краплинно в початковій дозі 1000 Од/год під контролем АЧТЧ (підвищення в 1,5-2 рази від норми). Через 48 год. від початку лікування переходили до п/ш ін'єкцій з добовою дозою, не вищою за 16000 Од. Тривалість гепаринотерапії складала 5-6 діб (в середньому $5,2 \pm 0,8$ доби).

Перебіг захворювання оцінювали на госпітальному етапі за динамікою клінічних показників (суб'єктивний статус, дані ЕКГ, показники гемостазу), а також через 6 місяців. Ускладненим вважався перебіг при виникненні смертельного наслідку, рецидивах ГКС, що були розцінені як розвиток нового ІМ, Q-ІМ або "поновленої" стенокардії спокою (у разі відновлення ангінальних нападів у спокої не раніше ніж через 72 години "безбольового періоду"), рефрактерної стенокардії, розвитку гострого порушення мозкового кровообігу.

Визначення показників гемостазу проводили у венозній крові тричі: вихідний рівень до початку лікування, після відміни гепарину (6-7 доба) та на 26-28 добу. Для оцінки стану трьох фаз згортання крові (протромбіназоутворення, тромбіноутворення, фібриноутворення) визначали такі коагуляційні тести: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ, с), протромбіновий час (ПТЧ, с),

тромбіновий час (ТЧ, с). Антикоагулянтний потенціал крові вивчався нами за допомогою визначення природних антикоагулянтів – гепарину плазми (ГП, с), антитромбіну III (АТ III, %) та протеїну С (ПС, %). Визначення загального фібринолітичного потенціалу проводилось по визначенню часу еуглобулінового лізису (ЧЕЛ, хв.) та часу ХІІа-залежного еуглобулінового лізису (ХЗФ, хв.). Оцінювався також рівень фібриногену (Ф, г/л). Тропонін Т в крові визначався фермент-зв'язуючим імуносорбентним методом за допомогою приладу Cardiac Reader, (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, USA).

Результати проведених досліджень оцінювались на основі динаміки клінічних показників на стаціонарному етапі спостереження та за наявністю ускладнень у 6 місячному спостереженні. Серед всіх хворих, які мали ускладнений перебіг захворювання, ТнТ-позитивні складали 45,5% (10 хворих), в той час як серед пацієнтів з неускладненим перебігом лише 25,4% (20 хворих) ($p < 0,05$). Таким чином, хворі з наявністю ТнТ мають у подальшому вищий ризик розвитку ускладнень, ніж ТнТ-негативні.

Зіставлення закономірностей порушень у вихідному стані системи гемостазу у хворих з ГКС без елевації сегменту ST на ЕКГ з різним вмістом тропоніну Т виявило зниження антикоагулянтного потенціалу плазми крові відносно норми. Можна стверджувати, що при ГКС без елевації сегменту ST позитивний вміст ТнТ асоціюється із значним споживанням основних антикоагулянтних сполук. У ТнТ-позитивній групі реєстрували у більшій частині хворих зменшення активності АТІІІ (82% хворих з 1 групи проти 61% з 2 групи, $p < 0,05$) та ПС (88% пацієнтів в 1 групі проти 70% в 2 групі, $p < 0,05$), що, однак, супроводжувалось нормальним рівнем ГП, який більш ніж в 1,5 рази перевищував аналогічне значення в 2 групі ($p < 0,05$). Цікаво, що рівень фібриногену більшої частини як ТнТ-негативних, так і ТнТ-позитивних пацієнтів

перевищував нормативні показники ($p < 0,05$), що узгоджувалось із скороченням у них ТЧ. Проте АЧТЧ в ТнТ-негативній групі був довшим порівняно з ТнТ-позитивною групою. При проведенні кореляційного аналізу нами було виявлено достовірну кореляцію помірної сили між значеннями АЧТЧ та АТ III ($r = 0,65$, $p < 0,05$), АЧТЧ та рівнем ПС ($r = 0,73$, $p < 0,01$), що може мати значення для подальшого контролю стану згортання крові під час проведення антикоагулянтної терапії.

При спостереженні в динаміці показники гемостазу змінювались наступним чином. Після відміни гепаринів (на 6-7 добу) рівень фібриногену підвищився в 1 групі в 1,4 рази ($p < 0,05$) і на 26-28 добу кількість його збільшилась у 1,7 разів ($p < 0,001$) по відношенню до вихідного рівня. Натомість у ТнТ-негативних пацієнтів спостерігалось помірніше збільшення рівня фібриногену і двофазова зміна: підвищення на 6-7 добу та зниження на 26-28 добу, що може свідчити про своєрідну адаптивну реакцію системи гемостазу у ТнТ-негативних пацієнтів.

За показниками коагулянтної ланки гемостазу застосування терапії в цілому як на 6-7 добу, так і на 26-28 в обох групах хворих дало зміни в бік гіпокоагуляції, при цьому у ТнТ-позитивних пацієнтів цей ефект досягався за рахунок зменшення тромбіноутворення (за показником ПТЧ), а у ТнТ-негативних внаслідок пригнічення перетворення фібриногену в фібрин (за показником ТЧ), що може бути пов'язане із збільшеною кількістю ГП і надлишком продуктів деградації фібрину/фібриногену.

Після гепаринотерапії активність АТ III залишалась пригніченою в обох групах пацієнтів, проте більш зниженою в групі ТнТ-позитивних, що може бути зумовлено більшим споживанням АТ III в цій групі пацієнтів через підвищену згортальну активність. Підвищення активності ПС після лікування гепаринами практично до нормальних величин, порівняно з вихідним рівнем, може розглядатись як тенденція до

компенсації збільшеної згортальної активності крові, проте достовірної різниці між 1 та 2 групами не було. Одним з пояснень зростання вмісту ГП більшою мірою у ТнТ-позитивних хворих після відміни гепарину може бути збереження та більше напруження у них нереспіраторної функції легень, а саме регуляції стану системи згортання завдяки синтезу та вивільненню антикоагулянтів.

Проведення кореляційного аналізу показало, що між активністю ПС та активністю АТ III у ТнТнегативних пацієнтів існує помірний кореляційний зв'язок ($r=0,5$).

Після застосування гепаринів у ТнТ-позитивних пацієнтів відбувалось швидше повернення фібринолітичної активності до норми, а в групі ТнТ-негативних зберігалось посилення активації фібринолізу, як після відміни гепарину, так і через 26-28 діб лікування. Оскільки, ПС є активатором фібринолізу [140-142], було проведено кореляційний аналіз між активністю ПС та фібринолітичною активністю і виявлено чіткий кореляційний зв'язок між цими процесами ($r=1$).

Застосування антитромботичного лікування в цілому призвело до гіпокоагуляції, яка спостерігалась і через добу після відміни гепаринів. У той же час реакція показників гемостазу після застосування різної гепаринотерапії відрізнялась в групах. Найбільший рівень пригнічення коагуляційної активності серед хворих, які отримували НФГ, вдалося досягти в групі ТнТ-негативних пацієнтів (6 група), що обумовило утримання достовірної різниці з групою ТнТ-позитивних пацієнтів (5 група) ($p<0,05$). Тобто за показником АЧТЧ, який рекомендується для контролю за проведенням терапії НФГ, синдрому «рикошету» не спостерігалось в жодній із груп пацієнтів, що отримували НФГ.

Щодо змін ПТЧ, то нами були помічені дещо протилежні тенденції після використання гепаринів різної молекулярної ваги. Введення НФГ призводило до помірного гальмування II фази гемокоагуляції у 4 та 6

групах, сягаючи серед ТнТ-позитивних пацієнтів (4 група) достовірного зниження лише на 26-28 добу ($p < 0,05$). Лікування ж НМГ, навпаки, дало тенденцію до незначного скорочення тривалості ПТЧ у ТнТпозитивних пацієнтів, проте не перевищувало показники у здорових осіб, з утриманням таких змін до 26-28 доби.

Інтенсивність утворення фібрину в третій фазі згортання (за показником ТЧ) достовірно відрізнялась серед ТнТ-позитивних пацієнтів, що отримували різні гепарини ($p < 0,01$): в 3 групі ТЧ достовірно скорочувався наближаючись до норми ($p < 0,001$), а в 4 групі збільшувався в 1,3 рази порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$), з поступовим поверненням до норми на 26-28 добу. В групах ТнТ-негативних хворих, що отримували НМГ та НФГ, загалом ТЧ був однаковим, і в цілому відображав загальну спрямованість до прискорення згортання після відміни гепаринів, яка була достовірною лише для НМГ (на 29% в 5 групі, $p < 0,001$), з поступовим поверненням до норми на 26-28 день в обох групах.

Рівень ГП у 62% ТнТ-позитивних пацієнтів після терапії НФГ (4 група) підвищувався ($p < 0,05$), що може бути пов'язано із штучним його поступленням ззовні, а у ТнТ-негативних пацієнтів (6 група) - практично не змінювався, можливо через меншу активацію власних тканинних антикоагулянтних систем. В обох групах, що отримували НФГ, активність АТ III практично не змінювалась, залишаючись зниженою. У ТнТ-позитивних пацієнтів, що отримували НМГ (3 група), рівень ГП зменшувався (в 1,6 разів, $p < 0,01$) на фоні підвищення активності АТ III на 20,25% ($p < 0,05$), внаслідок більшого його споживання для утворення комплексу АТIII-гепарин-тромбін, враховуючи інший механізм антикоагулянтної дії НМГ. У 85,7% ТнТ-негативних пацієнтів (5 група) рівень ГП підвищувався після відміни НМГ порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$), незважаючи на те, що активність АТ III зросла на 37,4%

($p < 0,05$). Крім того, факт підвищення активності АТ ІІ після відміни НМГ можна розцінювати як позитивний вплив препарату на протизгортуючу систему крові, що можливо пояснюється додатковими впливами НМГ, відмінними від безпосередньо антитромбінового ефекту.

В групі ТнТ-позитивних пацієнтів після лікування НФГ (4 група) достовірно зросла в 2,6 разів активність ПС ($p < 0,001$). В той же час після застосування НМГ (3 група) активність ПС залишалась зниженою і мала тенденцію до підвищення на 26-28 добу спостереження. В 5 та 6 групах застосування НМГ та НФГ призводило до схожих реакцій з боку ПС, відрізняючись лише меншим ступенем активності системи. Рівень активності ПС в обох ТнТ-негативних групах лікування мав тенденцію до наростання після відміни гепаринів та дещо знижувався до 26-28 доби.

В нашому дослідженні застосування гепаринів призводило до інтенсифікації фібринолізу незалежно від наявності ТнТ. Після відміни НМГ, як у ТнТ-позитивних, так і у ТнТ-негативних пацієнтів, фіксувались мінімальні зміни з боку ХІІа-залежного фібринолізу (ХЗФ), з незначним гальмуванням ХЗФ на 26-28 добу. ЧЕЛ мав тенденцію до зменшення після застосування як НМГ, так і НФГ, а в групі тропонін-Т-негативних пацієнтів, що отримували НФГ спостерігалась достовірна активація фібринолізу в 1,7 разів ($p < 0,05$).

Рівень фібриногену зростав на 6-7 добу в усіх групах, і це збільшення було більш виражене у пацієнтів 4 та 6 груп, що отримували НФГ, але в цілому зростання було менш активним, ніж у ТнТ-позитивних хворих.

Таким чином, після застосування НМГ у ТнТ-позитивних хворих (3 група) зниження активності згортання відбувалась за рахунок пригнічення тромбіноутворення (за показником ПТЧ), а також підвищення активності фібринолізу та АТІІІ.

Після використання у ТнТ-позитивних пацієнтів НФГ (4 група) спостерігались гіпокоагуляційні зміни в обох ланках гемостазу, проте в більшій мірі за рахунок зменшення згортання (за показниками АЧТЧ, ПТЧ, ТЧ) та активації протеїну С, з поступовим наближенням показників коагуляційного потенціалу до таких у здорових до 26-28 дня.

Зміни показників гемостазу у ТнТ-негативних хворих (5 група) після застосування НМГ були подібними до таких у 3 групі, але гіпокоагуляційні зміни були виразніше.

А у ТнТ-негативних пацієнтів (6 група), що отримували НФГ, на 6-7 добу спостерігався гіпокоагуляційний ефект за рахунок впливу на коагуляційну ланку, активацію протеїну С та фібринолітичної активності.

У пацієнтів з дестабілізацією клінічного стану, в яких виявлено підвищені рівні тропоніну, коротко- та довгострокові клінічні наслідки несприятливі порівняно з такими без елевації рівня тропоніну. Поява у крові маркерів некрозу міокарда, зокрема, серцевих тропонінів, на фоні серцевої події асоціювалась з ризиком реінфаркту і серцевої смерті. Ризик нових подій корелює зі ступенем підвищення рівня тропоніну за даними літератури [194, 195].

Аналіз анамнезу та клінічного перебігу захворювання через 6 місяців показав, що ускладнений перебіг захворювання спостерігався у 22 хворих (21,6%) (у двох хворих виникло по два ускладнення) (7 група), неускладнений перебіг – у 78 хворих (8 група).

У хворих з ускладненим перебігом ГКС без елевації сегменту ST (7 група) вірогідно частіше, ніж у групі з неускладненим перебігом (8 група), спостерігався підвищений коагуляційний потенціал до лікування, що проявлялось активацією фібриноутворення (ТЧ у 86,7% хворих проти 62,5%, $p < 0,05$), зниженням антикоагулянтної (зменшення вмісту АТ III у 42,8% пацієнтів проти 16%, $p < 0,05$) та фібринолітичної активності

(подовження ЧЕЛ у 96% пацієнтів, $p < 0,05$, часу ХЗФ – у 92%, $p < 0,05$), гіперфібриногенемією (у 53% пацієнтів, $p < 0,05$).

При подальшому спостереженні у хворих 7 групи відбувались двофазові зміни в системі гемостазу незалежно від виду гепаринотерапії: на 6 -7 добу відмічалась тенденція змін в бік гіпокоагуляції за такими показниками як АЧТЧ, ПТЧ, ТЧ, ПС, ЧЕЛ, що можна вважати відображенням позитивного впливу гепаринотерапії на гемостаз, а до 26-28 дня відбувалося прискорення згортання до норми. В той час як у пацієнтів з неускладненим перебігом ГКС (8 група) відбувалось менш виражене поступове гальмування згортання (за показниками АЧТЧ, ПТЧ, ПС, ХЗФ) як під впливом антитромботичного лікування, так і в подальшому під впливом системного комплексного впливу препаратів.

На пригнічення вихідного рівня антитромбінової активності при ГКС вказував низький рівень АТ III (в групі ускладненого перебігу в 1,7 разів, $p < 0,001$; в 1,2 разів порівняно з нормою в групі неускладненого перебігу, $p < 0,01$), який проте був достовірно вищий в групі низького ризику ускладнень ($p < 0,05$). Зміни активності АТ III після гепаринотерапії були спрямовані на нормалізацію, хоча в цілому ця активність була вищою в 8 групі пацієнтів низького ризику, проте і нижчою за нормативні параметри.

Слід зазначити, що нами було знайдено суттєву відмінність між групами хворих у вихідному рівні ГП ($p < 0,01$). Низький рівень ГП спостерігався як у порівнянні з нормою (менше в 2,7 разів, $p < 0,001$), так і у порівнянні з групою ускладненого перебігу ГКС (менше в 2,5 разів, $p < 0,01$). Цей факт разом з вищим рівнем АТ III може свідчити про краще залучення власної антикоагулянтної системи до відновлення рівноваги в системі гемостазу. Треба зазначити, що під впливом антитромботичного лікування гепаринами рівень вільного гепарину плазми збільшувався в 8 групі більш інтенсивно (у 63,6% пацієнтів, $p < 0,05$).

Вихідний рівень активності такого антитромботичного фактору як ПС був дещо пригніченим порівняно з нормою і не мав достовірної відмінності між групами ризику. При подальшому спостереженні активність ПС мала тенденцію до підвищення після лікування гепаринами та знижувалась до 26-28 доби фактично нижче показника, що спостерігався при загостренні ІХС, в обох групах ризику. При цьому картина змін активності ПС була обернено пропорційною активності тромбіну за показником ТЧ.

Фібринолітичний потенціал зазнавав двофазових змін в обох групах ризику, поступаючи лише в активності процесу. Будучи уповільненою порівняно з нормою (в 7 групі в 2,4 рази, $p < 0,05$; в 2,9 разів, $p < 0,05$ – в 8 групі) фібринолітична активність крові при цьому підвищувалась після гепаринотерапії, поступово гальмуючись до 26-28 доби. У той час як ХЗФ, який відображає внутрішній шлях активації фібринолізу, мав зворотні зміни в обох групах, активуючись після відміни гепаринів і спадаючи до нормативних значень на 26-28 добу.

Враховуючи, що система ПС є внутрішнім активатором плазміногену, в нашому дослідженні ми спостерігали тенденцію: підвищення активності ПС призводило до підвищення активності фібринолізу. При чому більша активність ПС у хворих з ускладненим перебігом ГКС після гепаринотерапії (в 1,4 рази, $p < 0,05$) сприяла вищій ФА (на 35%, $p < 0,05$).

В нашому дослідженні у пацієнтів з ГКС, що мали ускладнений перебіг, рівень фібриногену був вищий, ніж у пацієнтів з неускладненим перебігом, і тенденція щодо зростання його рівня зберігалась як після відміни гепарину ($p < 0,05$) так і на 26-28 добу ($p < 0,05$); в той час як у пацієнтів низького ризику ускладнень рівень фібриногену на 26-28 добу знижувався ($p < 0,05$). Тобто, в нашому дослідженні ще раз

підтверджується факт того, що гіперфібриногенемія є предиктором ускладнень при ГКС.

Нами було визначено чутливість та специфічність показника активності АТ ІІІ при різних граничних значеннях. При пороговому значенні АТ ІІІ 50 % чутливість рівня даного параметру стосовно прогнозування неускладненого перебігу ГКС становить 71%, а специфічність - 50%, позитивна передбачувальна цінність – 70%, негативна передбачувальна цінність 50%. Отже, при встановленні значення АТ ІІІ $\leq 50\%$ пацієнт може бути віднесений до групи високого ризику виникнення прогнозованого ускладнення. При встановленні такого прогнозу ми можемо рекомендувати проведення лікувально-діагностичних заходів, які відносяться до груп І-ІІВ згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, для профілактики смерті, а особливо реінфаркту.

Пацієнти зі значенням активності АТ ІІІ $> 50\%$ потрапляють до групи низького ризику прогнозованого ускладнення. В даному разі тактика дій лікаря має базуватися тільки на тих підходах, достовірність яких підтверджена численними рандомізованими клінічними дослідженнями чи мета-аналізами.

Також було визначено, що при пороговому значенні ГП 2 с чутливість рівня параметру стосовно прогнозування перебігу ГКС становить 75%, а специфічність - 58%. Це означає, що більш сприяливий перебіг ГКС мають пацієнти із вмістом гепарину плазми менше 2 с, що відображає швидку реалізацію власного гепарину плазми і більший запас компенсаторних властивостей організму.

При включенні до комбінованого аналізу 2-х можливих предикторів ризику ускладненого перебігу ГКС, а саме активності АТ ІІІ $<50\%$ та ПС $<90\%$, було встановлено наявність додаткового передбачувального ефекту для комбінації цих 2-х факторів. Найбільшу

імовірність відсутності ускладнень протягом 6-місячного періоду спостереження мали пацієнти з нормальним рівнем ПС (більше 90,0%) та активністю АТ III більше 50,0% (57,0% пацієнтів). Низькі рівні цих показників супроводжувалися найменшою імовірністю неускладненого перебігу (7,0% пацієнтів). Проміжний рівень значень мали пацієнти з нормальним рівнем ПС (більше 90%) та активністю АТ III менше 50,0% або рівнем ПС менше 90,0% та активністю АТ III більше 50,0% (відповідно, 14,0% та 14,5%). Для інших показників такої залежності виявлено не було.

Ці дані зайвий раз наголошують на необхідності удосконалення існуючих терапевтичних стратегій, на доцільності застосування антитромботичних підходів за ГКС у пацієнтів з різним ризиком, а також непрямо підтверджують дієвість використаного підходу до стратифікації хворих за ризиком несприятливого перебігу дестабілізації. Таким чином, отримані результати та їх узагальнення дозволили розставити акценти на окремих патогенетично-лабораторних рисах коагулянтної та антикоагулянтної систем крові у хворих з ГКС, а також виділити нові аспекти клінічної фармакології досліджуваних антитромботичних режимів за умов симптомокомплексу ГКС без елевації сегменту ST.

ВИСНОВКИ

Результати дисертації окреслюють нове вирішення задачі оптимізації діагностики та антитромботичного лікування хворих з ГКС без елевації сегмента ST встановленням патогенетично-лабораторних особливостей активності коагулянтної та антикоагулянтної ланок гемостазу залежно від наявності тропоніну T та їх зміни на тлі різних антитромботичних режимів:

1. У хворих з ГКС без елевації сегменту ST з позитивним вмістом тропоніну T відбувається активація коагулянтної властивості крові, що проявляється гіперфібриногенемією, зниженням активності антикоагулянтної ланки гемостазу - пригнічення активності антитромбіну III, протеїну C, фібринолітичної активності.
2. При ГКС без елевації сегменту ST за відсутності тропоніну T прояви депресії антикоагулянтної ланки гемостазу і активності гіперкоагуляції виражені менше і проявляються різноспрямованими коливаннями рівня фібриногену, протеїну C, антитромбіну III та показників фібринолізу.
3. Після застосування гепаринотерапії відбуваються позитивні гіпокоагуляційні зміни у хворих з ГКС без елевації сегменту ST з наявністю та відсутністю тропоніну T; однак у тропоніннегативних хворих означені зміни були значно вираженіші, насамперед з боку показників ПТЧ, антитромбіну III, фібринолітичної активності.
4. Встановлено, що протизгортуюча активність НМГ у хворих з наявністю тропоніну T характеризується стійким стимулюючим впливом на антикоагулянтну та фібринолітичну активність за показниками АТ III, ПС, ХЗФ навіть після відміни гепарину, а у тропонін-T-негативних хворих таких же змін можна досягти при застосуванні НФГ.

5. Предикторами ускладненого перебігу ГКС без елевації сегменту ST є тропонін Т, підвищений рівень фібриногену, знижена активність антитромбіну ІІІ (менше 50%).

6. Найбільшу ймовірність неускладненого перебігу ГКС без елевації сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження мають пацієнти з нормальним рівнем протеїну С (більше 90%) та активністю антитромбіну ІІІ більше 50%, за наявності додаткового передбачувального ефекту для комбінації цих 2-х факторів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для отримання даних про стан антикоагулянтної системи перед припиненням застосування гепаринів (особливо НФГ) доцільно визначати активність антитромбіну III, який є фактором ефективності проведення гепаринотерапії, та активності протеїну С; їх виснаження – непряма ознака потенційної загрози виникненню ретромбозів та реоклюзій.
2. У хворих з ГКС без елевації сегменту ST при відсутності тропоніну T необхідний більш чіткий контроль гемостазу та антикоагулянтної системи (за допомогою показників активності антитромбіну III та фібриногену) після застосування антитромботичного лікування, оскільки в цій групі хворих спостерігається більш виражені коливання системи гемостазу.
3. При проведенні антитромботичного лікування пацієнтам з ГКС без елевації сегменту ST з наявністю тропоніну T слід надавати перевагу низькомолекулярному гепарину над нефракціонованим гепарином, що дозволить краще зберегти фізіологічний баланс між всіма ланками гемостазу та запобігти розвитку рикошетних реакцій після припинення гепаринотерапії.
4. Для стратифікації хворих за ризиком виникнення тромботичних ускладнень доцільно оцінювати наявність тропоніну T та стан антикоагулянтної системи за такими показниками як активність АТ III, гепарин плазми, оскільки поява тропоніну T та пригнічення активності антикоагулянтної системи може асоціюватися з підвищеним ризиком ускладнень при 6-місячному спостереженні. При вихідному значенні параметра АТ III менше 50% пацієнт може бути віднесений до групи високого ризику виникнення прогнозованого ускладнення (при пороговому значенні АТ III 50 %

чутливість рівня даного параметру стосовно прогнозування перебігу ГКС становить 71%, а специфічність - 50%).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аверков О.В., Качалков Д.В., Грацианский Н.А. и др. Нестабильная стенокардия: связь данных обследования при поступлении с исходами в период госпитализации. Значение показателей гемостаза. // Кардиология. - 1994. - №34(7). - С.11-20.
2. Амосова Е.Н. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 11. – С. 4-12.
3. Андреев Г.В. Значение изменения гемостаза и фибринолиза в тромбообразовании при сердечно-сосудистых заболеваниях //Кардіологія. -1981.-Т.21, №8. - С.120-124.
4. Афончиков Ю.В., Титов В.И., Байдыков И.П. Инфаркт миокарда с наличием или отсутствием патологического зубца Q// Кардиология.-1991.-Т.31, №5.-С.88-91.
5. Балуда М.В., Баркаган З.С. Лабораторные методы исследования гемостаза. Томск, 1980.- 262 с.
6. Барвінська А.С. Функціональний стан зсідально-протизсідальної системи крові у хворих на гострий панкреатит: Автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Львівський держ.мед.ун-т ім. Д.Галицького.-Л., 1999.-19с.
7. Баркаган З.С., А.П.Момот. Основы диагностики нарушений гемостаза. -М., “Ньюдиамед”, 1999. – 210 с.
8. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. -М., “Ньюдиамед”, 2001. – 296 с.
9. Берестов А.А., Авилова О.А., Залпулин В.П. Диагностическое определение миоглобина при остром инфаркте миокарда на догоспитальном этапе.//Неотл. состояния в клинике внутренних болезней: (Сб.научн.тр).-М.,1986-С.50-55.

- 10.Бондарева З.Г., Бредихин А.В. Возможности миоглобинового теста в диагностике нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда.// Диагностика и лечение инфаркта миокарда. Тбилиси, 1987.-С.30-32.
- 11.Варосян М.А., Бабаджанян Р.А., Биленко А.П. Новый метод дифференциальной диагностики острого инфаркта миокарда. Актуальные проблемы клинической кардиологии: Тез.-Томск, 1990.-С.122
- 12.Ватаман Е.Б. Функциональное состояние противосвертывающей системы крови у больных ишемической болезнью сердца. В кн.: Съезд кардиологов Грузии, I-й.- Тбилиси, 1982.- С.100-101.
- 13.Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. - К.: «Здоров`я», 1988. – 200 с.
- 14.Воскобой И.В., Киричук В.Ф., Юдамова Л.С. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с различными формами нестабильной стенокардии // Рос.Мед.Вести.- 2000.-Т.5, №1.-С.32-36.
- 15.Гаулене А.П.Плазменный и тромбоцитарный гемостаз у больных в прединфарктном состоянии. В кн.: Механизмы повреждения, адаптации и компенсации: Тез..... Каунас, 1981.-С.49-50.
- 16.Гирина О.Н. Показатели клинического течения, гемокоагуляции и фибринолиза у больных в остром периоде инфаркта миокарда //Врачебное дело.-1985.-№12.-С.44-47.
- 17.Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения // Кардиология. – 1996. - №11. –С.4-16.
- 18.Грицюк А.И. и др. Практическая гемостазиология. / А.И.Грицюк, Е.Н.Амосова, М.А.Грицюк.-К.”Здоров`я», 1994.-255с.

19. Гуцол Л.П. Тромбоцитарний гемостаз в артеріальній і венозній крові у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу: Автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця.- К., 2000.-20с.
20. Дем`янець С.В. Роль цитокинової агресії та оксиду азоту у патогенезі гострого коронарного синдрому: Автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ Харківський державний медичний університет. -Х., 2002.-22с.
21. Дерягина Г.П. Прогностическое значение состояния системы свертывания для развития инфаркта миокарда и внезапной смерти у больных ИБС // Кардиология.- 1984. – т.24.- №10.-С.69-73.
22. Джанашия П.Х., Фирсов Н.Н., Шуганов Е.Г., Панченко А.В. Гемореологические, белковые и гемодинамические соотношения при инфаркте миокарда и пути их коррекции // Атеросклероз. - М., 1983.- С.14-19.
23. Дорошенко О.В. Порівняльна оцінка різних програм лікування гострих коронарних синдромів із застосуванням антикоагулянтних та симптоматичних засобів: Автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ Харківський державний медичний університет. -Х., 2002.-22с.
24. Доценко О.Р. Зміни тромбоцитарного гемостазу та системи плазміногену в динаміці антитромботичного лікування хворих на нестабільну стенокардію: Автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця.- К., 2001.-22с.
25. Дыкун Я.В. Низкомолекулярные гепарины в лечении больных с острыми коронарными синдромами // Український медичний часопис. – 1999. - №2(10). – С.57-60.

26. Ена Я.М., Платонова Т.Н., Сушко Е.А. и др. Антитромбин III: функциональная характеристика и клиническое значение // Лікарська справа. – 1993. - №9. – С.18-23.
27. Жалилов Х.К. Диагностика и фармакологическая коррекция изменений микроциркуляции, агрегации эритроцитов у больных инфарктом миокарда: Автореферат дисс. на соиск. учен. степени кан. мед. наук. 14.00.06/ Харьковский государственный медицинский университет. -Х., 1983.-14с.
28. Захаров З.Н., Трушинский З.К. Мелкоочаговый инфаркт миокарда /Отв.Ред. С.Н.Ефуни; АН СССР; Консультативн. Мед. Совет.- М.:Наука, 1989.-214с.
29. Зубаиров Д.М. Общие рекомендации к лабораторной работе при изучении свертываемости крови /Клин.лаб.диагн., 1998.- №7.-С.9-11.
30. Иванов Е.П. Новые подходы к эспресс-диагностике коагулопатий при заболеваниях внутренних органов: Тез. докладов. Таллин, 1982. – С.40-42.
31. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии (Норма и нарушение функции системы гемостаза, клинико-лабораторная диагностика кровотечений, тромбозов и ДВС-синдрома).- Минск: Белорусь.- 1991.- 300с.
32. Иванов С.Г., Орлов В.Н., Булгаков С.А. Миоглобинемия как тест диагностики инфаркта миокарда // Тер.арх., 1982.- т.54, №9.-С.64-66.
33. Иващенко Т.И. Значение реологических свойств крови и системы гемостаза для прогноза ишемической болезни сердца // Український кардіологічний журнал. – 1998. - №3. – С.26-30.

34. Каган-Пономарев М.Я., Добровольский А.Б., Староверов И.И. Прогностическое значение коагулологических факторов у больных инфарктом миокарда // Кардіологія. 1995. - Т.35, №7. – С.38-39.
35. Каликреин-кининовая, свертывающая система крови и α_1 -ингибитор протеиназ при инфаркте миокарда./ И.И.Мягков, В.Р.Троцюк, М.Я.Ясницкая и др.; III съезд кардиологов УССР: Тез.докл.-Киев, 1988. - С.148-149.
36. Канская Н.В., Карпов Р.С., Крашенинина Т.В. и др. Особенности взаимосвязи системы гемостаза и уровня фибронектина у больных ишемической болезнью сердца // Тер. арх.-1990.-Т62, №8.-С.54-56.
37. Капрыгин Д.Б., Романов М.Ю. Миокардиальные маркеры. I. Традиционные и современные диагностические тест-программы, диагностическая специфичность // Лаб. мед.- 1999.-№2.- С.16-23.
38. Кинах М.В., Захария А.Е., Иванов Е.П. и др. Показатели свертывающей системы у больных крупноочаговым инфарктом миокарда / Новое в лабораторной диагностике болезней внутренних органов: Тез. ...- Ворошиловград, 1989.-С.13-14.
39. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Хвороби системи кровобігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення // Серце і судини. – 2003. - №2. – С.4-10.
40. Коваль Е.А. От профилактики ишемической болезни сердца к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: новый взгляд на проблему // Серце і судини. – 2001. - №1 (5). – С.12-16.
41. Лабораторная диагностика гемостазиопатий (коагулопатий): Методические рекомендации / Киевский медицинский институт им.А.А.Богомольца; Грицюк А.И. и др.-К., 1987. - 27с.
42. Лабораторная диагностика острого инфаркта миокарда и промежуточных форм ИБС: Методические рекомендации/ МЗ УССР, 4-е гл.упр; Сост.: В.Ленчик, О.А.Ромашко. - К., 1988.-18с.

- 43.Лабораторные методы исследования в клинике /под.ред. Меньшикова - М., 1987.- 126с.
- 44.Лагодич Т.А. Дифференциальная диагностика нестабильной стенокардии и мелкоочагового инфаркта миокарда с учетом его величины: Автореферат дис. ... кан. мед. наук: 14.00.06 /Киевское НИИ кардиологии им.Н.Д.Стажеско. - К.,1991. - 22с.
- 45.Лазутин В.К., Запевалов М.В., Броун Д.К. Каликреин-кининовая система и гемостаз при остром инфаркте миокарда // Кардиология.- 1986. – т.26, №9.-С.118-122.
- 46.Лановенко І.І., Пухальська С.Ю. Активність антитромбіну ІІІ як важливий показник стану системи гемостазу. ІV з'їзд кардіологів України: Тез. доповідей. - К., 1993. - С.112.
- 47.Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Парфенов А.С. и др. Возможности лабораторной диагностики предтромботического состояния на начальных этапах тромбообразования у кардиологических больных.// Тезисы XVIII Всесоюзного съезда терапевтов, Ленинград. Ч.І, М., 1981. - С.163-165.
- 48.Малая Л.Т., Дыкун Я.В. Современные подходы к лечению острого инфаркта миокарда // Український кардіологічний журнал. -1994. - №4. -С.5-10.
- 49.Методы исследования гемостаза: методическая разработка/ Центральный институт усовершенствования врачей; Сост.: А.И.Идельсон и др.- М., 1989. - 38 с.
- 50.Методы экспресс-диагностики острых коагулопатий в клинической практике: Методические рекомендации для учебных занятий на кафедре гематологии и трансфузиологии / Белорусский университет усовершенствования врачей; Сост.: Е.П.Иванов.- Минск:БелГИУВ, 1980.-23с.

- 51.Моисеев С.И. Роль гемостаза и реологии крови при стабильной и прогрессирующей стенокардии напряжения // Кардиология. - 1988. – т.28, №11.-С.67-71.
- 52.Нетяженко В.З., Доценко О.Р. Актуальні питання провадження пацієнтів з гострими коронарними синдромами // Журнал практичного лікаря. – 2000. - №1. – С.21-26.
- 53.Нетяженко В.З., Доценко О.Р. Місце гепарину низької молекулярної ваги клексану в сучасній кардіології: від теоретичних засад до практичних рекомендацій // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1999. - №1. – С.236-242.
- 54.Нетяженко В.З., Доценко О.Р. Сучасні уявлення про патогенез гострого коронарного синдрому // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1998. - №2. – С.105-116.
- 55.Нетяженко В.З., Лапшин О.В. Антитромботична терапія при гострому інфаркті міокарда: застосування гепарину, низькомолекулярних гепаринів, гірудину, аспірину, варфарину, антитромбоцитарних препаратів // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. - №1. – С.82-92.
- 56.О прогностическом значении изменений системы гемостаза при остром инфаркте миокарда / О.Л.Воробьев, В.М.Кучук, Е.Г.Чадунели, Н.Д.Антадзе // Диагностика и лечение инфаркта миокарда.-Тбилиси.-1987.-С.76-78.
- 57.Орлов Н.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. и др. Особенности нарушения гемостаза и липидного обмена у больных с различными патогенетическими формами стенокардии // Кардиология.- 1990. – т.30, №8. - С.14-17.
- 58.Основи гемостазіології. Ч.1 Загальні питання / Методичні рекомендації. –Львів, 2002. – 36 с.

- 59.Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективне направления антитромботической терапии при ИБС // Кардіологія. – 1996. - Т. 36, №5. – С. 4-11.
- 60.Пархоменко А.Н. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без зубца Q (мелкоочаговый) – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: особенности антитромботической терапии в эпоху медицины, основанной на доказательствах. Применимы ли результаты международных исследований в Украине? // Український кардіологічний журнал.- 2001.-№2(додаток). – С.25-36.
- 61.Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Новые аспекты патогенеза и лечения больных с нестабильной стенокардией и мелкоочаговым инфарктом миокарда // Український медичний часопис. – 1999. - №4(18). – С.5-9.
- 62.Перескокова І.І. Інфаркт міокарда і зміни функціонально зв'язаних білків сироватки крові: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. 14.00.06./ Крим.держ.мед.ун-т ім. С.І.Георгієвського. - Сімферополь, 1999.-19с.
- 63.Плешанов А.В., Алексеева Е.И., Нефедова И.В. Динамика и значение изменений в системах гемостаза и фибринолиза при острой транзиторной коронарной недостаточности. Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний: Сборник научных трудов. I Всесоюзная конференция.-М., 1986. –С.14.
- 64.Плющ М.Г. Гемостаз и реология крови у больных ИХС кардиохирургического профиля: Автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Научн.центр сердечно-сосудистой хирургии им.А.И.Бакулева Рос.АМН.- М., 1998. - 22с.

65. Покровская Е.В., Грацианский Н.А., Аверков О.В., Славина Н.Н., Ваулин Н.А., Леев А.Л. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: разнонаправленные изменения показателей гемостаза при раннем применении аторвастатина и правастатина // Кардиология. – 2003. - №2. - С. 7-18.
66. Пятак О.А., Любович В.И., Троценко И.М. и др. Показатели свертывающей и противосвертывающей активности крови у больных с различными формами хронической ишемической болезнью сердца / Актуальные вопросы патологии сердечнососудистой системы и органов дыхания: Тезисы докладов XII республиканской научной конференции. Ч.I. –Киев, 1981. - С.253-254.
67. Рекомендації з лікування хворих з гострими коронарними синдромами – Консенсус кардіологів України // Український кардіологічний журнал. – 2001. - №2. – С.48-51.
68. Рябов В. В., Столяров В. А., Капилевич Н. А., Герболинская Т. А., Марков В. А. Приобретенный дефицит в системе белков C и S и острый инфаркт миокарда // Тер. арх. - 2004. –№6. – С.42-48.
69. Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 1999. - № 2. - С.21-27.
70. Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Баринов В.Г., Кудряшова О.Ю., Носенко Е.М., Цимбалова Т.Е., Седов В.П. Гемостаз и регуляция сосудистого тонуса у больных с коронарным атеросклерозом и факторами риска его развития // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 1998. - № 4. - С.42-46.
71. Сидоренко Б.А., Преображенський Д.В. Антитромботические препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Ч.IV. // Кардиология. - 1996. – Т.36, №5. – С.74-85.

72. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Эндогенные антикоагулянты крови // Нижегород. НИИ травмат. и ортоп. Нижний Новгород, 1999.-С.160.
73. Сидорова Л.Л. Диагностическое значение определения в сыворотке крови активности креатинфосфокиназы и ее сердечного МВ изофермента в сопоставлении с титрами антител к КФК и мышце сердца при различном клиническом течении инфаркта миокарда : Автореферат дис. ... кан. мед. наук: 14.00.06. - К., 1984. - 25с.
74. Скаржевський О.А. Порівняльна оцінка методів антикоагулянтної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда при проведенні системного тромболізу: Автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Інститут кардіології ім. М.Д.Стажеска АМН України. - К., 2002. - 22с.
75. Смирнов М.Д., Жердева Л.В. Антикоагуляционная система тромбомодулин – протеин С (современное состояние проблемы и клинические перспективы) // Тер. арх.-1988.-Т.60, №5.-С.131-136.
76. Соловьев В.В., Забелин И.В., Баринов В.Г. Агрегация тромбоцитов, гемостаз и реологические свойства артериальной и венозной крови у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. – 1989. - Т.29, №10. - С.40-43.
77. Струкова С.М., Коган А.Е., Тара А.А., Аавиксаар А.А. Противотромболитический эффект активаторов протеина С из змеиного яда // Вопр. Мед. Химии.-1989.-т.35, вып.5.-С.115-119.
78. Сучасні методи лабораторної діагностики внутрішньосудинного мікрозідання крові / Методичні рекомендації. – К., 1994. – 22 с.
79. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда.-М.:Медицина, 1991. - 302с.
80. Трифионов И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть I. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для

диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций // Кардиология. – 2001. - № 11. - с. 93-98.

81. Трифонов И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть II. Значение определения биомаркеров у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Кардиология. - 2001. - № 12 - с.93-98.
82. Фермилен Ж., Ферстрате М. Гемостаз. / перевод с франц. И.Н.Бокарева.-М., Медицина, 1994. - 192 с.
83. Цыганов О.О., Фролов Г.З., Филатов А.П., Волкова Ю.В., Дабижа В.Г., Ерофеев С.Н., Рудоманова М.А., Иванов В.Б. Лосев А.В. Выявление сердечного тропонина Т у больного с геморрагическим инсультом. // Кардиология. - 1999. - Т.39, №7. - С.81-83.
84. Чазов Е.И., Панченко Е.П. Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме // Терапевтический архив. – 2000. - №3. – С.65-75.
85. Швед Н.И. Диагностическое и прогностическое значение динамики показателей коагулограммы при экспериментальном инфаркте миокарда. // Проблемы патологии в эксперименте и клинике / Львовский мед. ин-т.- 1987. - №9. - С.78-79.
86. Швец О.И., Мазур Н.А., Танхилевич Б.М., Арифумин Ш.С., Ибрагимова Г.В. Сердечный тропонин I у больных инфарктом миокарда, динамика его содержания в крови и связь с объемами некроза // Кардиология. -1999. -т.39, №9. - С.53-56.
87. Шумаков В.А. Нестабильная стенокардия: механизмы дестабилизации, диагностические возможности и лечение: Автореферат дис. ... докт.мед.наук. - 14.01.11 / Інститут кардіології ім. М.Д.Стажеска АМН України. - К., 1992. - 52с.
88. Шумаков В.А., Братусь В.В., Бабов К.Д. Атеросклероз, свертывающая система крови и острые формы клинического

течения ишемической болезни сердца // Український кардіологічний журнал. – 1994. - №4. - С.14-20.

89. Adams J.E. III, Schechtman K.B., Landt Y., Ladenson J.H., Jaffe A.S. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I // Clin Chem. - 1994. – Vol.40. – P.1291-1295.
90. Alexopoulos D., Ambrose J.A., Stump D., Borricco S., Gorlin R., Deshmukh P., Fisher E.A. Thrombosis related markers in unstable angina pectoris // J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol.17. – P.866-871.
91. al-Nozha M., Gader A.M., al-Momen A.K., Noah M.S., Jawaid M., Arafa M. Haemostatic variables in patients with unstable angina // Int. J. Cardiol. – 1994. – Vol.43(3). – P.269-77.
92. Altman R. Acute coronary disease Athero-Inflammation: Therapeutic approach // Thromb. J. – 2003. – Vol. 1 (1). – P.2
93. Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D., Hjemdahl-Monsen C.E., Leavy J., Weiss M., Borricco S., Gorlin R., Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 1988. – Vol. 12. – P. 56-62.
94. Antman E.M., Cohen M., Radley D. et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-wave myocardial infarction. TIMI IIB-ESSENCE Meta-Analysis // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1602-1608.
95. Antman E.M., Grudzien C., Mitchell R.N., Sacks D.B. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T // Am.Heart.J. - 1997. – Vol. 133. – P.596-598.

96. Antman E.M., Grudzien C., Sacks D.B. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T // JAMA. - 1995. – Vol. 273. – P.1279-1282.
97. Antman E.M., Tanasijevic M.J., Cannon C.P., Schactman M., McCabe C.H., Fischer G., Wybenga D., Thompson B., Braunwald E. Cardiac troponin I on admission predicts death by 42 days in unstable angina and improved survival with an early invasive strategy: results from TIMI IIIB [abstract] // Circulation. – 1995. – Vol.92(suppl). – P.1-663.
98. Antman E.M., Tanasijevic M.J., Thompson B., Schactman M., McCabe C.H., Cannon C.P., Fischer G.A., Fung A.Y., Thompson C., Wybenga D., Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. - 1996. – Vol. 335. – P.1342-1349.
99. Apple F.S., Christenson R.H., Valdes R. Jr., Andriak A.J., Berg A., Duh S.H., Feng Y.J., Jortani S.A., Johnson N.A., Koplen B., Mascotti K., Wu A.H. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction // Clin. Chem. - 1999. – Vol. 45. – P.199-205.
100. Apple F.S., Maturen A.J., Mullins R.V., Painter P.C., Pessin-Minsley M.S., Webster R.A., Spray Flores J., DeCresce R., Fink D.J., Buckley P.M., Marsh J., Ricciuti V., Christenson R.H. Multicenter clinical and analytical evaluation of the AxSYM troponin-I immunoassay to assist in the diagnosis of myocardial infarction // Clin. Chem. - 1999. – Vol. 45. – P.206-212.
101. Apple F.S., Sharkey S.W., Falahati A., Murakami M., Mitha N., Christensen D. Assessment of left ventricular function using serum

- cardiac troponin I measurements following myocardial infarction // *Clin Chim Acta.* - 1998. – Vol.272. –P.59-67.
102. Ardissino D., Merlini P. A., Bauer K. A., Galvani M., Ottani F., Franchi F., Bertocchi F., Rosenberg R. D., Mannucci P. M. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes // *Blood.* – 2003. – Vol.102(8). – P. 2731 - 2735.
103. Ardissino D., Merlini P.A., Bauer K.A., Galvani M., Ottani F., Franchi F., Bertocchi F., Rosenberg R.D., Mannucci P.M. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes // *Blood.* – 2003. – Vol.15, №102(8). - P.2731-2735.
104. Becker R.C. Choice of agents to limit the coagulation cascade in acute coronary syndromes // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2002. – Vol.4(4). – P.272-277.
105. Bertinchant J.P., Larue C., Pernel I., Ledermann B., Fabbro-Peray P., Beck L., Calzolari C., Trinquier S., Nigond J., Pau B. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury // *Clin. Biochem.* - 1996. – Vol. 29. - P.587-594.
106. Bertinchant J.P., Polge A., Ledermann B., Genet L., Fabbro-Peray P., Raczka F., Brunet J., Poirey S., Wittenberg O., Pernel I., Nigond J. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84. – P.51-57.
107. Berton G., Cordiano R., Palmieri R., Pianca S., Pagliara V., Palatini P. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure // *Am. Heart. J.* – 2003. – Vol.145(6). – P.1094-1101.

108. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A., Wallentin L. C., Hamm C.W., McFadden E., De Feyter P.J., Specchia G., Ruzylo W. Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force of the ESC // *Eur.Heart J.* – 2002. – Vol.23. – P.1809–1840.
109. Biasucci L.M., Liuzzo G., Caligiuri G., Quaranta G., Andreotti F., Sperti G., van de Greef W., Rebuzzi A.G., Kluft C., Maseri A. Temporal Relation Between Ischemic Episodes and Activation of the Coagulation System in Unstable Angina // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93(12). – P.2121 - 2127.
110. Bijsterveld N.R., Moons A.H., Meijers J.C., Levi M., Buller H.R., Peters R.J. The impact on coagulation of an intravenous loading dose in addition to a subcutaneous regimen of low-molecular-weight heparin in the initial treatment of acute coronary syndromes // *Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol.42(3). – P.424-427.
111. Bogaty P., Robitaille N.M., Solymoss S., Boyer L., Auger D., Labbe L., Simard S., Rail J., Genest J. Jr., Turgeon J. Atherogenic, hemostatic, and other potential risk markers in subjects with previous isolated myocardial infarction compared with long-standing uncomplicated stable angina // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol.136(5). – P.884-893.
112. Bonnefoy E., Godon P., Kirkorian G., Fatemi M., Chevalier P., Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P.832-836.
113. Braunwald E. Application of Current Guidelines to the Management of Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // *Circulation.* – 2003. – Vol.108(90161). - P.28 - 37.

114. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., Califf R.M., Cheitlin M.D., Hochman J.S., Jones R.H., Kereiakes D., Kupersmith J., Levin T.N., Pepine C.J., Schaeffer J.W., Smith E.E. III, Steward D.E., Theroux P. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Unstable Angina) // *Circulation*. - 2000. – Vol. 102. – P.1193-1209.
115. Bugiardini R. Risk stratification in acute coronary syndrome: focus on unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction // *Heart*. – 2004. – Vol. 90(7). – P.729 - 731.
116. Buller H.R., Ten Cate T. Coagulation and platelet activation pathways. A review of the key components and the way in which these can be manipulated // *Eur. Heart. J.* – 1995. – Vol.16. – Suppl. L: 8-10.
117. Carroll V.A., Griffiths M.R., Geiger M., Merlo C., Furlan M., Lammle B., Binder B.R. Plasma Protein C Inhibitor Is Elevated in Survivors of Myocardial Infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1997. – Vol.17. – P.114-118.
118. Chaitman B.R., Alderman E.L., Sheffield L.T., Tong T., Fisher L., Mack M.B., Weins R.D., Kaiser G.C., Roitman D., Berger R., Gersh B., Schaff H., Bourassa M.G., Killip T. Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery // *Circulation*. – 1983. – Vol. 67. – P.302-309.
119. Christenson R.H., Apple F.S., Morgan D.L., Alonsozana G.L., Mascotti K., Olson M., McCormack R.T., Wians F.H., Keffer J.H., Duh S.H. Cardiac troponin I measurement with the ACCESS immunoassay

- system: analytical and clinical performance characteristics // *Clin. Chem.* - 1998. – Vol. 44. – P.52-60.
120. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E. et al. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial // *Am. J. Cardiology.* – 1998. – Vol. 82. – P. 19-24.
121. Collinson P.O., Rao A.C.R., Naeem N., Gaze D.G., Stubbs P.J., Mahon N., McKenna W., Canepa-Anson R., Joseph S.P. Prognostic risk assessment in patients with severe congestive heart failure by cardiac troponin T measurement [abstract] // *Clin. Cardiol.* - 1999. – Vol. 45(suppl). – P.A135.
122. Conlan M.G., Folsom A.R., Finch A., Davis C.E., Marcucci G., Sorlie P., Wu K.K. Antithrombin III: associations with age, race, sex and cardiovascular disease risk factors // *Thromb. Haemost.* – 1994. – Vol.72. – P.551-556.
123. Conlan M.G., Folsom A.R., Finch A., Davis C.E., Sorlie P., Wu K.K. Correlation of plasma protein C levels with cardiovascular risk factors in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Thromb. Haemost.* – 1993. – Vol.70. - P.762-767.
124. Corti R., Farkouh M.E., Badimon J.J. The vulnerable plaque and acute coronary syndromes // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol.113. – P.668-680.
125. Corti R., Fuster V., Badimon J.J. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol.41(4 Suppl S). – P.7S-14S.
126. Coudrey L. The Troponins // *Arch. Int. Med.* – 1998. – Vol.158. – P.1173—1180.

127. Curzen N.P., Patel D.J., Kemp M., Hooper J., Knight C.J., Clarke D., Wright C., Fox K. M. Can C reactive protein or troponins T and I predict outcome in patients with intractable unstable angina? // *Heart*. - 1998. – Vol.80. – P.23-27.
128. Davies M.J., Thomas A.C., Knapman P.A., Hangartner J.R. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death // *Circulation*. - 1986. – Vol. 73. – P.418-427.
129. de Filippi C., Wasserman S., Rosanio S., Tiblier E., Sperger H., Tocchi M., Christenson R., Uretsky B., Smiley M., Gold J., Muniz H., Badalamenti J., Herzog C., Henrich W. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis // *JAMA*. – 2003. – Vol.16. - №290(3). – P.353-359.
130. de Winter R.J., Koster R.W., Sturk A., Sanders G.T. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room // *Circulation*. - 1995. – Vol. 92. – P.3401-3407.
131. de Winter R.J. C - reactive protein and cardiac troponin for early risk stratification in patients with acute coronary syndromes // *Clin. Chim. Acta*. – 2001. – Vol.15. - №311(1). – P.53-56.
132. Dengler T.J., Zimmermann R., Braun K., Muller-Bardorff M., Zehelein J., Sack F.U., Schnabel P.A., Kubler W., Katus H.A. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1998. – Vol.32. – P.405-412.
133. Dudek D., Chyrchel M., Legutko J., Dimitrow P.P., Zymek P., Kaluza G.L., Dubiel J.S. Outcomes of patients presenting with acute

- coronary syndromes and negative Troponin-T // *Int. J. Cardiol.* – 2003. – Vol.88(1). – P.49-55.
134. Edouard A.R., Benoist J.F., Cosson C., Mimoz O., Legrand A., Samii K. Circulating cardiac troponin I in trauma patients without cardiac contusion // *Intensive Care Med.* - 1998. – Vol.24. – P.569-573.
135. Ehara S., Yoshikawa J., Ueda M. Pathological study on the mechanism of plaque and thrombus formations in the coronary artery of patients with acute coronary syndrome // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* – 2004. – Vol.93(2). – P.215-220.
136. Ehlers R., Buttcher E., Eltzhig H.K., Kazmaier S., Szabo S., Helber U., Hoffmeister H.M. Correlation between ST-T-segment changes with markers of hemostasis in patients with acute coronary syndromes // *Cardiology.* – 2002. –Vol.98(1-2). – P.40-45.
137. Ehlers R., Buttcher E., Kazmaier S., Beyer M.E., Helber U., Szabo S., Wendel H.P., Hoffmeister H.M. Myocardial troponin T release is associated with enhanced fibrinolysis in patients with acute coronary syndromes // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol.86(5). - P.1176-1180.
138. Ehrich J.H., Loirat C., Brunner F.P., Geerlings W., Landais P., Mallick N.P., Margreiter R., Raine A.E., Selwood N.H., Tufveson G., et al. Report on management of renal failure in children in Europe, XXII, 1991 // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1992. – Vol.7(suppl2). – P.36-48.
139. Eikelboom J.W., Anand S.S., Malmberg K., Weitz J.I., Ginsberg J.S., Yusuf S. Нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины при острых коронарных синдромах без подъема сегмента ST: мета-анализ // *Український кардіологічний журнал.* – 2002. - №1. – С.5-11.

140. Esmon C.T. Protein C // *Prog. Hemost. Thromb.* – 1984. – Vol.7. – P.25-54.
141. Esmon C.T. The normal role of Activated Protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness // *Critical Care.* – 2001. – Vol.5(suppl 2). – P.S7–S12.
142. Esmon C.T. The protein C pathway // *Chest.* – 2003. – Vol.124(3 Suppl). – P.26S-32S.
143. Esmon C.T. Inflammation and thrombosis: mutual regulation by protein C // *The Immunologist.* – 1998. – Vol.6. – P.84–89.
144. Eto M., Luscher T.F. Modulation of coagulation and fibrinolytic pathways by statins // *Endothelium.* – 2003. – Vol.10(1). – P.35-41.
145. Falahati A., Sharkey S.W., Christensen D., McCoy M., Miller E.A., Murakami M.A., Apple F.S. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction // *Am. Heart. J.* - 1999. – Vol. 137. – P.332-337.
146. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion // *Circulation.* - 1985. – Vol. 71. – P.699-708.
147. Fischer A., Gutstein D.E., Fuster V. Thrombosis and coagulation abnormalities in the acute coronary syndromes // *Cardiol. Clin.* – 1999. –Vol.17(2). – P.283-294.
148. Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D., Sharrett A.R., Chambless L.E. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation.* – 1997. – Vol.96(4). – P.1102 - 1108.

149. Fox P. Management of acute coronary syndromes: an update // *Heart*. – 2004. – Vol.90. – P.698-706.
150. Friesewinkel O., Marbet G.A., Ritz R. Factor VII and protein-C markers are no prognostic indicators in acute coronary heart disease // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1993. – Vol.23, №123(3). – P.82-84.
151. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 242-250.
152. Giannitsis E., Bardorff M.M., Schweikart S., Wiegand U., Kampmann M., Katus H.A. Relationship of cardiac troponin T and procoagulant activity in unstable angina // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol.83(2). – P.224-228.
153. Goldmann B.U., Christenson R.H., Hamm C.W., Meinertz T., Ohman E. M. Implications of troponin testing in clinical medicine // *Curr. Control. Trials Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 2 (2). – P. 75–84.
154. Goldmann B.U., Ohman E.M., Hamm C.W., Bastos E., Newby K., Granger C.B., Christenson R.H., Califf R.C. Is the adverse outcome with positive troponin T neutralized by revascularization? Results from GUSTO-IIa [abstract] // *Circulation*. – 1999. – Vol.100(suppl). – P.1-810.
155. Gotlieb A.I., Freeman M.R., Salerno T.A., Lichtenstein S.V., Armstrong P.W. Ultrastructural studies of unstable angina in living man // *Mod. Pathol.* - 1991. – Vol. 4. – P.75-80.
156. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., et al. Global registry of acute coronary events investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol.163. – P.2345–2353.

157. Guest T.M., Ramanathan A.V., Tuteur P.G., Schechtman K.B., Ladenson J.H., Jaffe A.S. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273. – P.1945-1949.
158. Habis M., Gonzalez C., Jacq L., Pezzano M., Schaison F., Lardoux H. Hemostasis disturbances in myocardial ischemia // *Ann. Cardiol. Angeiol.* – 2000. –Vol.49(8). – P.480-487.
159. Hahn S.S., Chae C., Giugliano R., Lewandrowski K., Theroux P., Jang I.K. Troponin I levels in unstable angina/non-Q wave myocardial infarction patients treated with tirofiban, a glycoprotein IIb/IIIa antagonist [abstract] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol.31. – P.229A.
160. Haines A.P., Howarth D., North W.R. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction // *Thromb. Haemost.* – 1983. – Vol.50. – P.800-803.
161. Haller C., Zehelein J., Remppis A., Muller-Bardorff M., Katus H.A. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle // *Clin. Chem.* – 1998. – Vol.44. – P.930-938.
162. Hallermayer K., Klenner D., Vogel R. Use of recombinant human cardiac troponin T for standardization of third generation troponin T methods // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* - 1999. – Vol. 59(suppl 230). – P.128-131.
163. Hamm C., Braunwald E. A classification of unstable angina revisited // *Circulation*. – 2000. - Vol.4. – P.118—122.
164. Hamm C.W., Goldmann B.U., Heeschen C., Kreymann G., Berger J., Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute

- chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I // *N. Engl. J. Med.* - 1997. – Vol. 337. – P.1648-1653.
165. Hamm C.W., Heeschen C., Goldmann B., Vahanian A., Adgey J., Miguel C.M., Rutsch W., Berger J., Kootstra J., Simoons M.L. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P.1623-1629.
166. Hamm C.W., Ravkilde J., Gerhardt W., Jorgenson P., Peheim E., Ljungdahl L., Goldmann B., Katus H.A. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina // *N. Engl. J. Med.* - 1992. – Vol. 327. – P.146-150.
167. Hamsten A. Hemostatic Function and Coronary Artery Disease // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol.332. – P.677-678.
168. Hartmann F., Kampmann M., Frey N. et al. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – 1998. - Vol.19. - Suppl N. – P.2-7.
169. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D., et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group // *Lancet.* – 1997. – Vol.349. – P.462–466.
170. Heeschen C., Goldmann B.U., Moeller R.H., Hamm C.W. Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I // *Clin. Chem.* - 1998. – Vol. 44. – P.1925-1930.

171. Heeschen C., Hamm C., Goldman B. et al. Troponin in patients with acute coronary syndromes — are there differences? // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol.21. – Suppl. – P.468.
172. Heeschen C., van den Brand M.J., Hamm C.W., Simoons M.L. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P.1509-1514.
173. Heidenreich P., Alloggiamento T., Hagan V. et al. The Prognostic Value of Troponin in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. - Vol.35. - Suppl A. – P.267.
174. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H., Assmann G., van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol.14. –P.54-59.
175. Hoffmeister H.M., Heller W., Seipel L. Activation markers of coagulation and fibrinolysis: alterations and predictive value in acute coronary syndromes // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol.82. - Suppl 1. P.76-79.
176. Hoffmeister H.M., Heller W., Seipel L. Blood coagulation and fibrinolysis in arteriosclerosis // *Kardiol.* – 1999. – Vol.88(5). – P.315-323.
177. Ireland H., Kunz G., Kyriakoulis K., et al. Thrombomodulin gene mutations associated with myocardial infarction // *Circulation.* – 1997. – Vol.96. – P.15–18.
178. James S.K., Armstrong P., Barnathan E., Califf R., Lindahl B., Siegbahn A., Simoons M.L., Topol E.J., Venge P., Wallentin L.;

- GUSTO-IV-ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol.19, №41(6). – P.916-924.
179. Katus H.A., Diederich K.W., Schwarz F., Uellner M., Scheffold T., Kuebler W. Influence of reperfusion on serum concentrations of cytosolic creatine kinase and structural myosin light chains in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1987. – Vol. 60. – P.440-445.
180. Katus H.A., Looser S., Hallermayer K., Remppis A., Scheffold T., Borgya A., Essig U., Geuss U. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T // *Clin. Chem.* - 1992. – Vol. 38. – P.386-393.
181. Katus H.A., Remppis A., Looser S., Hallermeier K., Scheffold T., Kubler W. Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1989. – Vol. 21. – P.1349-1353.
182. Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J., Scheffold T., Diederich K.W., Vinar G., Noe A., Matern G., Kuebler W. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction // *Circulation.* - 1991. – Vol. 83. – P.902-912.
183. Katus H.A., Remppis A., Scheffold T., Diederich K.W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* - 1991. – Vol. 67. – P.1360-1367.
184. Katus H.A., Schoeppenthau M., Tanzeem A., Bauer H.G., Saggau W., Diederich K.W., Hagl S., Kuebler W. Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T // *Br. Heart J.* – 1991. – Vol.65. – P.259-264.

185. Klein W., Buchwald A., Hillis S.E. et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC) // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 61-68.
186. Kohrer K., Lang H.R., Ecker M. Experience with cardiac troponin T in difficult cases // *Eur. Heart. J.* - 1998. – Vol. 19(suppl N):N38-N41.
187. Kristensen S.D., Lassen J.F., Ravn H.B. Pathophysiology of coronary thrombosis // *Semin. Interv. Cardiol.* – 2000. – Vol.5(3). - P.109-115.
188. Kuhr L.P., Baum H., Schweigert R., Hafner G., Prellwitz W., Neumeier D. Evaluation of a rapid, quantitative cardiac troponin I immunoassay // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* - 1997. – Vol. 35. – P.399-404.
189. Laffan M.A. Activated protein C resistance and myocardial infarction // *Heart*. – 1998. – Vol.80. – P.319–321.
190. Larue C., Ferrieres G., Laprade M., Calzolari C., Granier C. Antigenic definition of cardiac troponin I // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 1998. – Vol. 36. – P.361-365.
191. Laszik Z., Mitro A., Taylor F.B. Jr, Ferrell G., Esmon C.T. Human Protein C Receptor Is Present Primarily on Endothelium of Large Blood Vessels: Implications for the Control of the Protein C Pathway // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96(10). – P.3633 – 3640.
192. Lauer B., Niederau C., Kuhl U., Schannwell M., Pauschinger M., Strauer B.E., Schultheiss H.P. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol.30. – P.1354-1359.

193. Lindahl B., Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stahle E. Invasive vs non-invasive strategy in relation to troponin T level and ECG findings-a FRISC-2 substudy [abstract] // *Eur. Heart. J.* – 2000. – Vol. 21 (suppl). – P.469.
194. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC study group. Fragmin during instability in coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.343. – P.1139–1147.
195. Lindahl B., Venge P., Wallentin L. For the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group.: Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P.43-48.
196. Lindahl B., Venge P., Wallentin L., for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease // *Circulation.* - 1996. – Vol. 93. – P.1651–1657.
197. Lindahl B., Venge P., Wallentin L. The FRISC experience with troponin T // *Eur. Heart. J.* – 1998. – Vol.19. - Suppl N. – P.16—24.
198. Linder R., Frebelius S., Grip L., Swedenborg J. The influence of direct and antithrombin-dependent thrombin inhibitors on the procoagulant and anticoagulant effects of thrombin // *Thromb. Res.* – 2003. - Vol.1. - №110(4). – P.221-226.
199. Lowe G.D.O., Rumley A., McMahon A.D., Ford I., O'Reilly D.St.J., Packard C.J., For the West of Scotland Coronary Prevention Study:
Interleukin-6, Fibrin D-Dimer, and Coagulation Factors VII and XIIa in

- Prediction of Coronary Heart Disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* -2004. – Vol.24(8). – P.1529 - 1534.
200. Macie C., Forbes L., Foster G.A., Douketis J.D. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome // *Chest.* – 2004. – Vol.125(5). – P.1616-1621.
201. Mair J., Larue C., Mair P., Balogh D., Calzolari C., Puschendorf B. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting // *Clin. Chem.* – 1994. – Vol. 40. – P.2066-2070.
202. Maruyama I. Blood coagulation/fibrinolytic system in unstable angina // *Nippon Rinsho.* – 2003. – Vol.61. – Suppl.5. – P.206-209.
203. McLaurin M.D., Apple F.S., Voss E.M., Herzog C.A., Sharkey S.W. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle // *Clin. Chem.* - 1997. – Vol. 43. – P.976-982.
204. Meade T.W., Ruddock V., Stirling Y., Chakrabarti R., Miller G.J. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study // *Lancet.* – 1993. - Vol.342. – P.1076-1079.
205. Menown I.B., Mathew T.P., Gracey H.M., Nesbitt G.S., Murray P., Young I.S., Adgey A.A. Prediction of Recurrent Events by D-Dimer and Inflammatory Markers in Patients with Normal Cardiac Troponin I (PREDICT) Study // *Am. Heart. J.* – 2003. - №145(6). – P. 941-942.
206. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrana L., et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction // *Circulation.* – 1994. – Vol.90. – P.61-68.

207. Meyer B.J. Unstable angina pectoris: coagulation disorder and its therapy // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* – 1995. – Vol.21. - №84(8). – P.232-238.
208. Miller E.A., Apple F.S., Collinson P., Anderson F.P., Jesse R.L., Kontos M.C., Lenti M.A. Clinical evaluation of the Alpha Dx cardiac panel for total CK mass, CK MB mass, cardiac troponin I, and myoglobin for detection of acute myocardial infarction [abstract] // *Clin. Chem.* - 1998. – Vol.44. – P.A118-A119.
209. Missov E., Calzolari C., Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P.2953-2958.
210. Morrow D.A., Antman E.M., Tanasijevic M., Rifai N., de Lemos J.A., McCabe C.H., Cannon C.P., Braunwald E. Cardiac troponin I for the stratification of early outcomes and the efficacy of enoxiparin in unstable angina: a TIMI-IIB substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P.1812-1817.
211. Morrow D.A., Braunwald E. Future of Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Moving Toward a Multimarker Strategy // *Circulation.* – 2003. – Vol.108(3). – P.250 - 252.
212. Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S., Antman E.M. The Search for a Biomarker of Cardiac Ischemia // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol.49(4). - P.537 - 539.
213. Müller-Bardorff, Sylven C., Rasmanis G., Jorgensen B., Collinson P.O., Waldenhofer U., Hirsch M.M., Laggner A.N., Gerhardt W., Hafner G., Labaere I., Leinberger R., Zerback R., Katus H.A. Evaluation of a point-of-care system for quantitative determination of troponin T and myoglobin // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2000. – Vol. 38. – P.567-574.

214. Nesheim M. Myocardial infarction and the balance between fibrin deposition and removal // *Ital. Heart. J.* – 2001. – Vol. 2. – P.641-645.
215. Newby K., Christenson R.H., Ohman E.M., Armstrong P.W., Harrington R.A., White H.D., Irl C., Califf R.M., Topol E.J. Conversion of high-risk acute coronary syndromes to low(ER) risk via the use of troponin and platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade [abstract] // *Circulation.* – 2000. – Vol.102(suppl). – P.11-589.
216. Newby L.K., Christenson R.H., Ohman E.M., Armstrong P.W., Thompson T.D., Lee K.L., Hamm C.W., Katus H.A., Cianciolo C., Granger C.B., Topol E.J., Califf R.M. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* - 1998. – Vol. 98. – P.1853-1859.
217. Newby L.K., Goldmann B.U., Ohman E.M. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol.19. - №41(4 Suppl S). – P.31S-36S.
218. Norgaard B.L., Andersen K., Thygesen K., et al. Long term risk stratification of patients with acute coronary syndromes: characteristics of troponin T testing and continuous ST segment monitoring // *Heart.* – 2004. – Vol.90. – P.739–744.
219. Ognibene A., Mori F., Santoni R., Zuppiroli A., Peris A., Targioni G., Dolara A. Cardiac troponin I in myocardial contusion // *Clin. Chem.* – 1998. – Vol.44. – P.889-890.
220. Ohman E.M., Armstrong P.W., Christenson R.H., Granger C.B., Katus H.A., Hamm C.W., O'Hanesian M.A., Wagner G.S., Kleiman N.S., Harrell F.E. Jr., Califf R.M., Topol E.J. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia // *N. Engl. J. Med.* - 1996. – Vol. 335. – P.1333-1341.

221. Ohman E.M., Armstrong P.W., White H.D., Granger C.B., Wilcox R.G., Weaver W.D., Gibler W.B., Stebbins A.L., Ciancolo C., Califf R.M., Topol E.J. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTO III investigators. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84. – P.1281-1286.
222. Olatidoye A.G., Wu A.H., Feng Y.J., Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies // *Am. J. Cardiol.* - 1998. – Vol. 81. – P.1405-1410.
223. Oldgren J., Linder R., Grip L., Siegbahn A., Wallentin L. Coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol.21(6). – P.1059-1064.
224. Ottani F., Galvani M. Prognostic role of haemostatic markers in acute coronary syndromes patients // *Clin. Chim. Acta.* – 2001. – Vol.311(1). - №15. – P.33-39.
225. Ottani F., Galvani M., Nicolini F.A., Ferrini D., Pozzatti A., Di Pasquale G., Jaffe A.S. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes // *Am. Heart. J.* – 2000. – Vol.140. – P.917-927.
226. Otto C., Richter W.O., Ridker P.M., Vaughan D.E., van de Loo J.C.W., Haverkate F., Thompson S.G. Hemostatic Factors and the Risk of Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol.333. - P.389-390.
227. Pabinger I., Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency: a cooperative,

- retrospective study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. - Vol.16. – P.742-748.
228. Panteghini M. Acute Coronary Syndrome: Biochemical Strategies in the Troponin Era // *Chest.* – 2002. – Vol.122. – P.1428-1435.
229. Panteghini M., Bonora R., Pagani F. Automated immunoassay of cardiac Troponin I in serum evaluated // *Clin. Chem.* – 1997. – Vol. 43. – P.195-196.
230. Paramo Fernandez J.A., Orbe Lopategui J. The hemostatic system in the acute coronary syndromes: physiopathological and therapeutic implications // *Rev. Clin. Esp.* – 2004. – Vol.204(4). – P.221-227.
231. Patrono C., Bachmann F., Baigent C., Bode C., De Caterina R., Charbonnier B., Fitzgerald D., Hirsh J., Husted S., Kvasnicka J., Montalescot G., García Rodríguez L.A., Verheugt F., Vermylen J., Wallentin L. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents // *Eur. Heart J.* - 2004. – Vol.25(2). - P166-181.
232. Polanczyk C.A., Lee T.H., Cook E.F., Walls R., Wybenga D., Printy-Klein G., Ludwig L., Guldbrandsen G., Johnson P.A. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – P.8-14.
233. Ramanathan K., Stewart J.T., Theroux P., French J.K., White H.D. Admission troponin T level may predict 90 minute TIMI flow after thrombolysis [abstract] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96(suppl). - P1-270.
234. Redondo M., Watzke H.H., Stucki B., Sulzer I., Biasiutti F.D., Binder B.R., Furlan M., Lammler B., Willemin W.A. Coagulation Factors II, V, VII, and X, Prothrombin Gene 20210G->A Transition,

- and Factor V Leiden in Coronary Artery Disease : High Factor V Clotting Activity Is an Independent Risk Factor for Myocardial Infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol.19(4). – P.1020 - 1025.
235. Ricchiuti V., Ney A., Odland M., Anderson P.A.W., Apple F.S. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim // *Clin. Chem.* – 1998. – Vol.44. – P.1919-1924.
236. Roberts R., Fromm R. Management of acute coronary syndrome based on risk stratification by biochemical markers. An idea whose come // *Circulation.* - 1998. – Vol.98. – P.1831—1833.
237. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A., et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide // *Circulation.* – 2002. – Vol.105. – P.1760-1763.
238. Saigo M., Hsue P.Y., Waters D.D. Role of thrombotic and fibrinolytic factors in acute coronary syndromes // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2004. –Vol.46(6). – P.524-538.
239. Salomaa V., Rasi V., Kulathinal S., Vahtera E., Jauhiainen M., Ehnholm C., Pekkanen J. Hemostatic Factors as Predictors of Coronary Events and Total Mortality: The FINRISK '92 Hemostasis Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. –Vol. 22(2). – P.353 - 358.
240. Selwyn A.P. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol.19. №91(12A). – P.3H-11H.

241. Simoons M.L. et al. GUSTO IV Trial // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P.1915-1924.
242. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G.R., Price J.F., Rumley A., Lowe G.D.O. Hemostatic Factors as Predictors of Ischemic Heart Disease and Stroke in the Edinburgh Artery Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. - 17(11). – P.3321 – 3325.
243. Stubbs P., Collinson P., Moseley D., Greenwood T., Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction // *Circulation*. – 1996. –Vol. 94.- P.1291-1297.
244. Stubbs P., Collinson P., Moseley D., Greenwood T., Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina // *Br. Med. J.* – 1996. –Vol. 313. – P.262-264.
245. Sylven C., Lindahl S., Hellkvist K., Nyquist O., Rasmanis G. Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T // *Am. Heart. J.* - 1998. – Vol. 135. – P.677-683.
246. Terres W., Kummel P., Sudrow A., Reuter H., Meinertz T., Hamm C.W. Enhanced coagulation activation in troponin T-positive unstable angina pectoris // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol.135(2 Pt 1). – P.281-286.
247. The CAPTURE Investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study // *Lancet*. - 1997. - Vol.349. – P.1429-1435.
248. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee.: Myocardial infarction redefined: a consensus

document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P.959-969.

249. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol.338. – P.1488-1497.
250. Theroux P., Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1195-1206.
251. Theroux P., Waters D., Lum J., Juneau M., McCans J. Reactivation in unstable angina after the discontinuation of heparin // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 141-145.
252. Thompson P.L., Fletcher E.E., Katavatis V. Enzymatic indices of myocardial necrosis: influence on short-and long-term prognosis after myocardial infarction // *Circulation.* – 1979. – Vol. 59. - P.113-119.
253. Thompson S.G., Fechrup C., Squire E., Heyse U., Breithardt G., van de Loo J.C.W., Kienast J. Antithrombin III and Fibrinogen as Predictors of Cardiac Events in Patients With Angina Pectoris // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – Vol.16(3). – P.357 - 362.
254. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D.M., Haverkate F., van de Loo J.C.W. Hemostatic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol.332(10). - P.635 - 641.

255. Topol E. Patient stratification and its predictive value for cardiac events // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol.19. – Suppl.K. – P.K5-7.
256. Toss H., Ernoffsson M., Wallentin L., Seigbahn A. No Prognostic Importance of Resistance to Activated Protein C in Unstable Coronary Artery Disease Despite Signs of Thrombin Activation // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 1998. – Vol.5(1). – P.3-7.
257. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P., Arveiler D., Rajakangas A.M., Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the world health organization MONICA project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 counties in four continents // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P.583-612.
258. van der Bom J.G., Bots M.L., van Vliet H.H.D.M., Pols H.A.P., Hofman A., Grobbee D.E. Antithrombin and Atherosclerosis in the Rotterdam Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – Vol.16(7). – P.864 – 867.
259. Van Domburg R.T., Cobbart C., Kimman G.J., Zerback R., Simoons M.L. Long-term prognostic value of serial troponin T bedside tests in patients with acute coronary syndromes // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P.623–627.
260. Van Lente F., McErlean E.S., DeLuca S.A., Peacock W.F., Rao J.S., Nissen S.E. Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a case-matched study // *J. Am.Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P.471-478.
261. Vaziri N.D., Kennedy S.C., Kennedy D., Gonzales E. Coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in acute myocardial

- infarction and angina pectoris // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol.93(6). – P.651-657.
262. Venge P., Johnston N., Lagerqvist B., Wallentin L., Lindahl B.; FRISC-II Study Group. Clinical and analytical performance of the liaison cardiac troponin I assay in unstable coronary artery disease, and the impact of age on the definition of reference limits. A FRISC-II substudy // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol.49(6 Pt 1). – P.880-886.
263. Wallentin L. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multi-centre study // *Lancet.* – 1999. – Vol.354. – P.701—708.
264. Wayand D., Baum H., Schätzle G., Schärf J., Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure // *Clin. Chem.* – 2000. – Vol.46. –P.1345-1350.
265. Weitz J.I. Low-molecular-weight heparins // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 689-698.
266. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., Murphy S.A., Gibson C.M., McCabe C.H., Sabatine M.S., Rifai N., Giugliano R.P., DiBattiste P.M., Demopoulos L.A., Antman E.M., Braunwald E. Differential Expression of Cardiac Biomarkers by Gender in Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) Substudy // *Circulation.* – 2004. – Vol.109(5). – P.580 - 586.
267. Wu A., Apple F., Gibler B. et al. National Academy of Clinical Biochemistry standarts of laboratory practice: recomendations for the use of cardiac marker in coronary artery disease // *Clin. Chem.* – 1999.Vol.45. – P.1104—1121.

268. Wu A., Apple F., Gibler B. et al. Use of cardiac marker in coronary artery disease. 1998 NACB SOLP Recommendations. / National Meeting American Association of Clinical Chemistry. - Chicago (Illinois), 1998.
269. Wu A., Feng Y. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes // Eur. Heart J. – 1998. – Vol.19. – Suppl. N. – P.25-29.
270. Wu A.H.B., Lane P.L. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41. – P.1228-1233.
271. Zhao X.Q., Davis J., Barr E., Snapinn S.M., Shaw W.C., Sax F.L., Theroux P. Presence of intracoronary thrombus predicts poor clinical outcomes in unstable angina/non Q-wave myocardial infarction patients [abstract] // Circulation. – 1998. – Vol.98. – P.1-492.