

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТИРАВСЬКА ЮЛІЯ ВАСИЛІВНА

УДК 616.61-005.6-036.12-0.37-08.035.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ГЕМОСТАТИЧНІ ПОКАЗНИКИ
У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ
ТА ЇХ ДИНАМІКА В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»
Спеціальність 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Ю.В. Тиравська

Науковий керівник:
Лизогуб Віктор Григорович
доктор медичних наук, професор

АНОТАЦІЯ

Тиравська Ю.В. **Клініко-гемостатичні показники у пацієнтів з нестабільною стенокардією та їх динаміка в процесі лікування статинами.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2021.

Зміст анотації

Актуальність дослідження визначається високою частотою ускладнень НС, співставною з такою при інфаркті міокарда (ІМ) без елевації сегмента ST та необхідністю удосконалення диференційної діагностики больового синдрому ішемічного і неішемічного генезу. Перспективним у площині персоніалізованого підходу в сучасній медицині є подальший пошук маркерів несприятливого перебігу НС як мішеней для розробки методів цілеспрямованої корекції. З огляду на це обґрунтованим є вивчення параметрів системи гемостазу і фібринолізу, враховуючи їх ключову роль у патогенезі атеротромбозу. Дані щодо неоднорідності плейотропних впливів статинів ставлять питання про визначення оптимального з точки зору потенціалу відновлення порушень гемостазу.

Метою роботи є удосконалення клініко-лабораторної діагностики і прогнозування перебігу НС на підставі вивчення параметрів гемостазу та їх динаміки в процесі лікування статинами.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості порушень гемостазу і фібринолізу при НС залежно від її клінічних типів.

2. З'ясувати характер і силу взаємозв'язків між факторами гемостазу з клініко-анамнестичними, гемодинамічними та електрокардіографічними показниками у пацієнтів з НС.

3. Розробити моделі опосередкованої оцінки параметрів гемостазу у пацієнтів з НС на основі взаємозв'язків з клініко-анамнестичними, гемодинамічними та електрокардіографічними показниками.

4. Визначити інформативність факторів гемостазу як потенційних критеріїв диференційної діагностики больового синдрому при підозрі на НС.

5. Провести аналіз параметрів гемостазу як можливих предикторів серцево-судинних ускладнень при НС.

6. Встановити на основі порівняльного аналізу внутрішньогрупові особливості впливу статинів на фактори гемостазу і показники ішемії міокарда у пацієнтів з НС.

У дослідження включено 172 пацієнти віком 60.32 ± 6.94 роки, 59 жінок (34.3%) та 113 чоловіків (65.7%), що перебували на обстеженні та лікуванні у кардіологічному відділенні КНП «Київська міська клінічна лікарня №12» за період 2017-2019 рр., а також 10 практично здорових осіб групи контролю (4 жінки (40.0%) та 6 чоловіків (60.0%)). 152 особи (83.5%) були госпіталізовані з попереднім діагнозом «ГКС: нестабільна стенокардія», а 20 (11.0%) – хворі зі стабільною стенокардією (СС) у рамках планової госпіталізації. У ході лікувально-діагностичного процесу діагноз НС підтвердився у 110 пацієнтів, 40 з яких мали НС, що вперше виникла (вНС), а 70 пацієнтів – прогресуючу НС (пНС). З-поміж 152 пацієнтів було виявлено 42 (27.6%) з больовим синдромом неішемічного (вертеброгенного) походження, у яких діагноз НС не підтвердився. За період 28-денного спостереження у 10 (9.1%) хворих НС трансформувалася у гострий ІМ (7 пацієнтів з вНС та 3 пацієнти з пНС). Для дослідження внутрішньогрупових особливостей впливу статинів на параметри гемостазу сформовані співставні групи пацієнтів з пНС, яким призначалась терапія аторвастатином 60 мг/ добу (26 пацієнтів) чи розувастатином 20 мг/ добу (24 пацієнти).

Таким чином, для виконання поставлених завдань дизайн роботи побудований на основі декількох типів обсерваційного дослідження, а саме:

- крос-секційні:

- а) хворі з вНС, пНС, СС (планова госпіталізація) та група контролю (завдання 1-3);
- б) пацієнти з підозрою на НС (завдання 4);

- когортні проспективні:

- а) пацієнти з НС з урахуванням розвитку ускладнень (завдання 5);
- б) пацієнти з пНС, що приймали аторвастатин чи розувастатин (завдання 6).

У роботі окрім загальноклінічних реалізовано спеціальні методи дослідження, зокрема з-поміж лабораторних методів застосовано імуноферментний аналіз, колориметричний ортофенантроліновий тест, іонообмінну хроматографію, флуоресцентну спектрофотометрію, а інструментальних – ЕКГ спокою та при фізичному навантаженні (велоергометрія (ВЕМ)), холтерівське моніторування ЕКГ (ХМ), ехокардіографію. Забір крові для визначення досліджуваних параметрів гемостазу виконувався в момент поступлення (до початку терапії) (182 пацієнти) та на 8-й день перебування у стаціонарі (50 пацієнтів з пНС, включених до когортного проспективного дослідження). Кількісний аналіз на тропонін І виконувався при поступленні пацієнта і при необхідності в процесі спостереження. ХМ проводилося на 1-у та 8-у добу перебування у стаціонарі (50 пацієнтів з пНС). ВЕМ проводилася всім пацієнтам з СС, з підозрою на кардіалгію неішемічного генезу, групі контролю.

Критерії виключення – стани з доведеним впливом на параметри гемостазу, а саме: інсульт, ІМ в анамнезі, вади серця, постійна форма фібриляції/тріпотіння передсердь, кардіоміопатії, ураження міокарда неішемічного генезу, серцева недостатність ПБ-III стадій за класифікацією Василенка-Стражеска, захворювання крові (в т.ч. коагулопатії, анемія), тромбофілічні стани в анамнезі (в т.ч. варикозне розширення вен нижніх кінцівок), ендокринологічні захворювання (в т.ч. цукровий діабет), травми та кровотечі (в т.ч. шлунково-кишкові) впродовж останніх 6 місяців, захворювання печінки, швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/ кг/ 1.73м^2 , онкологічні та інфекційні захворювання, а також будь-які інші хронічні захворювання у стадії декомпенсації.

Дослідження вибірових факторів гемостазу (протромбіновий пул (ПТП), розчинні фібрин мономерні комплекси (РФМК), серотонін, фактор фон Вілебранда (фВФ), тканинний активатор плазміногену (ТАП), інгібітор активатора плазміногену першого типу (ПАІ-1)) проводилося на базі кафедри біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Національного університету імені Тараса Шевченка (згідно договору про наукову співпрацю). Обрані параметри дозволили оцінити стан коагуляційної (ПТП, РФМК) та судинно-тромбоцитарної (серотонін, фВФ) ланок гемостазу, а також системи фібринолізу (ТАП, ПАІ-1).

Вивчення факторів гемостазу показало статистично значуще підвищення їх концентрацій у пацієнтів усіх трьох груп – вНС, пНС і СС, за виключенням ТАП у групі вНС. Порівняльний аналіз продемонстрував специфіку формування порушень гемостазу залежно від форми ІХС – стабільної чи нестабільної, а також клінічного типу НС. Концентрація серотоніну у пацієнтів групи вНС виявилася на 25.3% та на 19.1% нижчою в порівнянні з групами пНС ($p<0.05$) та СС ($p<0.05$), відповідно. Аналогічна закономірність прослідковується і щодо фВФ, концентрація якого на 3.7% та 6.5% нижча у групі вНС в порівнянні з пНС ($p<0.05$) та СС ($p<0.05$). Виявлено вищу на 5.0% концентрацію ПТП у групі НС в порівнянні з СС ($p<0.05$) при відсутності статистично значущої відмінності між клінічними типами НС. У той же час, концентрація РФМК у групі вНС на 46.1% та 48.1% вища в порівнянні з групами пНС ($p<0.05$) та СС ($p<0.05$), відповідно. У групі СС концентрація ТАП на 31.4% та 35.2% вища, ніж у групах НС ($p<0.05$) та контролю ($p<0.05$). Водночас, у групі пНС концентрація ТАП на 23.0% перевищувала таку у групі вНС ($p<0.05$). Найвищий рівень ПАІ-1 зафіксовано у пацієнтів з пНС, що на 17.1% та 30.2% вищий, ніж у групах вНС ($p<0.05$) та СС ($p<0.05$), відповідно.

Таким чином, наведені дані свідчать про відмінні риси стану гемостазу не лише між пацієнтами з та без ІХС, СС та НС, але й клінічними типами останньої (вНС та пНС). Визначено вищий тромбогенний потенціал крові у пацієнтів з вНС порівняно з пНС.

Нами вивчено лінійні взаємозв'язки між параметрами гемостазу та клініко-анамнестичними, гемодинамічними та електрокардіографічними показниками у пацієнтів з НС. Найбільш вагомими кореляціями з-поміж встановлених для кожного з факторів гемостазу виявлені між ПТП і пульсовим артеріальним тиском (АТ) (ПАТ) ($r=0.784$, $p<0.001$), концентрацією РФМК та діастолічним АТ (ДАТ) ($r=0.861$, $p<0.001$), концентрацією фВФ і типом НС ($r=0.705$, $p<0.001$), концентрацією серотоніну і ПАТ ($r=0.576$, $p=0.001$), концентрацією ТАП і ДАТ ($r=-0.899$, $p<0.001$), концентрацією ПАІ-1 і типом НС ($r=-0.627$, $p<0.001$). Загалом, АТ, частота серцевих скорочень (ЧСС) та клінічний тип НС визначено як найбільш вагомими факторами, що впливають на характер і виразність порушень гемостазу при НС.

Розроблено регресійні моделі опосередкованої оцінки кожного з параметрів гемостазу, що побудовані на основі низки клініко-анамнестичних, гемодинамічних, електрокардіографічних показників. Три з них (для серотоніну, ТАП і ПАІ-1) включають клінічний тип НС. Це підкреслює важливість для практикуючого лікаря враховувати тип НС. Моделі високої якості побудовані для оцінки концентрації ПТП з урахування ПАТ і наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса ($R^2_{\text{скорег.}}=95.8\%$, $p<0.001$), а також РФМК, що передбачає врахування рівнів ПАТ, ЧСС, варіабельність зубця Т і статі ($R^2_{\text{скорег.}}=96.4\%$, $p<0.001$).

З метою удосконалення диференціювання генезу болю в грудній клітці на підставі проведеного бінарного логістичного аналізу запропоновано визначення концентрацій ПТП, РФМК і ПАІ-1. Однак при побудові ROC-кривих найбільш оптимальним предиктором виявився ПАІ-1, визначення концентрації якого понад 0.343 у.о./ мл підвищує ймовірність підтвердження у пацієнта НС на 28.0% ($Se=100.0\%$, $Sp=77.1\%$, $p<0.05$) додатково до загальноприйнятих критеріїв.

У дисертаційній роботі продемонстрована можливість застосування ТАП, ПТП, серотоніну, фВФ в якості маркерів ранньої трансформації НС в ІМ. З-поміж виявлених предикторів серотонін продемонстрував найвищий прогностичний потенціал. Зокрема, при підвищенні його концентрації понад 21.575 мкг/ мл ризик розвитку ІМ у пацієнтів з НС зростає на 63.9% ($Se=80.0\%$, $Sp=97.2\%$, $p<0.01$).

Було проведено порівняння динаміки параметрів гемостазу впродовж 8 діб у пацієнтів з пНС, що отримували аторвастатин чи розувастатин у еквівалентних дозах та іншу співставну базову медикаментозну терапію. Порівняльний аналіз у групах аторвастатину та розувастатину динаміки концентрацій РФМК (+36.5% проти -8.4%, $p<0.01$), ТАП (-7.9% проти -5.5%, $p<0.01$) і ПАІ-1 (+6.4% проти +3.0%, $p<0.01$) свідчить про зниження тромбогенного потенціалу плазми крові на тлі прийому розувастатину. Спектр сприятливих впливів розувастатину на фактори гемостазу поєднується з позитивною динамікою ознак ішемії міокарда за даними ХМ: реєструвалось зниженням загальної тривалості епізодів депресії сегмента ST на 38.0% проти 85.0% ($p<0.05$) та тривалості максимального за часом епізоду депресії сегмента ST на 38.0% проти 54.0% ($p<0.05$) у відповідних групах. Крім того,

зафіксовано кореляційні зв'язки між показниками ішемії міокарда за даними ХМ та концентраціями факторів гемостазу, зокрема між ЧСС, при якій виникає депресія сегмента ST, і концентрацією РФМК ($r=-0.715$, $p=0.001$), а також між тривалістю найдовшого за часом епізоду депресії сегмента ST та концентрацією ПТП ($r=0.647$, $p=0.002$). Наведені дані вказують на доцільність розглянути призначення розувастатину 20 мг/добу, а не аторвастатину 60 мг/добу пацієнтам з пНС, що попередньо не приймали інші статини, з метою попередження виникнення «рикошет-ефекту» після відміни антикоагулянтної терапії.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційній роботі вперше представлено комплексну оцінку стану гемостазу і фібринолізу на основі дослідження концентрації вибіркового параметрів у пацієнтів з вНС та пНС, що доповнило наукові дані щодо патогенетичних відмінностей між клінічними типами НС. Пригнічення фібринолізу, про що свідчить нижчий рівень співвідношення ТАП/ПАІ-1 на 9.6% ($p<0.05$), поряд з вищою на 92.8% ($p<0.001$) концентрацією РФМК, як маркера внутрішньосудинного мікрозгортання крові у групі вНС в порівнянні з пНС, вказує на вищий рівень тромбофілії плазми крові у пацієнтів з вНС.

Вперше на основі кореляційного і регресійного аналізу серед низки клініко-анамнестичних, гемодинамічних та електрокардіографічних показників у пацієнтів з НС рівень АТ, ЧСС та клінічний тип НС визначено як найбільш вагомими фактори формування порушень гемостазу.

У площині подальшого вдосконалення диференціювання генезу болю в грудній клітці вперше визначено потенціал показників гемостазу і визначено ПАІ-1 як найбільш інформативний предиктор виявлення болю ішемічного походження.

У дослідженні одержано обґрунтовані дані щодо можливості застосування фВФ, ПТП, ТАП, серотоніну в якості прогностичних маркерів ранньої трансформації НС в ІМ.

Вперше, ґрунтуючись на результатах порівняльного дослідження динаміки вибіркового параметрів гемостазу впродовж 8 діб у пацієнтів з пНС, що отримували аторвастатин чи розувастатин у еквівалентних дозах та іншу співставну базову

медикаментозну терапію, встановлено зниження тромбогенності плазми крові (за показниками ПТП, РФМК, ТАП і ПАІ-1) у випадку прийому розувастатину, що поєднується з позитивною динамікою ознак ішемії міокарда за даними ХМ.

Практичне значення отриманих результатів

За результатами дослідження розроблено моделі опосередкованої оцінки факторів гемостазу, що включають низку клініко-анамнестичних, гемодинамічних, електрокардіографічних показників та враховують клінічний тип НС.

Запропоновано визначення ряду параметрів гемостазу (ПТП, РФМК та ПАІ-1) з метою диференційної діагностики больового синдрому ішемічного та неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС.

ПТП, ТАП, серотонін та фВФ визначені в якості прогностичних предикторів у хворих з НС, що дають можливість раннього прогнозування трансформації НС в ІМ.

Доведена доцільність призначення розувастатину, а не аторвастатину пацієнтам з пНС, що попередньо не приймали інші статини: за короткий термін відбувається покращення з боку параметрів гемостазу, що супроводжується зменшенням ознак ішемії міокарда згідно результатів ХМ.

Отже, у дисертаційній роботі на підставі визначення факторів гемостазу встановлені відмінності між клінічними типами НС. Визначено чинники, що найбільшою мірою впливають на концентрації параметрів гемостазу. Низка факторів гемостазу продемонструвала диференційно-діагностичний потенціал. Патогенетично обґрунтована доцільність призначення розувастатину на противагу аторвастатину у еквівалентних дозах на тлі іншої співставної базової медикаментозної терапії у пацієнтів з пНС з огляду на його вплив на фактори коагуляції та фібринолізу, а також динаміку показників ішемії міокарда.

Ключові слова: нестабільна стенокардія, гемостаз, фібриноліз, ішемія міокарда, біль у грудній клітці, ускладнення нестабільної стенокардії, аторвастатин, розувастатин.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Tyravska Y, Savchenko O, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Blood plasma serotonin and von Willebrand factor as biomarkers of unstable angina progression toward myocardial infarction. *Galician Med J.* 2021;28(1):21-27. DOI: 10.21802/gmj.2021.1.2 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).
2. Tyravska Y, Bondarchuk O, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Some fibrinolytic parameters in coronary artery disease patients: focus on unstable angina subgroups. *Eastern Ukrainian Med J.* 2021;9(1):54-65. DOI: 10.21272/eumj.2021;9(1):54-65 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).
3. Tyravska Y, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Comparison of plasma coagulability after short-term treatments with rosuvastatin versus atorvastatin in unstable angina patients. *World Science.* 2020;7(59):68-75. DOI: 10.31435/rsglobal_ws/30092020/7202 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).
4. Lizogub VG, Kramarova VN, Polonska LN, Kaminska IO, Melnychuk IO, **Tyravska YV.** Dietary correction of hyperinsulinemia and hemostasis parameters in overweight arterial hypertension patients. *World of Medicine and Biology.* 2020;3(73):65-69. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-65-69 (Автором проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).

5. Tyravska Y, Katrii T, Lizogub V, Savchuk O. New potential marker for the analysis of the organism state under the cardiovascular disorders. ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. Pp. 1424-1425. July, 2017. Wiley. wileyonlinelibrary.com/journal/rth2 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
6. Tyravska Y, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Differentiation of coagulation parameters in patients with acute coronary syndrome. ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. (2:S1, p. 184). July, 2018. Wiley. wileyonlinelibrary.com/journal/rth2 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
7. Tyravska Y, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Plasma levels of some hemostatic markers in patients with acute coronary syndromes. 23th Congress of the European Hematology Association: abstract book "HemaSphere". (2:S1, pp. 1101-1102). June 14-17, 2018. Stockholm, Sweden. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
8. Tyravska Y, Vovk T, Lizogub V, Savchuk O. Changes of tPA and PAI-1 in patients with coronary artery disease. 24th Congress of the European Hematology Association: abstract book "HemaSphere" (3:S1, p. 1077). June 13-16, 2019. Amsterdam, The Netherlands. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).

9. Lizogub VG, Moshkovska YO, Vovk TB, Raksha NG, **Tyrvavska YV**. Changes of some hemostatic parameters after enoxaparin discontinuation in patients with unstable angina. Topical Issues of Modern Science and Education: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference in Lviv (Vol. 1, pp. 5-6). March 2-3, 2020, Lviv, Ukraine: Lviv Scientific Forum. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
10. Tyrvavska YV, Raksha NG, Vovk TB, Plishevych DA, Lizogub VG. Paired analysis of PAI-1, tPA and vWF levels before and after enoxaparin 5 days course in patients with unstable angina. XXII International scientific and practical conference "International trends in science and technology (Vol. 2, pp.14-17). Feb 28, 2020, Warsaw, Poland. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
11. Tyrvavska Y, Savchenko O, Vovk T, Raksha N, Lizogub V. Short-term effects of statins on fibrinolytic potential of blood plasma in patients with unstable angina. Le tendenze e modelli di sviluppodella ricerche scientifici: Raccolta di articoli scientifici "ΛΟΓΟΣ" con gli atti della Conferenza scientifica e pratica internazionale (T. 2, 13-16), Marzo 13, 2020, Roma, Italia: Piattaforma scientifica europea. DOI: 10.36074/13.03.2020.v2.04 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).

12. Tyravska Y, Pliskevych D, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Changes of Soluble Fibrin Monomer Complex Concentration in Different Types of Coronary Artery Disease. ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (4:S1, p. 8). July, 2020. Willey. DOI: 10.1002/rth2.12393 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
13. Лизогуб ВГ, **Тиравська ЮВ**. Можливості параметрів фібринолітичної системи для діагностики кардіалгії у пацієнтів з коронарною хворобою серця. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (8-9 жовтня 2020 року). Тернопіль: Укрмедкнига. 2020:28-31. <https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/16969/%d0%9c%d0%b0%d1%82%d0%b5%d1%80%d1%96%d0%b0%d0%bb%d0%b8%20%d0%ba%d0%be%d0%bd%d1%84%d0%b5%d1%80%d0%b5%d0%bd%d1%86%d1%96%d1%97.pdf?sequence=2&isAllowed=y> (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
14. Tyravska YV, Bondarchuk OM, Savchenko OV, Moshkovska YO, Raksha NG, Lizogub VG, Savchuk OM. Some fibrinolytic factors for differentiation ischemic chest pain from non-cardiogenic one in patients with ischemic heart disease history. International scientific and practical conference, dedicated to the world health day 2021 (Apr 2, 2021, Kyiv, Ukraine). Wiadomosci Lekarskie. Abstract book. 2021 Apr;807. Available from: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202103242.pdf> (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).

ANNOTATION

Tyravska Yu.V. **Clinical and hemostatic parameters and their dynamics during statins treatment in unstable angina patients** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for the Doctor of Philosophy degree in the field of knowledge 22 "Health Care", specialty 222 "Medicine" – National Medical University named after O.O Bogomolets, Kyiv, 2021.

Annotation content.

The study's actuality is determined by the high frequency of unstable angina (UA) complications, comparability with myocardial infarction (MI) without ST-segment elevation and the need to improve the differential diagnosis of chest pain of ischemic and non-ischemic origin. New biomarkers of UA complications for its early personalized correction are highly needed. Consequently, it is reasonable to study the parameters of hemostasis and fibrinolysis in view of their key role in atherothrombosis. As the heterogeneity of pleiotropic effects of statins exists the optimal statin with the highest potential for hemostasis recovery should be revealed.

The study aims to improve the quality of clinical and laboratory diagnosis of UA and predict its course based on determining the hemostasis parameters to compare the potential for hemostasis disorders recovery of atorvastatin and rosuvastatin.

Objectives of the study:

1. To establish features of hemostasis and fibrinolysis in UA clinical types.
2. To find out the relationships between hemostasis factors and clinical history, hemodynamic and electrocardiographic parameters in UA patients.
3. To develop models of an indirect assessment of hemostasis parameters in UA patients based on the relationship with clinical history, hemodynamic and electrocardiographic parameters.
4. To determine the hemostasis factors as potential criteria for the chest pain differential diagnosis in patients with suspected UA
5. To analyze the hemostasis parameters as possible predictors of cardiovascular complications in UA.

6. To establish intragroup features of statins' influence on hemostasis and myocardial ischemia in UA patients based on the comparative analysis.

We recruited 172 patients aged 60.32 ± 6.94 years, 59 women (34.3%) and 113 men (65.7%) examined and treated in the Kyiv City Clinical Hospital №12 cardiology department for the period 2017-2019, as well as 10 healthy volunteers of the control group (4 women (40.0%) and 6 men (60.0%)). 83.5% (152 persons) were hospitalized with a preliminary diagnosis "ACS: unstable angina", and 20 (11.0 %) – patients with stable angina (SS) with the urgency hospitalization. UA was confirmed in 110 patients, among them 40 patients with new-onset UA (NOUA), and 70 patients with progressive UA (PUA). 42 (27.6%) patients with chest pain of non-ischemic (vertebrogenic) origin were identified, in whom UA was not confirmed. During the 28-day follow-up period, UA was transformed toward MI in 10 (9.1%) patients (7 NOUA patients and 3 PUA patients). To study intragroup statins effects on hemostasis comparable groups of PUA patients were treated with atorvastatin 60 mg/ day (26 patients) or rosuvastatin 20 mg/ day (24 patients).

Thus, following the objectives the study design is based on several types of observational research, namely:

- cross-sectional:

A) patients with NOUA, PUA, SA (urgency hospitalization) and control (objectives 1-3);

B) patients with suspected UA (objective 4);

- cohort prospective:

A) patients with UA, taking into account the development of complications (objective 5);

B) PUA patients taking atorvastatin or rosuvastatin (objective 6).

In addition to general clinical methods, we implemented special research methods, in particular, among laboratory methods enzyme-linked immunosorbent assay, colorimetric orthophenanthroline test, ion-exchange chromatography, fluorescence spectrophotometry, and instrumental - ECG at rest and during physical exertion (cycling), Holter monitoring (HM), echocardiography. We collected blood samples at admission (before therapy onset) (182 patients) and on the 8th day of hospital stay (50 PUA patients included in the cohort prospective study). Quantitative analysis for troponin I was performed at admission and during the follow-up period on-demand. HM was performed on the 1st and 8th day of

hospital stay (50 patients with PUA). All patients with SA, with suspected cardialgia of non-ischemic origin, the control group passed the cycling test.

Exclusion criteria were conditions with a proven effect on the hemostasis, namely: stroke and MI history, heart defects, persistent atrial fibrillation/flutter, cardiomyopathy, non-ischemic myocardial injury, heart failure IIB-III stage by Vasylenko-Strazhesko, hematological disorders (including coagulopathy, anemia), history of the thrombophilic state (including varicose veins of the lower extremities), endocrine diseases (including diabetes mellitus), traumas and bleedings (including gastrointestinal) during the last 6 months, liver disorders, glomerular filtration rate $<30 \text{ ml/ kg/ } 1.73\text{m}^2$, oncological and infectious diseases as well as any other disorders in exacerbation period.

Hemostasis factors concentrations (prothrombin pool (PTP), soluble fibrin monomer complexes (SFMC), serotonin, von Willebrand factor (vWF), tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor, type 1 (PAI-1)) were analyzed in the biochemistry department of "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University (according to the agreement on scientific cooperation). These parameters assessed coagulation (PTP, SFMC) and vascular-platelet (serotonin, vWF) hemostasis, as well as fibrinolysis (tPA, PAI-1).

We registered a statistically significant increase in hemostasis factors concentrations in patients with NOUA, PUA and SA, except tPA in NOUA group. The comparative analysis showed the specificity of hemostasis disorders formation depending on the coronary artery disease type – stable or unstable,– as well as UA clinical type. The serotonin concentration in NOUA patients was 25.3% and 19.1% lower in comparison with the PUA group ($p<0.05$) and SA ($p<0.05$), respectively. A similar trend is observed for vWF, the concentration of which is 3.7% and 6.5% lower in NOUA group compared to PUA ($p<0.05$) and SA ($p<0.05$). PTP concentration in UA group was higher by 5.0% in comparison with SA ($p<0.05$), however, no statistically significant difference between UA clinical types was registered. At the same time, SFMC concentration in NOUA group was 46.1% and 48.1% higher compared to PUA groups ($p<0.05$) and SA ($p<0.05$), respectively. In SA group, the tPA concentration was 31.4% and 35.2% higher than in UA ($p<0.05$) and control ($p<0.05$). In PUA group tPA concentration was 23.0% higher than in

NOUA one ($p<0.05$) still. The highest PAI-1 level was registered in PUA patients, which is 17.1% and 30.2% higher than in NOUA ($p<0.05$) and SA ($p<0.05$), respectively.

Thus, the distinctive hemostasis features were revealed not only between patients with and without coronary artery disease, SA and UA, but also clinical types of the latter (NOUA and PUA). We determined higher thrombogenicity in NOUA patients compared with PUA.

We analyzed the linear relationships between hemostasis parameters and clinical history, hemodynamic and electrocardiographic parameters in UA patients. The most significant correlations for each of the hemostasis factors were registered between PTP and pulse blood pressure (BP) (PBP) ($r=0.784$, $p<0.001$), SFMC concentration and diastolic blood pressure (DBP) ($r=0.861$, $p<0.001$), vWF concentration and UA type ($r=0.705$, $p<0.001$), serotonin concentration and PBP ($r=0.576$, $p=0.001$), tPA concentration and DBP ($r=-0.899$, $p<0.001$), PAI-1 concentration and UA type ($r=-0.627$, $p<0.001$). In general, BP, heart rate (HR) and UA clinical type are identified as the most important factors influencing the trend and severity of hemostasis disorders in UA.

Regression models of hemostasis parameters indirect assessment have been developed, including some clinical-anamnestic, hemodynamic, electrocardiographic parameters. Three models (for serotonin, tPA and PAI-1) included UA clinical type, which emphasizes the importance for the practitioner to consider the UA type. High-quality models are constructed for PTP concentration taking into account PBP and the presence of left bundle branch blockage ($R^2_{adj}=95.8\%$, $p<0.001$), as well as SFMC, which takes into account PBP, HR, T wave variability and sex ($R^2_{adj}=96.4\%$, $p<0.001$).

To improve the differentiation of chest pain origin genesis using the binary logistic analysis, it is proposed to determine PTP, SFMC and PAI-1. However, according to ROC curves, PAI-1 was the most optimal predictor. If PAI-1 concentration is more than 0.343 IU/ml the probability of UA increases by 28.0% ($Se=100.0\%$, $Sp=77.1\%$, $p<0.05$) in addition to generally accepted criteria.

We demonstrated the role of tPA, PTP, serotonin, vWF as markers of early UA transformation toward MI. Of note, serotonin showed the highest prognostic potential. In

particular, if its concentration increases above 21.575 µg/ ml, the risk of MI onset in UA patients increases by 63.9% (Se=80.0%, Sp=97.2%, $p < 0.01$).

We compared the hemostasis changes in PUA patients over 8 days of treatment with atorvastatin or rosuvastatin in equivalent doses and other comparable basic therapy. In groups of comparison the trends of SFMC (+36.5% vs. -8.4%, $p < 0.01$), tPA (-7.9% vs. -5.5%, $p < 0.01$) and PAI-1 (+6.4% vs. +3.0%), $p < 0.01$) indicate a decrease in the blood plasma thrombogenicity in rosuvastatin group. Rosuvastatin's effects on hemostasis are combined with the positive trends of myocardial ischemia according to HM. Hence, there was a decrease in the total duration of ST-segment depression episodes by 38.0% vs. 85.0% ($p < 0.05$) and the duration of maximal ST-segment depression by 38.0% vs 54.0% ($p < 0.05$) in the groups of comparison. In addition, correlations between myocardial ischemia according to HM and hemostasis factors were noticed, in particular between HR, when ST-segment depression occurs, and SFMC concentration ($r = -0.715$, $p = 0.001$), as well as between the duration of the longest by the time ST-segment depression episode and PTP concentration ($r = 0.647$, $p = 0.002$). Consequently, rosuvastatin 20 mg daily should be considered instead of atorvastatin 60 mg/day in PUA patients who have not previously taken other statins, to prevent a "rebound effect" after anticoagulant therapy discontinuation.

The scientific novelty of the obtained results

For the first time, we have presented a comprehensive assessment of hemostasis and fibrinolysis based on hemostasis parameters' concentrations analysis in NOUA and PUA patients, which complemented the scientific data on pathogenetic differences between UA clinical types. Fibrinolysis inhibition, as evidenced by a lower level of tPA/ PAI-1 by 9.6% ($p < 0.05$), along with a higher by 92.8% ($p < 0.001$) SFMC concentration as a marker of intravascular coagulation in the NOUA group compared with PUA, indicates a higher level of plasma thrombophilia in NOUA patients.

For the first time based on correlation and regression analysis among some clinical, anamnestic, hemodynamic and electrocardiographic parameters BP, HR and UA clinical type were identified as the most important factors influencing the hemostasis disorders formation in UA patients.

For further improvement of chest pain origin differentiation, for the first time some hemostasis factors diagnostic potential was determined and PAI-1 was identified as the most informative predictor of chest pain of ischemic origin.

The study provides substantiated data on vWF, PTP, tPA, serotonin as prognostic markers of early UA transformation toward MI.

For the first time, based on the results of a comparative study of PTP, SFMC, tPA and PAI-1 trends over 8 days follow-up in PUA patients receiving atorvastatin or rosuvastatin in equivalent doses and other comparable basic drug therapy, a decrease in blood plasma thrombogenicity was observed in the case of rosuvastatin, combined with the positive dynamics of myocardial ischemia signs according to HM.

The practical significance of the results

According to the study, models of hemostasis factors indirect assessment were developed, which include some clinical-anamnestic, hemodynamic, electrocardiographic parameters and UA clinical type.

PTP, SFMC and PAI-1 have been proposed for the differential diagnosis of ischemic and non-ischemic chest pain in patients with suspected UA.

PTP, tPA, serotonin and vWF are defined as prognostic predictors of early UA transformation toward MI.

Rosuvastatin instead of atorvastatin in PUA patients who have not previously taken other statins has prevailed. In a short time improvement in hemostasis, parameters were registered, accompanied by a decrease in myocardial ischemia according to the HM.

All in all, in the dissertation differences between UA clinical types, were established based on the hemostasis factors determining. The factors most influencing the hemostasis parameters have been identified. Several hemostasis factors have demonstrated differential and diagnostic potential. Rosuvastatin as opposed to atorvastatin in equivalent doses on the background of other comparable basic drug therapy in PUA patients is pathogenetically substantiated due to its influence on coagulation and fibrinolysis, as well as the dynamics of myocardial ischemia.

Key words: unstable angina, hemostasis, fibrinolysis, myocardial ischemia, chest pain, unstable angina complications, atorvastatin, rosuvastatin.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	32
1.1. Особливості нестабільної стенокардії: історія становлення та виклики сьогодення, основні постулати та напрями розвитку.....	32
1.2. Сучасні погляди на функціонування системи гемостазу.....	40
1.3. Значення системи гемостазу в патогенезі нестабільної стенокардії.....	46
1.4. Плейотропні властивості класу статинів для корекції параметрів системи гемостазу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.....	50
РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ.....	60
2.1. Дизайн дослідження.....	60
2.2. Загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	63
2.3. Методи обстеження хворих.....	68
2.3.1. Інструментальні методи дослідження.....	68
2.3.2. Лабораторні методи дослідження.....	72
2.4. Методи статистичної обробки даних.....	74
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПАРАМЕТРІВ ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ.....	76
3.1. Порівняльна характеристика показників гемостазу та кореляційні взаємозв'язки між ними у клінічних підгрупах пацієнтів з нестабільною стенокардією у порівнянні зі стабільною стенокардією та групою контролю	76
3.2. Кореляційні взаємозв'язки між параметрами плазмового гемостазу та показниками, отриманими при первинному огляді пацієнтів з нестабільною стенокардією.....	83
3.3. Лінійні регресійні моделі для опосередкованої оцінки факторів гемостазу на основі показників первинного обстеження пацієнтів	89

3.4. Можливості оптимізації опосередкованої оцінки показників гемостазу на основі даних первинного обстеження пацієнтів з урахуванням клінічного типу нестабільної стенокардії.....	93
РОЗДІЛ 4. ПОТЕНЦІАЛ ФАКТОРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ТА КАРДІАЛГІЄЮ НЕІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ.....	
4.1. Характеристика груп пацієнтів з больовим синдромом ішемічного та неішемічного генезу.....	98
4.2. Особливості гемостазіологічних параметрів у пацієнтів з кардіалгією ішемічного та неішемічного генезу.....	107
4.3. Бінарний логістичний регресійний аналіз для визначення потенційних діагностичних маркерів з-поміж досліджених параметрів гемостазу у пацієнтів з підозрою на нестабільну стенокардію.....	109
4.4. Прикладне застосування виявлених діагностичних маркерів при диференціюванні нестабільної стенокардії з кардіалгією неішемічного генезу.....	114
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ПАРАМЕТРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ЯК МОЖЛИВИХ ПРЕДИКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ.....	
5.1. Характеристика груп пацієнтів з прогресуванням НС до ІМ та без.....	124
5.2. Характеристика показників гемостазу у групах пацієнтів з та без прогресуванням нестабільної стенокардії до інфаркту міокарда.....	128
5.3. Аналіз бінарних логістичних моделей для виявлення прогностичних предикторів прогресування нестабільної стенокардії до інфаркту міокарда серед досліджених факторів гемостазу.....	130
5.4. Оцінка можливостей практичного застосування виявлених прогностичних маркерів трансформації нестабільної стенокардії в інфаркт міокарда.....	131

РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ ТЕРАПІЇ СТАТИНАМИ.....	137
6.1. Порівняльна характеристика вихідних даних груп пацієнтів з пНС, що приймали аторвастатин або розувастатин.....	137
6.2. Динаміка ішемічних змін та ектопічної активності міокарда за даними 24-годинного моніторингу ЕКГ у пацієнтів з пНС на тлі терапії аторвастатином або розувастатином.....	141
6.3. Особливості динаміки факторів системи гемостазу через 8 днів терапії аторвастатином або розувастатином у пацієнтів з пНС.....	145
6.4. Кореляційний аналіз параметрів гемостазу плазми крові та 24-годинного моніторингу електрокардіограми у пацієнтів з прогресуючою нестабільною стенокардією	151
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	155
ВИСНОВКИ.....	174
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	176
ПОСИЛАННЯ.....	177
ДОДАТОК 1.....	217
ДОДАТОК 2.....	219

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

абс. од.	- абсолютні одиниці
АГ	- артеріальна гіпертензія
АСК	- ацетилсаліцилова кислота
АТ	- артеріальний тиск
ББІМ	- безбольова ішемія міокарда
БІМ	- ішемія міокарда, що супроводжується болем
БЛНПГ	- блокада лівої ніжки пучка Гіса
бпІХС	- пацієнти без підтвердженої ішемічної хвороби серця
ВЕМ	- велоергометрія
вНС	- нестабільна стенокардія, що вперше виникла
ГКС	- гострий коронарний синдром
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ЕКГ	- електрокардіограма
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ЄТК	- Європейське товариство кардіологів
ЗС ЛШ	- задня стінка лівого шлуночка
ІАП	- індекс атерогенності плазми
іАПФ	- інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту
ІМ	- інфаркт міокарда
ІМТ	- індекс маси тіла
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КДО	- кінцево-діастолічний об'єм
КСО	- кінцево-систолічний об'єм
ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
МШП	- міжшлуночкова перегородка
ЛШ	- лівий шлуночок

НС	- нестабільна стенокардія
ПАІ-1	- інгібітор активатора плазміногену 1
ПАТ	- пульсовий артеріальний тиск
ПД	- подвійний добуток
пНС	- прогресуюча нестабільна стенокардія
ПТП	- пул молекул протромбінового походження
САТ	- систолічний артеріальний тиск
СВТ	- суправентрикулярна тахікардія
СС	- стабільна стенокардія
РФМК	- розчинні фібрин-мономерні комплекси
ТАП	- тканинний активатор плазміногену
ТГ	- тригліцериди
у.о.	- умовні одиниці
ФВ	- фракція викиду
фВФ	- фактор фон Вілебранда
ФП	- фібриляція передсердь
ХМ	- холтерівське моніторування
ХС	- холестерин
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШЕ	- шлуночкові екстрасистоли
ROC-	- receiver operating characteristic (робоча характеристика приймача)

ВСТУП

Впродовж останніх 20-ти років вдалося досягнути зменшення поширеності інфаркту міокарда (ІМ) [1] – стану, що десятиліттями вважається одним з найбільш загрозливих у кардіологічній практиці. Однак, незважаючи на прогрес у діагностиці та лікуванні низки кардіо-васкулярних захворювань, змін у структурі смертності не зафіксовано [2]. Так, ішемічна хвороба серця (ІХС) займає «почесне» перше місце серед причин смертності як в Україні [3], Центральній та Східній Європі [2], так і в цілому світі [4]. У 2019 році загалом зафіксовано 9.14 мільйонів смертей, причиною яких стала ІХС [5]. Більше того, за даними 2015 року Україна входить до п'ятірки країн із 98 досліджених з найвищою смертністю від ІХС [6]. Загалом, на 2019 рік у світі налічувалося 197 мільйонів пацієнтів з ІХС [5], а тягар, спричинений серцево-судинними захворюваннями, з 1990 р. по 2010 р. зріс на 29% [1]. В Україні захворювання системи кровообігу займають друге місце у структурі захворюваності осіб віком понад 18 років [7]. Ці дані свідчать про гостру необхідність продовжувати дослідження стосовно процесів виникнення та прогресування ІХС з метою покращення профілактики, діагностики та лікування цього континууму станів, а також прогнозування та попередження розвитку життєвонебезпечних та інвалідизуючих ускладнень, пов'язаних з ним.

Актуальність теми

Проблема нестабільної стенокардії (НС) все ще потребує активного вивчення, оскільки цей стан, хоч і характеризується більш доброякісним перебігом, зокрема нижчою смертністю в порівнянні з ІМ з елевацією сегмента ST та без (0.5-0.7% проти 7.0% і 3.7-7.4%, відповідно) [8,9], ризик розвитку ІМ у даній групі пацієнтів зберігається на рівні такого, як при ІМ без елевації сегмента ST (11.2% проти 7.9%) [8]. Дані цифри є вагомим обґрунтуванням доцільності включення НС в якості окремої нозологічної одиниці у спільні рекомендації щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) без елевації сегмента ST [10].

Європейське товариство кардіологів (ЄТК) акцентує увагу на необхідності пошуку нових як діагностичних, так і прогностичних маркерів у пацієнтів з ГКС, а також розвитку персоналізованого підходу в терапії [10].

Оптимізація діагностичних протоколів є особливо актуальною у зв'язку з високою гіпердіагностикою ГКС [11], що призводить до некоректного ведення пацієнтів як в аспекті призначення ряду непрофільних препаратів, так і проведення низки недоцільних діагностичних процедур. Помилковий вибір тактики ведення приносить шкоду пацієнтові, а також підвищує навантаження на медичні заклади, в тому числі й на їх особовий склад [12].

Наполеглива праця у напрямі розробки прогностичних шкал увінчалася появою шкали HEART, одною з переваг якої в порівнянні зі шкалами TIMI та GRACE є врахування рівня тропоніну. Однак незважаючи на високі чутливість та негативну прогностичну здатність даної шкали [13], наукова спільнота акцентує увагу на необхідності подальшого вдосконалення протоколів стратифікації ризиків пацієнтів з урахуванням інших критеріїв, адже підвищення чутливості тропоніну як діагностичного маркера спричинило зниження його специфічності [14].

Статини посідають наріжне місце у протоколах не лише корекції дисліпідемії [15], але й ведення пацієнтів з таким нозологічним континуумом, як ІХС [10,16]. Даний їх статус пов'язаний як з основним механізмом дії, що направлений на зниження рівня синтезу холестерину, так і з численними плейотропними ефектами, зокрема і впливом на фактори системи гемостазу. Наразі, продовжується активне вивчення шляхів реалізації статинами своїх додаткових властивостей [17]. З огляду на те, що Європейське товариство з атеросклерозу закликає до посилення боротьби з факторами ризику серцево-судинних захворювань, зокрема дисліпідемією, з метою зниження серцево-судинного ризику на 30% до 2030 року [18], а Американська асоціація превентивної кардіології серед пріоритетних напрямів початку XXI століття виокремила визначення груп пацієнтів, для яких прийнятною є терапія статинами [19], доцільним видається звернути увагу на внутрішньогрупові ефекти даного класу препаратів, відмінні прояви яких виявлені як в експериментальних [20], так і в клінічних дослідженнях [21].

І наостанок, беззаперечним є значення системи гемостазу в маніфестації та прогресуванні ІХС, а також розвитку ускладнень, зумовлених нею. Зокрема підкреслюється, що кожна з ланок гемостазу, а саме судинно-тромбоцитарна, коагуляція, як і система фібринолізу, в тій чи іншій мірі залучаються в каскад патогенетичних реакцій в умовах дестабілізації атеросклеротичної бляшки при ГКС, чим і зумовлена прицільна увага до значення факторів системи гемостазу у пацієнтів з ІХС, зокрема НС [22].

Підсумовуючи вищесказане, подальше дослідження факторів системи гемостазу у пацієнтів з НС може надати додаткову інформацію про місце, яке вони посідають в диференційній діагностиці та прогнозуванні перебігу НС, а також для контролю процесу лікування пацієнтів з даним захворюванням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконується в межах наукової теми кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Порушення гемодинаміки, коронарного кровопостачання та ектопічна активність міокарда у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом, методи корекції» (№ державної реєстрації 0117U006000).

Мета дослідження

Удосконалити клініко-лабораторну діагностику і прогнозування перебігу НС на підставі вивчення параметрів гемостазу та їх динаміки в процесі лікування статинами.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості порушень гемостазу і фібринолізу при НС залежно від її клінічних типів – НС, що вперше виникла (вНС), та прогресуюча НС (пНС).
2. З'ясувати характер і силу взаємозв'язків між факторами гемостазу з клініко-анамнестичними, гемодинамічними та електрокардіографічними показниками у пацієнтів з НС.
3. Розробити моделі опосередкованої оцінки параметрів гемостазу у пацієнтів з НС на основі взаємозв'язків з клініко-анамнестичними, гемодинамічними та електрокардіографічними показниками.

4. Визначити інформативність факторів гемостазу як потенційних критеріїв диференційної діагностики больового синдрому при підозрі на НС.

5. Провести аналіз параметрів гемостазу як можливих предикторів серцево-судинних ускладнень при НС.

6. Встановити на основі порівняльного аналізу внутрішньогрупові особливості впливу статинів на фактори гемостазу і показники ішемії міокарда у пацієнтів з НС.

Об'єкт дослідження: НС.

Предмет дослідження. Концентрації фактору фон Вілебранда (фВФ), серотоніну, протромбінового пулу (ПТП), розчинних фібрин мономерних комплексів (РФМК), тканинного активатора плазміногену (ТАП), інгібітору активатора плазміногену (ПАІ-1) плазми крові; клініко-анамнестичні дані; параметри електрокардіограми (ЕКГ) та холтерівського моніторування ЕКГ (ХМ); схеми лікування НС із застосуванням аторвастатину чи розувастатину; ускладнення НС.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, лабораторні (імуноферментний аналіз, колориметричний ортофенантроліновий тест, іонообмінна хроматографія, флуоресцентна спектрофотометрія), інструментальні (ЕКГ спокою та при навантаженні (велоергометрія (ВЕМ)), ХМ, ехокардіографія (ЕхоКГ)), математичні та статистичні методи опрацювання отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційній роботі вперше представлено комплексну оцінку стану гемостазу і фібринолізу на основі дослідження концентрації вибіркового параметрів у пацієнтів з вНС та пНС, що доповнило наукові дані щодо патогенетичних відмінностей між клінічними типами НС. Пригнічення фібринолізу, про що свідчить нижчий рівень співвідношення ТАП/ПАІ-1 на 9.6% ($p < 0.05$), поряд з вищою на 92.8% ($p < 0.001$) концентрацією РФМК, як маркера внутрішньосудинного мікрозгортання крові у групі вНС в порівнянні з пНС, вказує на вищий рівень тромбофілії плазми крові у пацієнтів з вНС.

Вперше на основі кореляційного і регресійного аналізу серед низки клініко-анамнестичних, гемодинамічних та електрокардіографічних показників у пацієнтів з

НС рівень артеріального тиску (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС) та клінічний тип НС визначено як найбільш вагомими фактори формування порушень гемостазу.

У площині подальшого вдосконалення диференціювання генезу болю в грудній клітці вперше визначено потенціал показників гемостазу і визначено ПАІ-1 як найбільш інформативний предиктор виявлення болю ішемічного походження.

У дослідженні одержано обґрунтовані дані щодо можливості застосування фВФ, ПТП, ТАП, серотоніну в якості прогностичних маркерів ранньої трансформації НС в ІМ.

Вперше, ґрутуючись на результатах порівняльного дослідження динаміки вибірових параметрів гемостазу впродовж 8 діб у пацієнтів з пНС, що отримували аторвастатин чи розувастатин у еквівалентних дозах та іншу співставну базову медикаментозну терапію, встановлено зниження тромбогенності плазми крові (за показниками ПТП, РФМК, ТАП і ПАІ-1) у випадку прийому розувастатину, що поєднується з позитивною динамікою ознак ішемії міокарда за даними ХМ.

Практичне значення одержаних результатів

За результатами дослідження розроблено моделі опосередкованої оцінки факторів гемостазу, що включають низку клініко-анамнестичних, гемодинамічних, електрокардіографічних показників та враховують клінічний тип НС.

Запропоновано визначення ряду параметрів гемостазу (ПТП, РФМК та ПАІ-1) з метою диференційної діагностики больового синдрому ішемічного та неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС.

ПТП, ТАП, серотонін та фВФ визначені в якості прогностичних предикторів у хворих з НС, що дають можливість раннього прогнозування трансформації НС в ІМ.

Доведена доцільність призначення розувастатину, а не аторвастатину пацієнтам з пНС, що попередньо не приймали інші статини: за короткий термін відбувається покращення з боку параметрів гемостазу, що супроводжується зменшенням ознак ішемії міокарда згідно результатів ХМ.

Впровадження результатів дослідження в практику

Основні результати дисертаційної роботи використовуються в навчально-педагогічному процесі на кафедрі внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, в практичній роботі кардіологічного і терапевтичного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №12».

Особистий внесок здобувача

Особистий внесок дисертантки в отриманні наукових результатів є основним і полягає у виборі напрямку дослідження, формулюванні мети та завдань дослідження, формуванні дизайну та визначенні популяції дослідження, виборі методів дослідження, проведенні переважного об'єму клінічних та інструментальних обстежень (ХМ, ВЕМ, забір крові для визначення параметрів гемостазу), формуванні бази даних отриманих результатів та проведенні їх аналізу, в т.ч. із застосуванням статистичних методів, формулюванні висновків та практичних результатів, підготовці наукових даних до публікацій. Особисто авторкою написані всі розділи дисертаційної роботи. Авторка брала активну участь у представленні матеріалів роботи на конференціях. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням авторки.

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри – доктор медичних наук, професор Лизогуб Віктор Григорович). Здійснювалася наукова співпраця з КНП «Київська міська клінічна лікарня №12» (головний лікар – Лобода Т.В.) та кафедрою біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Національного університету імені Тараса Шевченка (завідувач кафедри – доктор біологічних наук, професор Савчук О.М.), що підтверджено угодами про співпрацю.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були представлені на:

- XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Paris, France, July 8–13, 2017);
- the 63th Annual Meeting of the Scientific Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (Berlin, Germany, July 7-12, 2018);
- the 23th Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018);
- the 24th Congress of the European Hematology Association (Amsterdam, The Netherlands, June 13-16, 2019);
- Міжнародна науково-практична конференція «Львівський науковий форум» (Львів, Україна, 2-3 березня, 2020);
- XXII International scientific and practical conference “International trends in science and technology” (Warsaw, Poland, Feb 28, 2020);
- Conferenza scientifica e pratica internazionale “Le tendenze e modelli di sviluppo della ricerche scientifiche” (Roma, Italia, Marzo 13, 2020);
- Virtual Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Carrboro NC, USA, July 12-14, 2020);
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, Україна, 8-9 жовтня 2020 року);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього дня здоров'я (Київ, Україна, 2 квітня 2021 року).

Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 40 від 17 лютого 2021 року) та на фаховому семінарі на базі кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за участю співробітників кафедр пропедевтики внутрішньої медицини №1, пропедевтики внутрішньої медицини №2, пропедевтики внутрішньої

медицини №3, внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 47 від 20 квітня 2021 року).

Публікації

За темою дисертаційної роботи надруковано 14 наукових праць, з них 4 статті (2 статті у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України (категорія «Б»), 1 стаття у журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science (категорія «А»), 1 стаття у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу) та 10 тез (1 тези доповіді в матеріалах вітчизняної науково-практичної конференції, 9 тез доповідей в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій, конгресів та пленумів).

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дисертаційної роботи, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, 2 додатків.

Дисертаційна робота викладена на 219 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 43 таблицями і 18 рисунками. Список посилань містить 303 джерела, які займають 38 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості НС: історія становлення та виклики сьогодення, основні постулати та напрями розвитку.

НС пройшла тривалий період формування у якості нозологічної одиниці. Незважаючи на сумніви щодо актуальності та доцільності виокремлення даного стану [23], оскільки ряд питань щодо НС все ще залишається невирішеним, науковці продовжують дослідження, присвячені НС [24-26]. Якщо у 90-х роках ХХ століття сформувалося поняття НС, то наприкінці другого десятиріччя ХХІ століття наукова спільнота звертає увагу на генетичні особливості пацієнтів з НС [25], а також можливості вдосконалення діагностичних алгоритмів [24] та шкал оцінки ризиків [26]. Саме важливість двох останніх напрямів підкреслюється в рекомендаціях ЄТК 2020, присвячених веденню пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [10].

Термін «НС» вперше був вжитий Fowler N. у 1971 році [27] для позначення симптомокомплексу, що об'єднував в собі ряд станів, які супроводжувалися важкою транзиторною ішемією міокарда. На той час НС була досить невизначеним та всеохоплюючим діагнозом. Ще Heberden W. описував перебіг захворювання у пацієнта зі стенокардією наступним чином: «У грудях розвивається певний загрозливий стан, що супроводжується вираженими і досить специфічними симптомами. Особи з таким станом відчувають надзвичайно неприємний біль в грудях під час прогулянки, а особливо, якщо прогулюються після вживання їжі. Їм здається, що наближається їх час смерті. Після того, як ці відчуття тривають впродовж декількох місяців, вони вже не зникають настільки швидко після відпочинку, більше того можуть виникати навіть у спокої» [28].

У 1910 році Sir Osler W. відмітив, що саме посилення симптомів стенокардії часто є передвісником ІМ, та ввів термін «передінфарктна стенокардія» [29]. Його спостереження у своїх працях продовжили Sampson J. та Eliaser M. Jr. [30] та Feil H. [31], що описували синдром тривалого інтенсивного болю, який часто передував ІМ.

Три форми НС, а саме вперше виникла, прогресуюча та НС спокою, у 1973 році виділив Conti R. et al. [32].

Лише у 1989 році Braunwald E. чітко визначив НС, як стан, що зайняв проміжне становище між стабільною стенокардією (СС) та ІМ [33]. Перші рекомендації щодо ведення пацієнтів з НС опубліковані у 1994 році [34]. Напередодні, Braunwald E. запропонував чітку класифікацію НС. Так, за важкістю НС поділялася на три ступені, а саме НС, що вперше виникла або прогресуюча без болю у спокої, підгостра стенокардія спокою та гостра стенокардія спокою (I, II, III, відповідно). Залежно від клінічних обставин виникнення НС поділялася на вторинну чи первинну (присутні чи відсутні екстракардіальні причини, що посилюють ішемію міокарда), а також постінфарктну (виникла впродовж 2-х тижнів після ІМ) (А, В, С, відповідно) [33]. Наближена до запропонованої класифікація застосовується через понад 20 років, зокрема виділяють вперше виниклу, прогресуючу та НС спокою [16]. Виявлено незалежну від конфаундінгових факторів асоціацію груп А, В, С зі смертю (95%ДІ 2.106-22.009, ВШ 6.808, $p=0.001$), ІМ (95%ДІ 1.173-7.409, ВШ 2.948; $p=0.022$) та тромбозом після стентування впродовж 1-го року, але не 2-х (95%ДІ 1.566-13.782, ВШ 4.646, $p=0.006$). Також, ступені важкості не відносяться до фактору ризику виникнення вищезазначених ускладнень [35].

Формуванню бачення НС як нозологічної одиниці, що пов'язана з ішемією міокарда, але без його пошкодження, передували численні клінічні дослідження, присвячені перебігу захворювання, так і експериментальні щодо ймовірних причин розвитку даного стану.

Ще у 1858 році Virchow R. вперше описав особливості стінки коронарних артерій у пацієнтів з атеросклерозом. Він припустив, що пошкодження інтими судин ймовірно спричинене жировими відкладеннями та веде до розвитку запалення з формуванням бляшки [36]. Дослідження в цьому напрямі поглиблюються і деталізуються із застосуванням сучасних наукових методів впродовж понад 150 років.

Falk E. у 1983 році [37], Davies M. та Thomas A. у 1985 році [38] виявили, що причиною як гострого ІМ, так і пНС може стати атеросклеротична бляшка з ядром із ліпідних та запальних відкладень, що вкрита тонкою фіброзною покришкою.

Costopoulos C. et al. дослідили внесок структурного напруження бляшки та напруги зсуву судинної стінки на прогресування/ регрес коронарної бляшки, а також зміни її складу [39]. Нерівномірність розподілу атеросклеротичних бляшок вздовж коронарного дерева [40] свідчить на користь впливу локальних біомеханічних факторів на їх ініціацію та прогресування [39]. До того ж, одна і та ж атеросклеротична бляшка відрізняється за своєю структурою [41], що обумовлює зміну її стабільності [42], і, як наслідок, різну схильність до розвитку ускладнень [43]. Окремі рекомендації створені щодо оцінки напруги зсуву судинної стінки коронарних артерій [44]. Ця сила виникає під дією току крові та впливає на артеріальну стінку [43] та модулює характеристики ендотелію [45], стимулює гіперплазію інтими [46], в тому числі змінюючи активність синтезу факторів судинного гемостазу [47-49]. Зростання розмірів атеросклеротичної бляшки пов'язане з низьким рівнем напруження зсуву судинної стінки [50], водночас нестійкість бляшки обумовлена як зниженням, так і підвищенням рівня даного показника [51].

Активно досліджувалася і запальна теорія розвитку атеросклерозу, яку в 1999 році сформулював Ross R. [52]. І через 20 років дослідження в цьому напрямі продовжуються, адже запалення залучене в такі процеси як виникнення та прогресуванні атеросклеротичної бляшки з подальшим виникненням її нестабільності та формуванням тромбів на її поверхні [53], а також до розвитку гіперліпідемії та ендотеліальної дисфункції [54]. У пацієнтів з НС у плазмі крові реєструється підвищення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, інтерлейкін-17, TNF- α (Tumor Necrotic Factor α), С-реактивного протеїну, фібриногену, що свідчить на користь активації запального процесу [55]. Такі загальновідомі гематологічні індекси, як співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами, тромбоцитами та лімфоцитами, розподіл тромбоцитів, середній об'єм

тромбоцита, розподіл еритроцитів розглядаються в якості можливих діагностичних та прогностичних маркерів [53].

У 1959 році Prinzmetal M. et al. запропонували нову форму стенокардії, назвавши її варіантною. Вони припустили, що підвищений тонус атеросклеротично звужених судин може викликати критичне зменшення рівня постачання киснем певної ділянки міокарда [56]. Хоч більшість літературних джерел вказує, що надалі найбільш активно значення вазоспазму, як механізму динамічної коронарної обструкції, було описане Maseri A. et al. у 1975 році [57], однак варто зазначити, ще у 1960 році професор Олександр Леонідович М'ясников у своїй фундаментальній праці «Атеросклероз» присвятив окремий підрозділ значенню спазму коронарних артерій, у якому висловив свої припущення щодо ролі вазомоторних реакцій в патогенезі коронарних розладів [58]. Коронароспазм відносять до найбільш поширених діагнозів у групі INOCA (Ischemia with No Obstructive Coronary Artery disease) [59], що виникає як в епікардіальних, так і мікрovasкулярних коронарних артеріях [60]. Коронароспазм пов'язаний з підвищеним ризиком виникнення важких аритмій, в т.ч. фібриляції шлуночків, а також раптової смерті [61]. Окрім ролі автономної нервової системи вагоме значення у патогенезі даного стану відіграють ендотеліальна дисфункція, хронічний запальний процес, оксидативний стрес, гіперконтрактильність гладких м'язів [59]. Звертає на себе увагу зменшення поширеності даного феномену на тлі активного застосування блокаторів Ca^{2+} -каналів та статинів [62].

Наріжним каменем проведення диференційної діагностики між НС та ІМ являється тропоніновий тест. Ера тропонінових тестів розпочалася з 1965-го року, коли Ebashi S. et al. відкрили молекулу тропоніну [63]. З того часу безперестанно підвищується чутливість доступних тестів, що водночас супроводжується і зменшенням їх специфічності [23]. Так, чутливість hs-TnT (високочутливий тропонін Т) для виявлення ГКС становить понад 92%, тоді як його специфічність коливається в межах 35% [64]. Якщо для високочутливого кардіального тропоніну І (hs-cTnI) точкою відсічення вважати 1.2 нг/ л, то чутливість тесту складає 99.0 (95%ДІ 96.8%-99.7%), негативна прогностична здатність становить 99.5% (95%ДІ

98.4%-99.9%), що дозволяє ранню виписку 18.8% пацієнтів з низьким ризиком [65]. Тож, якщо спочатку тропоніновий тест розглядали виключно в цілях діагностики, то з 1992 року Hamm C. et al. задекларували також і прогностичне його значення [66]. Зокрема при порівнянні шкал стратифікації ризиків виникнення великих серцево-судинних подій у пацієнтів з болем у грудній клітці GRACE, TIMI та HEART кращу прогностичну цінність продемонструвала остання з-поміж згаданих, у якій враховується саме рівень тропоніну, а не будь-якого іншого кардіомаркеру (площа під кривою згідно бінарних логістичних моделей для вищезазначених шкал становить 0.797, 0.844 та 0.937, відповідно, $p < 0.0001$). За умови, що результат за оцінкою по шкалі HEART становить 3 та менше, чутливість дорівнює 99.5%, а негативна прогностична здатність – 99.0%, що дозволяє правильно класифікувати пацієнтів низького ризику [13].

У 2013 році «батько» НС Braunwald E. піддав сумніву доцільність існування НС як підрозділу ГКС, мотивуючи це підвищенням чутливості тропонінових тестів, що веде до виявлення тропоніну не лише у пацієнтів зі СС, але й у навіть цілком здорових осіб [23]. Однак незважаючи на скептицизм щодо існування діагнозу НС [67,68] ЄТК двічі випустило керівництва, які присвячені ГКС без елевації сегмента ST, що включали як рекомендації щодо менеджменту пацієнтів ІМ без елевації сегменту ST, так і з НС [69,10]. Водночас з'явилася конструктивна критика застосування hs-cTnI: все ще важливою є здатність лікаря клінічно оцінити ризики пацієнта; слід також уточнити критичні рівні тесту; зберігається необхідність стратифікації пацієнтів з урахуванням інших критеріїв; при високій чутливості страждає специфічність, а отже, підвищується навантаження на медичну систему [14].

Щодо підходів у терапії, то бачення оптимального ведення пацієнтів з ГКС, зокрема з НС, змінювалося неодноразово на тлі успіхів як інтервенційної кардіології, так і вдосконалення медикаментозної терапії.

Так, у 1929 році Forssmann W. виконав першу катетеризацію серця, а у 1956 році разом з Cournand A. та Richards D. був нагороджений Нобелівською премією «за їх відкриття стосовно катетеризації серця та патологічних змін у системі

кровообігу» [70]. У 1958 році вперше ввели контраст у праву коронарну артерію [71]. З того часу почався невпинний розвиток інтервенційної кардіології. Однак якщо у 1971 році науковці надавали перевагу інтервенційній методиці ведення пацієнтів з НС, то вже у 1978 році результати першого рандомізованого дослідження показали, що пацієнтам з НС, котрі отримують медикаментозну терапію, не обов'язково негайно проводити шунтування в ургентному порядку. Слід зазначити, що такий висновок був отриманий за умови, що більшість пацієнтів отримували нітрати, лише деякі – гепарин та β -адреноблокатори, ніхто не приймав ацетилсаліцилову кислоту (АСК) та блокатори Ca^{2+} -каналів [72].

Таким чином, з'явилось розуміння того, що радикальний підхід загалом не сповільнює процес атеро- і тромбогенезу. Водночас, низка груп препаратів продемонстрували свої позитивні ефекти на вищезазначені процеси.

Офіційно гепарин був відкритий у 1916 році під назвою *serphalin* молодим студентом медиком McLean J. [73], хоч ще наприкінці XIX століття і впродовж XX століття в експериментальних дослідженнях на моделях аналогічна водорозчинна субстанція виділялася з печінки тварин після провокації «пептонного шоку». Надалі, у практику були введені низькомолекулярні гепарини та фондапаринукс у 2002 році [74]. Першим антитромбоцитарним препаратом вважається АСК, історія застосування якої сягає понад 3500 років, часів давньої медицини шумерів та єгиптян. Однак офіційно зафіксована дата 1897 року, коли фармацевт Hoffmann F. синтезував аспірин, множинні ефекти якого досліджуються і по теперішній час. Завдяки своїй антитромбоцитарній дії АСК зайняла чільне місце у профілактиці кардіо-васкулярних ускладнень [75].

Першим блокатором аденозин дифосфату (АДФ) P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів став тиклопідин – пролікарство першого покоління з родини тієнопіридинів [76]. Преклінічні дослідження клопідогреля - пролікарства, що належить до другого покоління блокаторі АДФ P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів, - розпочалися у 1987 році, а через десять років запровадили його широкомасштабне застосування з метою попередження тромботичних ускладнень [77]. За даними рандомізованого дослідження CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent

Recurrent Events) (12562 пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST отримували аспірин у дозуванні <100 мг/ 101-199 мг/ >200 мг і клопідогрель у навантажувальній дозі 300 мг з подальшим переходом на 75 мг / плацебо) на тлі прийому комбінації аспірину з клопідогрелем зафіксовано зниження розвитку тромботичних ускладнень, водночас підвищувався ризик розвитку кровотеч при підвищенні дози АСК як при додаванні клопідогрелю (3.0%, 4.4%, 4.9%, $p=0.0009$), так і без (1.9%, 2.8%, 3.7%, $p=0.00001$) [78]. Слід зазначити, що виявлено низку особливостей клопідогреля: феномен залишкової тромбоцитарною реактивністю (30-40% пацієнтів), зміна антитромбоцитарної активності на тлі прийому інгібіторів протонної помпи, морфіну, а також залежно від віку. Чільне місце при веденні пацієнтів з ГКС зайняли препарати третьої генерації інгібіторів АДФ P2Y12 рецепторів тромбоцитів (празугрель – пролікарство, тикагрелор – лікарство циклопентил-тиразолопіримідин) [76]. З 2020 року при веденні пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST своє місце зайняв і ривароксабан [10], адже є дані, що препарати, які первинно створювалися з метою попередження утворення тромбів (селективні інгібітори фактору Ха), знижують частоту подій, що традиційно асоціювалися з тромбоцитарною активністю [79]. Однак, ще у 1948 році Wood P. презентував багатообіцяючі результати додавання оральних антикоагулянтів при веденні пацієнтів з гострою коронарною недостатністю [80].

Нітрогліцерин (гліцерил тринітрат) був синтезований Sombregno A. у 1847 році, і лише з 50-х років ХХ століття ізосорбїду динітрат та інші представники класу нітратів активно почали застосовуватися у клінічній практиці [81]. Тоді ж наприкінці 50-х Black J. відкрив β -адреноблокатори, які впевнено увійшли до арсеналу кардіологів [82]. Перші блокатори Ca^{2+} -каналів з'явилися у 60-х роках ХХ сторіччя, майже через 80 років після перших публікацій Ringer S. результатів своїх експериментальних досліджень на ізольованому серці про значення кальцію для підтримання життєдіяльності клітин [83]. Співпраця декількох лабораторій привела до відкриття інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (іАПФ), що надалі зарекомендували себе дієвими препаратами не лише для контролю АТ, але й при веденні пацієнтів з ІХС [84].

Мотиваційним підґрунтям для відкриття статинів стали праці Анічкова Миколи Миколайовича, який у 1913 році описав причинно-наслідковий зв'язок між холестерином та розвитком атеросклеротичних бляшок в аорті [85]. Результати його роботи були підтверджені у 60-х роках дослідженням «Семи Країн» (the Seven Countries Study) та Фремінгеймським дослідженням, що продемонстрували сильний асоціативний зв'язок між рівнем холестерину плазми крові та ризиком ІМ [86,87]. Недивно, що наукова спільнота здійснювала активний пошук можливості контролю рівня ліпідів крові. Дослідження фібрів, ніотинової кислоти, холестираміну демонстрували неоднозначні результати [88]. При значному зниженні ризику нефатального ІМ (на 25%) на тлі прийому клофібрату, частота фатальних ІМ не змінювалася, але підвищувалася смертність від всіх причин [89]. Низька переносимість ніотинової кислоти нівелювала її позитивний вплив на рівень смертності [90]. Багатоцентрове рандомізоване подвійно контрольоване дослідження LRC-CPPT (the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial), що включило 3806 безсимптомних чоловіків середнього віку з первинною гіперхолестеринемією (гіперліпопротеїнемія, тип II), поставило на меті перевірити чи зниження рівня холестерину впливає на ризик ІХС. Через 7.4 роки спостереження у групі, що отримувала холестирамін та гіполіпідемічну дієту, зниження рівня тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) було на 12.6% та 8.5% відповідно більшим в порівнянні з групою контролю (плацебо та гіполіпідемічна дієта). Крім того, у групі холестираміну зафіксоване статистично значуще зниження кардіо-васкулярної смертності на 24.0% та частоти нефатальних ІМ на 19.0% [91]. Найважливішим було те, що дослідження підтвердило припущення, що зниження рівня ТГ та ХС ЛПНЩ зменшує ризик кардіо-васкулярних подій, а також ще раз продемонструвало сильні причинно-наслідкові зв'язки між концентрацією ліпідів в патогенезі ІХС [88].

Смілива наукова гіпотеза Endo A. про те, що існують організми, які синтезують природні інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-СоА редуктази для захисту від мікроорганізмів, котрі потребують холестерин чи інші стероїди для підтримання своєї життєдіяльності, а також пошук серед понад 6000 видів мікроорганізмів,

успішно завершилися виявленням першого представника з групи статинів - мевастатину [92], лавиноподібної появи нових статинів та досліджень, пов'язаних з ними [88]. Статини включені до протоколів ведення пацієнтів з кардіо-васкулярними захворюваннями, в т.ч. НС, як з метою первинної профілактики [93], так і вторинної [94]. Активно досліджуються нестатинові препарати контролю ліпідного обміну, такі як інгібітори PCSK9 (пропротеїн конвертази субтилін/ кексин тип 9) езетиміб (інгібітор Niemann-Pick C1 подібного протеїну), моноклональні антитіла до PCSK9 (алірокумаб, еволокумаб, бокоцізумаб) [95,96,97], інклісіран [98], ікосапент етил [99], бемпедоева кислота [100], а також можливості терапії сайлестінгу генів [101].

Згідно останніх рекомендацій ЄТК пацієнти з НС відносяться до групи низького ризику [10], що передбачає їх ранню виписку без обов'язкового проведення інтервенційного втручання. Однак в еру доказової медицини при активному впровадженні парадигми індивідуалізованого підходу до вирішення питання тактики ведення пацієнта та беручи до уваги високу гетерогенність популяції пацієнтів з ГКС, в т. ч. з НС, особливо актуальною видається рекомендація щодо необхідності подальшого вдосконалення як діагностичних, так і прогностичних критеріїв. Крім того, зростає актуальність персоніфікованого підходу при виборі гіполіпідемічної терапії у конкретних групах хворих.

1.2. Сучасні погляди на функціонування системи гемостазу

Система гемостазу – це біологічна система, що завдяки взаємодії плазмових компонентів, формених елементів крові та ендотеліальних клітин підтримує належні реологічні властивості крові, зокрема її рідкий стан, і водночас забезпечує згортання крові при пошкодженні судинної стінки з метою попередження крововтрати та реканалізацію судин за рахунок розчинення тромбів за умови зупинки загрози кровотечі [102]. Виконання таких складних завдань здійснюється за умов злагодженої взаємодії плазмових факторів, фізіологічних антикоагулянтів, фібринолітичної системи, клітинних факторів формених елементів крові, факторів згортання та фібринолізу судинної стінки, навколишніх тканин. Їх співпраця

забезпечує підтримання балансу між станом гіпер- та гіпокоагуляції, ризиком тромбоутворення та кровотеч [103]. Варто додати, що система гемостазу виконує також ряд «негемостатичних» функцій, як от здатність «розпізнавати небезпеку» (патоген чи пошкодження у випадку асептичного запалення), участь у запальному процесі, міжклітинній комунікації, імунних процесах [104], підтриманні судинного гомеостазу [105], репарації [106].

Еволюція механізмів функціонування гемостазу пройшла майже 300-річну історію від перших праць Harvey W. до формулювання 4-х факторної моделі [106]. На сьогодні розглядається «традиційна» каскадна [107] та відносно нова клітинасоційована теорії гемостазу [108]. Кожна з моделей не виключає, а доповнює одна одну, цілком успішно співіснуючи в умовах сучасної науки. Якщо перша з них більш адаптована для трактування базових лабораторних показників, то друга - дозволяє більш повноцінно пояснити процеси, що залучаються до патофізіологічних змін при певних станах [102].

Традиційно виділяють два види/ ланки гемостазу: первинний та вторинний гемостаз або судинно-тромбоцитарна та коагуляційна ланки системи гемостазу, відповідно. Первинний гемостаз пов'язаний з утворенням тромбоцитарного згустка, так званого «білого» тромбу, у відповідь на пошкодження ендотелію. При вторинному гемостазі – завдяки утворенню фібринової сітки відбувається стабілізація тромбоцитарного згустка [107].

Обидві моделі гемостазу передбачають зовнішній та внутрішній шляхи згортання крові [107,108], хоч і з деякими модифікаціями у випадку клітинасоційованої моделі, які пов'язані з виявленням нових даних щодо значення клітинних компонентів при реалізації коагуляційних реакцій [108].

Реалізація внутрішнього шляху забезпечується факторами згортання крові – компонентами, що постійно присутні у внутрішньосудинному просторі (фактори гемостазу FXII, FXI, FIX, FVIII, FX). Зовнішній шлях ініціюється у випадку пошкодження ендотелію тканинним фактором, що розміщений в ендотеліальному просторі. Надалі відбувається каскадна активація факторів гемостазу FVII, FIX, FX, FV. Обидва шляхи завершуються утворенням протромбіназного комплексу (FXa,

FVa, Ca²⁺ та фосфоліпиди), що перетворює протромбін в тромбін, під дією якого фібриноген трансформується у фібрин [107].

У ході досліджень виявлено, що коагуляційні фактори знаходяться на поверхнях субендотеліальних клітин і тромбоцитів, що дозволило переглянути ряд механізмів з формуванням оновленої, дещо модифікованої моделі гемостазу. Основними постулатами клітинасоціюваної моделі гемостазу є наступні:

- аніонні фосфоліпиди мембран, рецептори і місця зв'язування клітин (тромбоцитів, лейкоцитів) забезпечують активацію, локалізацію та концентрацію коагуляційних білків;
- система гемостазу складається з факторів гемостазу (переважно білки за своєю природою, що у вигляді проензимів у невеликій кількості циркулюють у плазмі крові);
- всі попередньо виявлені реакції взаємодії між факторами системи гемостазу, протизгортаючої та фібринолітичної систем приймаються.

Принциповою відмінністю є те, що замість традиційних трьох фаз, а саме утворення протромбінового комплексу, тромбіноутворення та фібриноутворення, виділяють чотири фази процесу згортання крові: ініціація, ампліфікація (посилення), пропагація (поширення) і термінація [108].

При травмуванні судинної стінки кров контактує з клітинами, на поверхні яких знаходиться тканинний фактор – трансмембранний протеїн, що є високо афінним рецептором до факторів VII та VIIa [103]. Це запускає ряд послідовних реакцій ініціації: утворення комплексу TF-VIIa-Ca²⁺, активацію факторів FIX, FX, FV, формування комплексу Va-Xa-Ca²⁺, що стимулює утворення тромбіну [109]. Для збалансування процесів присутні механізми, що обмежують утворення тромбіну. До протизгортальної системи входять специфічний інгібітор шляху тканинного фактора (TFPI) і антитромбін III. TFPI утворює з FXa комплекс TFPI-FXa, що має властивість пригнічувати TF-VIIa-Ca²⁺ [108]. Антитромбін III інгібує тромбін і FXa, коли вони переходять з поверхні клітин в навколишнє середовище [110].

Під час фази ампліфікації відбувається активація тромбоцитів, з яких у плазму вивільнюються серотонін, АДФ, фВФ, фібриноген та інші фактори [111]. Тромбін

активує FV, FVIII. Обидва фактори пов'язані з фВФ та FXI. Саме зв'язок FVIII з фВФ перешкоджає руйнування останнього. ФВФ бере участь в у процесах адгезії та агрегації тромбоцитів за умови руйнування комплексу FVIII-фВФ [112]. Окрім цього, FVIII разом з фосфоліпідами мембран клітин та Ca^{2+} утворює комплекс, що активує FX, – «теназа/теназний комплекс».

«Протромбіназа», що є комплексом з FXa і FVa, відповідає за «тромбіновий вибух». Під час цього процесу з протромбіну утворюється низка проміжних молекул та велика кількість тромбіну, під дією якого фібриноген перетворюється у мономерний фібрин. ПТП являє собою сукупність молекул, що містять епітоп протромбінового походження [113].

Слід відмітити, що тромбоцити містять декілька основних типів гранул, а саме: щільні гранули (δ -гранули), α -гранули, лізосоми, T-гранули – кожен з яких відрізняється за вмістом. Більшість білків, що виділяють α -гранули тромбоцитів відносяться до факторів коагуляції, білків адгезії, факторів росту, медіаторів ангіогенезу та імунної відповіді. Серед них виділяють P-селектин, розчинний фібриноген, а також фВФ. Водночас у δ -гранулах зберігаються відносно невелика кількість молекул, зокрема полі- та пірофосфати, молекули невеликого розміру (АДФ, АТФ, Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , серотонін). У тромбоцитах переважають α -гранули в порівнянні з δ -гранулами [114,115].

Виявлено зв'язок між підвищенням концентрації серотоніну плазми крові, патологічними внутрішньоклітинними сигналами через серотонін та посиленням агрегації тромбоцитів. Однак багатогранність функцій серотоніну ускладнює вивчення значення даної молекули в процесах тромбоутворення. Відома роль серотоніну, як нейротрансмітера, при розвитку психіатричних захворювань та поведінкових розладів [116], включаючи і депресію [117], протіканні реакцій імунної системи [118], обміні речовин [119].

ФВФ, що утворюється у тільцях Вайбеля-Паладе ендотеліоцитів, α -гранулах тромбоцитів і суендотеліальній сполучній тканині, відіграє подвійну роль в процесах гемостазу [120]. ФВФ стимулює адгезію тромбоцитів шляхом прикріплення їх до субендотеліального матриксу пошкодженої судини. Також, фВФ

захищає фактор VIII від протеолітичної деградації, переважно циркулюючи у плазмі крові у зв'язаному з ним стані [121]. Крім того, оскільки фВФ відіграє значну роль в перебігу запальних процесів у судинах та виділяється у значній кількості при активації ендотеліоцитів з тілець Вайбеля-Паладе, його можна віднести до гострофазних білків [49]. З іншої сторони, фактор VIII та IX утворюють теназний комплекс, що є визначальною рисою фази пропагації на поверхні активованих тромбоцитів [108]. ФВФ долучається не лише до процесів, що пов'язані з гемостазом та тромбоутворенням. Відоме його значення і в процесах ангиогенезу, проліферації гладком'язових клітин, комунікації імунних клітин, метастазуванні [122].

До результатів третьої фази (пропагації) відносяться утворення фібрину, а також FXIIIa і фібринового згустку. Під час цієї фази активується FIX, продовжується формування теназного комплексу, і, як наслідок, формуються нові порції протромбінази, відбувається частковий протеоліз протромбіну та утворення тромбіну [108].

Процес утворення фібрину проходить декілька стадій. На першій стадії тромбін залучається до процесу активації фібриногену, що надалі перетворюється на фібрин-мономер, або розчинний фібрин (РФМК). Подальша його полімеризація та трьохвимірна структура забезпечують формування основи фібринового згустку.

Крім того, тромбін активує процеси, що підвищують стабільність фібрину та його стійкість до лізису. Це відбувається завдяки активації тромбіном фібрин стабілізуючого фактора – FXIII. Завдяки цьому факторові підвищується стабільність фібрину та стійкість фібринового згустку до лізису за рахунок формування міжмолекулярних глутаміл-лізілових ізопептидних зв'язків [123].

З урахуванням двонапрявленості функціонування системи гемостазу (не лише зупинка кровотеч, але й підтримання текучості крові та прохідності судин) виділяється четверта стадія – термінація, що була описана первинно при формуванні клітинної теорії гемостазу [108], однак як окрема стадія була виділена дещо пізніше. Зокрема описується, так звана протизгортальна система, завдяки якій підтримується рідкий стан крові. До цієї системи входить ряд речовин, що являються природними

фізіологічними антикоагулянтами, які й беруть участь у завершальній стадії гемостазу. До них відносять вище згаданий TFPI, антитромбін III, протеїн C та кофактори, протеїн S [124]. Так, комплекс TFPI-FVIIIa-TF інактивує попередньо активовані фактори згортання, інгібуючи коагуляцію. До процесу інгібування тромбіну та FXa долучається антитромбін III. Це відбувається при переході факторів з поверхні клітин із TF у навколишнє середовище. Після активації комплексом тромбін-тромбомодулін протеїни C та S дезактивують FVa і FVIIIa [108].

Система фібринолізу побудована на підтриманні балансу між ступенем активації плазміногену та мірою деградації фібрину. Виділяють 3 основних інгібітори системи фібринолізу, зокрема PAI-1, α_2 -антиплазмін, активований тромбіном інгібітор фібринолізу (TAFI). PAI-1 відноситься до родини інгібіторів серинових протеаз та інгібує протеазну активність активаторів плазміногену, забезпечуючи регуляцію фібринолізу шляхом утворення комплексів з активаторами плазміногену [125]. До основних активаторів плазміногену в судинному руслі відноситься ТАП, що секретується ендотеліоцитами та зберігається на їх поверхні. Отже, високі рівні PAI-1 в плазмі крові пов'язані з послабленням активності фібринолізу та підвищення тромбогенності плазми крові [126].

Слід згадати про важливе значення ендотелію в реалізації реакцій системи гемостазу. Так, на поверхні ендотеліоцитів відбувається синтез та експресія різноманітних біоактивних речовин, що впливають на тромбогенез, таких як: фВФ, простациклін, тромбомодулін, ендотелін, монооксид азоту, тромбопластин, інгібітор шляху тканинного фактора, ТАП, PAI-1 та інші [127].

Варто додати, що всі згадані ланки гемостазу перебувають у тісній взаємодії одна з одною. До прикладу, тромбоцити стимулюють не лише утворення тромбіну, є центром полімеризації фібрину, запускають ретракцію згустку, але й модулюють розчинення тромбу, стимулюючи фібриноліз. Інтактні тромбоцити, що циркулюють в крові, містять на своїй поверхні невелику кількість плазміногену. За умови тромбін-індукованої їх активації на мембранах активованих тромбоцитів

відбувається експозиція сайтів сполучення плазміногену. Активовані тромбоцити стимулюють активацію плазміногену ТАП на своїй поверхні [128].

Для практикуючого клініциста знання та розуміння основних постулатів та принципів функціонування системи гемостазу, що висвітлені як в класичній каскадній, так і в клітинасоційованій теоріях гемостазу, дозволять визначити присутність можливих зрушень та інтерпретувати їх, оцінити доцільність їх корекції та обрати її оптимальний варіант.

1.3. Роль змін у системі гемостазу в патогенезі нестабільної стенокардії

Коронароатеротромбоз лежить в основі розвитку ГКС [129,130]. Загальноприйнято, що, як правило, патогенетично розвиток ІМ без елевації сегменту ST та НС пов'язаний з внутрішньоінтимальними або пристінковими тромбами, в той час як ІМ з елевацією сегмента ST асоціюється з фібринозним тромбом, що спричинює оклюзію коронарних артерій [131].

У 1937 році Sampson J. та Eliazer M. Jr. [30] та Feil [31] припустили, що біль при передінфарктній стенокардії може бути пов'язаний з поступовим формуванням тромбозу. Але лише у 1966 році Constantinidis P. запропонував, що розвиток коронаротромбозу пов'язаний з пошкодженням стінки коронарної артерії, що вкрита атеросклеротичними бляшками [132]. Однак дані аутопсій виявили, що розвиток ГКС не завжди завершується тромботичною оклюзією, а часто вирішальним моментом при розвитку ГКС є пропагація тромбогенезу [133].

Активация тромбоцитів, як пусковий механізм гемостатичних та тромботичних процесів, призводить до формування «білого» тромбу, що збагачений тромбоцитами [134]. Дана концепція підтверджена численними експериментальними дослідженнями. Однак той факт, що лише однієї антитромбоцитарної терапії недостатньо, а застосування препаратів з антикоагулянтними властивостями покращує результати терапії, вказує на залученість коагуляційної ланки системи гемостазу [135], а до складу тромбів входить також і фібрин [136]. За даними досліджень, формування тромбів при розриві атеросклеротичної бляшки пов'язане не лише з процесом агрегації тромбоцитів, але й значною кількістю фібрину [137].

Гетерогеність складу тромбів пов'язана як із зовнішніми чинниками середовища, такими як динаміка току крові, особливості калібру судин [138], локальна доступність агоністів тромбоцитів, так і з внутрішніми тромбоцит-специфічними факторами (розмір тромбоцитів, їх об'єм та вік, кількість рецепторів на поверхні тромбоцитів, рівні цитоплазматичних, гранулярних та цитоскелетних протеїнів) [139].

Тривалий час недооцінювали важливість взаємодії між активністю тромбоцитів та процесами коагуляції. Показано, що цей процес відбувається завдяки прямому чи непрямому зв'язуванню факторів коагуляції з рецепторами на поверхні тромбоцитів [140]. Тромбін-серинова протеаза, що посилює експресію молекул клітинної адгезії, являється одним з ключових агоністів активації тромбоцитів, індукує секрецію прозапальних цитокінів, активує прозапальні реакції в атеросклеротичних бляшках та загострює процеси пошкодження судин в місцях вже присутнього ураження [141]. У ділянці атеросклеротично уражених ділянок судинної стінки виявлено високий рівень експресії тканинного фактору, що є пусковим для запуску процесів коагуляції, та відіграє ключову роль при визначенні міри тромбогенності у місці пошкодження бляшки [142]. Значення ланки коагуляції (фрагменти протромбіну F1+2, комплекс тромбін-антитромбін, розчинний фібрин) показане в тому числі і в пацієнтів з НС в порівнянні як зі СС, так і без ІХС [143,144], зокрема в субаналізі дослідження TRIM (The Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia) [145].

Значна увага приділяється вивченню ролі серотоніну при розвитку ІХС, зокрема ГКС [146-148]. Вивчення значення серотоніну у даної групи пацієнтів ускладнюється залучення нейротрансмітера до множинних патологічних процесів [116,118,119], зокрема й депресії [117], що є незалежним фактором розвитку ІХС, а також її ускладнень [149]. Крім того, серотонін розглядають як маркер коронарної мікросудинної дисфункції [150]. Для серотоніну властивий двонапрямлений вплив на тонус судин. За умови цілісності ендотелію серотонін діє як вазодилататор, в той час як при його пошкодженні – викликає вазоспазм [151]. Важливо враховувати також взаємодію між серотоніном та його специфічним транспортером SERT. Так, зниження щільності молекул SERT, що «очищають» плазму крові від серотоніну,

веде до сповільнення зниження концентрації серотоніну плазми крові та можливого розвитку тромботичних ускладнень [152]. Слід додати, що серотонін крові має здатність стимулювати чутливі до ішемії кардіальні аферентні закінчення шлуночків серця через специфічні рецептор-опосередковані механізми [153].

При НС важливе значення відіграє запальний процес в пошкодженому ендотелії коронарних судин [154]. Показано, що ендотеліоцити з атеротромботично уражених ділянок коронарних артерій володіють меншою здатністю до проліферації, міграції, ангиогенезу [155]. Крім того, продовжуються дослідження щодо фВФ – гострофазного мультимерного білку, що зберігається як в альфа-гранулах тромбоцитів, так і в тільцях Вайбеля-Паладе ендотеліоцитів. Продемонстрована його визначальна роль в адгезії тромбоцитів до скомпроментованого субендотелію та агрегації тромбоцитів [156].

Виділяють два типи пошкодження атеросклеротичної бляшки, а саме розрив та ерозія, патоморфологічним підґрунтям для яких є фіброатерома з тонкою покришкою та патологічне потовщення інтими або фіброатерома, що зустрічаються у співвідношенні 2:1, відповідно [157]. Перший тип характеризується пошкодженням тонкої фіброзної покришки, в результаті чого можливим стає контакт тромбогенного некротичного ядра з циркулюючою кров'ю. Слід додати, що для такої атеросклеротичної бляшки характерним є присутність значної кількості прозапальних клітин (макрофагів, Т лімфоцитів), підвищена неоваскуляризація та поодинокі гладком'язові клітини, тому саме запальний процес відіграє провідну роль при дестабілізації атеросклеротичної бляшки за умови її розриву [158]. Ерозія атеросклеротичної бляшки визначається за умови відсутності розриву при наявності тромбозу у просвіті судини [159]. Для ерозії властивим є значна кількість гладком'язових клітин та матрикс з протеогліканів, зокрема верзикану та гіалуронану, при невеликому некротичному ядрі [160]. Гіалуронан - це екстрацелюлярний матриксний полісахарид, що синтезується різними клітинами судинної стінки та інфільтрованими запальними клітинами. Він активно взаємодіє з фібрином, фібриногеном, фібронектином і високо сприйнятливий до тромбозу [161]. Також, для гіалуронанерозованих бляшок властива деградація до прозапального

низькомолекулярного типу, що призводить до активації та відкріплення ендотелію, а також більш активного приєднання тромбоцитів-моноцитів та тромбоутворення [162]. Крім того, такі атеросклеротичні бляшки характеризуються присутністю нейтрофільних екстрацелюлярних пасток (NETs). За умови турбулентності кровотоку в ділянці ерозованого ендотелію знижується функціональна здатність ендотеліальних клітин, запускається направлений рух нейтрофілів, десквамація ендотеліальних клітин, формування NETs, та TLR2-залежний тромбоз (TLR – Toll Like Receptors). Застосування терапії статинами, для яких властива стабілізація покривки атеросклеротичної бляшки, змінює структуру механізмів дестабілізації атеросклеротичних процесів в сторону ерозії, але не розриву [163].

Враховуючи всі вищезгадані механізми тромбогенезу, що запускаються при НС, не дивно, що значна увага приділяється вивченню ролі системи фібринолізу в процесі розвитку ІХС, а зокрема при НС, а також для діагностики та оцінки ризиків [129,164]. Якщо значення ПАІ-1 показане при формуванні атеросклеротичних бляшок [165], то роль ТАП тісно пов'язана із процесами запалення та пошкодження ендотеліоцитів [166]. Показано, що ослаблення фібринолітичного потенціалу, що проявляється зниженням співвідношення між ТАП і ПАІ-1 плазми крові, пов'язане із підвищенням ризику розвитку великих серцево-судинних подій [167]. Варто додати, що за даними тромбоеластографії ризик великих серцево-судинних подій підвищується як при гіперфібринолізі (LY30>3.0%) (ВШ 2.275, 95%ДІ 1.241-4.172, $p=0.003$), так і при гіпофібринолізі (LY30<0.8%) (ВШ 1.196, 95%ДІ 0.679-2.109, $p=0.535$) [168].

Не викликає сумнівів, що при ГКС дисфункція ендотелію відіграє одну з превалюючих ролей, що підтверджується підвищенням фВФ (як показник ендотеліальної дисфункції), тканинного фактору (фактор коагуляції) та інтерлейкіну 6-го типу плазми крові (маркер запалення) [169].

Таким чином, сукупність факторів, таких як активація тромбоцитів, коагуляційного каскаду за умов запалення, оксидативного стресу, гіпоксії на тлі зміненого току крові та вазоконстрикції, дисбаланс параметрів фібринолізу сприяє виникненню ГКС, в тому числі НС [163].

Звертає на себе увагу, що при дослідженні пацієнтів з НС недостатньо врахована гетерогенність даної популяції. Так, хоч підтверджений різний прогноз у пацієнтів з НС залежно від клінічного типу [35], однак зберігається брак даних щодо особливостей гемостазу у цих підгрупах. Враховуючи важливість факторів гемостазу в патогенезі НС, а також інших нозологій, що супроводжуються больовим синдромом в грудній клітці, перспективним видається розглянути фактори гемостазу як можливі біомаркери для проведення диференційної діагностики. Відкритими залишається питання щодо можливості застосування низки параметрів гемостазу як прогностичних маркерів у пацієнтів з ІХС загалом та НС зокрема.

1.4. Плейотропні властивості класу статинів для корекції параметрів системи гемостазу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Статини (оборотні конкурентні інгібітори 3-гідрокси-метилглутарил коензим А редуктази) відомі своєю властивістю попереджувати ряд кардіоваскулярних захворювань. Першочергово, цей механізм забезпечується за рахунок зниження рівня холестерину сироватки крові через інгібування біосинтезу холестерину в печінці, шляхом регуляції рецепторів ЛПНЩ у печінці, підвищення кліренсу ХС ЛПНЩ. Водночас, ряд досліджень описує ймовірність існування додаткових, непов'язаних з основним механізмом дії, властивостей, так званих плейотропних [17]. До таких ефектів відносять вплив на процеси запалення [170], регресію атеросклерозу [171], стабілізацію бляшки [172], аутофагію [173], оксидативний стрес [174], імуномодельючий ефект [175], ендотеліальну функцію [20], вплив на гемостаз [176], зокрема антикоагулянтні властивості [177], кожен з яких відомий своїм кардіопротективним компонентом. Слід зазначити, що вищезгадані ефекти значно перехрещуються з основним механізмом дії статинів. Це досить ускладнює вивчення плейотропізму статинів стосовно розвитку та прогресування атеросклерозу, та ІХС зокрема [17].

На користь антикоагулянтних властивостей статинів, як одного з їх численних плейотропних ефектів, свідчить ряд досліджень. Якщо Thompson G. показав, що зменшення рівня ЛПНЩ шляхом аферезу призводить до зменшення

прокоагулянтних протеїнів плазми крові [178], то ще раніше у 1997 році чи не вперше Colli S. et al. експериментально продемонстрували, що флувастатин дозозалежно інгібує активність тканинного фактору – глікопротеїну, що активує фактор X в X_a [179]. Цю властивість статинів, зокрема симвастатину 20 мг/ добу впродовж 8 тижнів, підтвердив Ferro D. et al. у тому ж році у осіб з полігенною гіперхолестеринемією [180], а також Krysiak R. у пацієнтів з гіпертригліцеридемією на тлі прийому симвастатину 40 мг/ добу впродовж 90 днів (зниження рівня фібриногену, фактору VII, ПАІ-1 без зміни концентрації фВФ) [181]. Водночас, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) на тлі терапії іАПФ у групі, що впродовж 6 тижнів приймала флувастатин 80 мг/ добу, зафіксовано зниження концентрації фВФ ($p=0.03$) та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) ($p<0.01$) [182]. У дослідженні, що проводилося у 2-х клініках Данії, пацієнти, що приймали статини впродовж 1.5-3 місяців, зменшували дозу антагоністів вітаміну К [183]. Mobarrez F. et al. зафіксували зниження утворення тромбіну (F1+2) та експресії тканинного фактору у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок на тлі терапії аторвастатином впродовж 8 тижнів [184]. Слід зауважити, що ефект впливу статинів на процеси коагуляції виявляється вже на 3-й день терапії статинами, на що вказали Sanguingi V. et al., зафіксувавши зниження концентрації фрагментів F1+2 протромбіну у пацієнтів з гіперхолестеринемією на тлі терапії аторвастатином 10 мг/ добу [185], а також Undas A. et al., що виявили зниження утворення тромбіну, фактору Va, в тому числі за рахунок прискореної С-опосередкованої інактивації останнього, у пацієнтів з ХС ЛПНЩ >130 мг/ дл на тлі терапії симвастатином 40 мг/ добу [186]. Однак механізм антикоагулянтної дії статинів все ще залишається незрозумілим.

Окремої уваги заслуговує дослідження Park H. et al., у якому у пацієнтів з цукровим діабетом, ХС ЛПНЩ понад 100 мг/ дл та ТГ менш як 400 мг/ дл, але без ІХС, вивчали вплив різних статинів (симвастатин 20 мг/ дл, аторвастатин 10-20 мг/ дл, розувастатин 5-10 мг/ дл, пітавастатин 2 мг/ дл, правастатин 40 мг/ дл) впродовж 3 місяців спостереження не лише на фактори коагуляції (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII), активність коагуляції (протромбіновий час, активований

частковий тромбопластиновий час, утворення тромбіну), але й оцінювали антикоагулянтні фактори (антитромбін, активність протеїну С, інгібітор шляху тканинного фактору (TFPI – tissue factor pathway inhibitor)). Так, було виявлене співставне зниження як прокоагулянтних показників (величина ендogenous тромбінового потенціалу, факторів гемостазу FII, FV, FVIII, FIX, FX), так і фактору з антикоагулянтними властивостями антитромбіну [187].

Виявлений вплив ряду статинів і на фВФ. У мета-аналізі на основі аналізу 21 рандомізованого клінічного дослідження Sahebkar A. et al. продемонстрували статистично значуще зниження рівнів фВФ:Ag на тлі терапії статинами (SMD: -0.54, 95%CI: -0.87, -0.21, $p=0.001$). Субаналіз засвідчив, що найбільш виражений ефект зниження був виявлений у групах симвастатину (SMD: -1.54, 95%ДІ: -2.92, -0.17, $p=0.028$) і правастатину (SMD: -0.61, 95%ДІ: -1.18, -0.04, $p=0.035$), але не у групах флувастатину (SMD: -0.34, 95%ДІ: -0.69, 0.02, $p=0.065$), аторвастатину (SMD: -0.23, 95%ДІ: -0.57, -0.11, $p=0.179$) і розувастатину (SMD: -0.20, 95%ДІ: -0.71, 0.30; $p=0.431$). Крім того, ефект був більш виражений при тривалішому періоді спостереження. Більше того, ефект проявлявся лише в дослідженнях, що передбачали лікування високими дозами статинів [188].

У дослідженні METEOR (A study Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin 40 mg) було показано, що ймовірними посередниками між статинотерапією та процесом коагуляції є позаклітинні везикули ЛПНЩ плазми крові, оскільки різні ефекти розувастатину були виявлені на концентрацію плазміногену у позаклітинних везикулах ЛПНЩ та плазмі крові, хоч і не відрізнялися щодо фВФ. У пацієнтів з субклінічним атеросклерозом через 2 роки терапії розувастатином в дозі 40 мг було виявлено підвищений рівень плазміногену та фВФ у позаклітинних везикулах ЛПНЩ плазми крові. Слід додати, що у плазмі крові концентрація плазміногену на тлі терапії розувастатином підвищувалася у меншій мірі, ніж у групі плацебо, SerpinC1 статистично значущо більше знижувався на тлі терапії розувастатином, водночас підвищення концентрації фВФ було співставним у групах [189].

При проведенні post hoc аналізу дослідження START (STAtins Reduce Thrombophilia) у пацієнтів з венозною тромбоемболією, яким додавали розувастатин після відміни антикоагулянтів, виявили підвищення фібринолітичного потенціалу в порівнянні з пацієнтами, що не отримували розувастатин. Зокрема, у пацієнтів, що приймали розувастатин, знизилася середній час лізису згустку на 8.75 хв. (95%ДІ -13.8, -3.72), рівні інгібітору плазміну на 0.05 Од./мл (95%ДІ -0.07, -0.02) та активність інгібітору тромбін-активованого фібринолізу на 4.77% (95%ДІ -6.81, -2.73) [190].

Декілька обсерваційних когортних та випадок-контроль досліджень продемонстрували можливість статинів забезпечувати первинну та вторинну профілактику венозного тромбоемболізму. Так, за результатами дослідження JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) прийом розувастатину 20 мг/добу знижує ризик венозного тромбоемболізму на 43%. Однак пацієнти відносилися до групи низького ризику, та й частота ускладнень теж була низькою. На думку науковців, ця властивість статинів не пов'язана з їх основним механізмом дії, а більшою мірою пояснюється протизапальною та антиоксидантною дією, а також блокадою деградації антитромботичних протеїнів [191].

Як було зазначено вище, тромбоцити теж впливають на коагулянтні властивості плазми крові шляхом екскреції тканинного фактору прокоагулянтної активності тромбоцитів (TF-РСА). У пацієнтів з високим рівнем ХС ЛПНЩ при підвищених вихідних рівнях ХС тромбоцитів, концентрації тканинного фактору та його активності у 1.5, 2.3 та 2.5 разів відповідно на тлі терапії розувастатином 20 мг впродовж 1 місяця, але не аторвастатином 80 мг, виявлені нормалізація ХС тромбоцитів, тканинного фактора та утворення фактору Ха, а також незначне підвищення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). При цьому, не було зафіксовано гіперагрегації чи ендогенної генерації тромбіну. Автори припускають, що саме нормалізація TF-РСА у пацієнтів з гіперхолестеринемією може стати новою ціллю для попередження атеротромбозу [192].

Ловастатин індукує каспаз-залежний апоптоз тромбоцитів. При цьому ловастатин хоч і не впливає на активацію тромбоцитів, але послаблює функцію тромбоцитів та зменшує кількість тромбоцитів, що циркулюють *in vivo*. Це ймовірно є причиною можливої тромбоцитопенії та геморагії, що виникають на тлі прийому статинів. Так, було показано, що ловастатин дозозалежно впливає на деполаризацію мітохондріального внутрішнього трансмембранного потенціалу, що призводить до активації Ваk, подавлення Bcl-XL, активації каспаз-3/8/9, ослаблюється колаген- та тромбін-індукована агрегація тромбоцитів без посилення експресії P-селектину чи приєднання PAC-1 (procaspase-activating compound 1) [193]. Виявлено зменшення середнього об'єму тромбоцитів на тлі прийому розувастатину у дозі 40 мг впродовж 6 місяців у пацієнтів із цукровим діабетом. При цьому не було зафіксовано кореляційного зв'язку між змінами середнього об'єму тромбоцитів та концентрацією ХС ЛПНЩ, що вказує на неліпідзалежну природу змін даного показника [194].

Також, досліджена здатність розувастатину та флувастатину гальмувати MRP4-опосередкований транспорт (MRP4 – multidrug resistance protein 4) сфінгозин-1-фосфату (S1P) *in vitro* та значно послабити ендогенне вивільнення S1P з тромбоцитів, що активується агоністами, *ex vivo*. Якщо врахувати, що S1P виділяється саме з активованих тромбоцитів, то дане спостереження свідчить про модулюючий ефект статинів на атеротромбоз [195].

Крім того, терапія високими дозами розувастатину характеризується підвищенням рівня вітаміну D та зниженням реактивності тромбоцитів під дією ряду індукторів, таких як арахідонова кислота ($p=0.02$), колаген ($p=0.004$), тромбін-активуючий пептид ($p=0.07$), АДФ ($p=0.002$). Вплив розувастатину на рівень вітаміну D має особливу важливість в аспекті протизапальних та антитромботичних властивостей останнього. При цьому пацієнти з більш значним підвищенням концентрації вітаміну D характеризувалися більш вираженим інгібуванням тромбоцитів на тлі прийому подвійної антитромбоцитарної терапії [196].

Не менша увага приділена і впливу статинів на фібринолітичну систему, в тому числі фібринолітичний потенціал плазми крові [21,197-200]. Sahebkar A. et al. у

мета-аналізі, до якого ввійшли 16 РКД, засвідчив вплив статинів на зниження концентрації ПАІ-1 плазми крові (WMD -15.72 нг/мл, 95%ДІ -25.01, -6.42). Результати субаналізу показали, що найбільш виражений цей ефект у групі ліпофільних статинів, зокрема аторвастатину (WMD -20.88 нг/мл, 95%ДІ -28.79, -12.97, $I^2=97%$) [21,198]. Водночас, Shessarenko J. et al. продемонстрували можливість короткотривалої терапії розувастатином 40 мг/дл статистично значуще знижувати концентрацію ПАІ-1 ($\delta=-1.573$ пг/мл, $p<0.001$) у пацієнтів зі стабільною коронарною хворобою після проведення планового черезшкірного коронарного втручання [197]. Суперечливі дані щодо динаміки концентрації ТАП. Більшість досліджень вказують на підвищення рівня ТАП на тлі терапії статинами [198-200], деякі ж дослідники не реєстрували жодної динаміки [201]. Ймовірно, це пов'язане з особливостями популяцій пацієнтів, що включенні в дослідження. Загалом же вплив статинів на такі фактори фібринолізу, як ТАП і ПАІ-1, характеризувався протилежною напрямленістю змін.

Таким чином, виявлені свідчення впливу статинів на всі ланки гемостазу. Важливо відмітити, що з'являються дослідження, котрі описують не лише зміни загальноприйнятих ланок системи гемостазу в цілому, але можливі точки прикладення даних препаратів на конкретні ланки процесу гемостазу. При цьому, все ще зберігається ряд питань стосовно механізмів реалізації плейотропних ефектів даної групи препаратів. Однак, дослідження вказують на властивість статинів протидіяти процесам тромбозу, впливаючи як на процеси формування, так і усунення тромбів.

Наслідками блокування статинами мевалонового шляху є не лише зменшення синтезу холестерину, але й попередження ізопrenoїд опосередкованого синтезу, зокрема продукції фарнезилпірофосфату (ФПФ) та джеранілджеранілпірофосфату (ДДПФ) [202]. Це призводить до посттрансляційної модифікації G протеїнів (Ras та RhoA, Rac1, Cdc42) [203], що проходять фарнезиляцію та джеранілджеранілізацію, відповідно, [204] – процеси, які є ключовими для розуміння плейотропізму статинів [17]. Дані протеїни впливають на такі важливі функції клітини, як диференціація, проліферація, цитоскелет, апоптоз [204]. Одним з механізмів реалізації

плейотропних властивостей статинів щодо системи фібринолізу є посттрансляційна модифікація G протеїнів, при чому шляхи підвищення концентрації ТАІ та зниження ПАІ-1 відмінні [205].

Для статинів властиво нормалізувати ендотеліальну функцію не лише шляхом впливу на холестеринемію, підвищений рівень якої є одною з причин зниження біодоступності оксиду нітрогену (NO) ендотеліального походження. Статини стимулюють ендотеліальну NO синтазу (eNOS) і, як наслідок, підвищують біодоступність NO. До інших механізмів впливу статинів на eNOS відносять інгібуванням Rho-Associated Coiled-Coil Kinase (ROCK) активація фосфатидилінозитол 3-кіназа/ протеїн кіназа Akt шляху. Адже ROCK знижує синтез eNOS, а Akt шляхом фосфорилування eNOS підвищує активність останньої [206]. Також, описана здатність статинів модулювати виділення NO через мікроРНК [207]. Виявлено, що як аторвастатин, так і розувастатин мають здатність впливати на описані процеси [208].

Один з механізмів реалізації антитромботичних властивостей статинів пов'язаний з їх здатністю знижувати рівень окиснених ЛПНЩ, які інтегруються в макрофаги за допомогою CD36/TLR4/TLR6 гетеротримерного комплексу та індуюють експресію гена тканинного фактору через активацію фактору NF-κB. Така властивість статинів впливає на пролонгацію часу оклюзії судини за умови розвитку артеріального тромбозу [209]. Слід додати, що окиснені ЛПНЩ підвищують активність ендотеліальної miR-652-3p та знижують експресію білка ISL, підвищують активацію eNOS та продукцію NO. Liang L. et al. в експерименті виявили, що симвастатин гальмує ендотеліальну miR-652-3p в умовах дисліпідемії [20].

Для атовастатину властиве сповільнення активації тромбоцитів, що призводить до гальмування тромбозу [210]. Також, аторвастатин стимулює мікроангіогенез та напрямлений рух (homing) клітин-попередниць ендотеліоцитів до ішемізованих тканин [211]. Ця властивість статинів, що в т.ч. реалізовується через зниження ПАІ-1, може бути застосована для більш успішної імплементації клітинної терапії. Так, показано, що симвастатин модулює міграцію клітин [212].

В експериментальних моделях на тлі терапії аторвастатином виявлена тенденція до зниження рівня DKK-1 (Dickkopf-related protein) – протеїн родини Dickkopf, – за рахунок впливу на Cdc42, Rho, Rac джеранілджеранільовані протеїни, що веде до гальмування сигнального шляху WNT. Це призводило до зниження концентрації ПАІ-1, сповільнення активації тромбоцитів [213].

Розглядаються можливість реалізації впливу статинів на гемостаз через родину KLF факторів (Kruppel-like factors), що відіграє важливу роль у функціонуванні судинної стінки, зокрема KLF 2, 4, значення яких має місце у процесах тромбозу. Так, KLF 2 і KLM 4 в умовах запального процесу гальмують синтез таких протромбогенних факторів, як ПАІ-1 і тканинний фактор, і натомість посилюють секрецію антитромбогенного тромбомодуліну [214].

Ще один напрям реалізації плейотропних властивостей статинів – їх вплив на везикули тромбоцитарного походження, що відіграють важливу роль в патогенезі кардіоваскулярних захворювань і, як наслідок, діагностиці та прогнозуванні даних станів. Залежно від тригерів вивільнення везикули тромбоцитарного походження демонструють про/ антикоагулянтні властивості, стимулюють агрегацію [184]. Уваги щодо можливого впливу статинів заслуговують і везикули ендотеліоцитарного та еритроцитарного походження, що в першу чергу реагують при дисліпідемії [215].

Дослідження, присвячені вивченню можливості статинів впливати на активацію певних ядерних рецепторів, продемонстрували ряд внутрішньо групових відмінностей. Більшість статинів, переважно ліпофільних, мають властивість активувати PXR. Ця здатність з-поміж інших статинів описана і для аторвастатину і, в значно меншій мірі, для розувастатину, як гідрофільного. Водночас більшість статинів виявилися слабкими агоністами CAR на відміну від розувастатину. Виявлено, що розувастатин на відміну від аторвастатину активував фарнезоїд-Х-рецептори, що, у свою чергу, мають властивість посилювати експресію PXR, а відповідно й всіх PXR-опосередкованих функцій. Ймовірно, розувастатин може впливати на PXR опосередковано, хоч і значно меншою мірою в порівнянні з аторвастатином [216]. PXR, як група ядерних рецепторів, що відомі своїми

геномними функція (транскрипційна регуляція), а також, в меншій мірі, негеномними функціями, виявлені у тромбоцитах, а також ендотеліоцитах, та впливають на активацію тромбоцитів, процеси тромбозу та гемостаз [217].

Заслуговує уваги дослідження, що проведене Maciejak A. et al., вивчаючи вплив чотирьох статинів (симвастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин) на ріст та метаболізм дріжджових клітин (*Saccharomyces cerevisiae*). Застосування таких моделей виправдане, оскільки мевалонові шляхи у людей та дріжджів мають дуже багато спільних рис. Зокрема, всі кроки, починаючи з утворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-СоА до синтезу зимостеролу, – однакові. Окрім того, у даному дослідженні в якості моделей застосовувалися генномодифіковані дріжджі, у частини з яких проходила експресія людської 3-гідрокси-3-метилглутарил-СоА редуктази. Виявили, що статини значно знижували рівень попередників стеролів та мінімально впливали на ергостерол (аналог холестерину у дріжджів). У експерименті підвищувалася експресія генів, що кодували ферменти біосинтезу стеролів, водночас вплив статинів на гени нестеролового ізопреноїдного шляху (коензим Q, доліхоловий синтез, преніляція білка), як і на синтез його білків (Rer2, Coq3) був досить різнонаправленим. Найбільш виражений вплив на ріст дріжджових клітин був виявлений у флувастатину, меншої інтенсивності – у аторвастатину та розувастатину, і найслабший – у симвастатину. Цікаво, що вплив розувастатину на експресію генів, відповідальних за синтез білків шляху синтезу убихінону, доліхолу, преніляції протеїнів, значно відрізнявся від інших статинів. Якщо всі інші статини інгібували експресію цих генів, то розувастатин – вибірково: індукував експресію BTS1, COQ3 та RER2, а експресія генів COQ2, CAT5, SEC59 – незначно ослаблювалася. Ймовірно, цим можуть бути обумовлені різні плеiotропні ефекти, що властиві для статинів [218]. Значення кожного з вищезгаданих генів ще не до кінця вивчене.

Слід зауважити, що переважна більшість досліджень присвячена довготривалим ефектам статинів, в т. ч. плеiotропним з впливом на параметри гемостазу [176,180,181,183,184,187,189,194,198-200,219,220], тоді як кількість тих, що вивчали короткотривалі, - значно менша [185,186,192,197,221].

Підсумовуючи вище сказане, незважаючи на численні дослідження, які присвячені плейотропним властивостям статинів стосовно впливу на різні ланки гемостазу та їх антитромботичні властивості [222,223], відкритим залишається питання не лише щодо механізмів, які пояснюють описані ефекти, а й стосовно ролі статинів у модулюванні кардіоваскулярних ризиків через вплив на фактори гемостазу.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Критеріями включення пацієнтів у дослідження з урахуванням цілей та завдань роботи були хворі, госпіталізовані у кардіологічне відділення КНП «КМКЛ №12» з попереднім діагнозом «нестабільна стенокардія», що отримували терапію згідно протоколів ведення пацієнтів з діагнозом «нестабільна стенокардія», 20 пацієнтів з СС, а також 10 осіб групи контролю. Пацієнти брали участь у дослідженні після підписання інформованої згоди. Хворі були включені в дослідження за період 2017-2019 рр.

Всі пацієнти отримували терапію відповідно до діагнозу згідно національних протоколів [224,225]. Пацієнтам з НС призначалися нітрати (інфузійний розчин нітрогліцерину), АСК, клопідогрель, еноксапарин 0.5 мг/ кг 2 рази/ добу п/шк, статин, β-адреноблокатор, іАПФ (або сартан), інгібітор протонної помпи. Пацієнти зі СС приймали АСК, статин, β-адреноблокатор, іАПФ, інгібітор протонної помпи, нітрати за показаннями для купування нападу стенокардії.

До критеріїв виключення пацієнтів з даного дослідження відносилися стани з доведеним впливом на параметри гемостазу, а саме: інсульт, ІМ в анамнезі, вади серця, постійна форма фібриляції/ тріпотіння передсердь, кардіоміопатії, ураження міокарда неішемічного генезу, серцева недостатність ІІБ-ІІІ, захворювання крові (в т.ч. коагулопатії, анемія), тромбофілічні стани в анамнезі (в т.ч. варикозне розширення вен нижніх кінцівок), ендокринологічні захворювання (в т.ч. цукровий діабет), травми та кровотечі (в т.ч. шлунково-кишкові) впродовж останніх 6 місяців, захворювання печінки, швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/ кг/ 1.73м², будь-які інші хронічні захворювання в стадії декомпенсації, онкологічні та інфекційні захворювання.

Загалом, у дослідження було включено 182 пацієнти віком від 45 до 70 років, які перебували на обстеженні та лікуванні у кардіологічному відділенні КНП «КМКЛ №12» за період 2017-2019 рр. Більшість пацієнтів (152 (83.5%)) були

доставлені екстреною медичною допомогою з попереднім діагнозом «ГКС: нестабільна стенокардія», а 20 (11.0%) пацієнтів зі СС – госпіталізовані у плановому порядку, 10 осіб добровольців склали групу контролю. У всіх пацієнтів проведено ретельний збір анамнестичних даних, загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Дизайн даного обсерваційного дослідження наведений на рисунку 2.1.1.

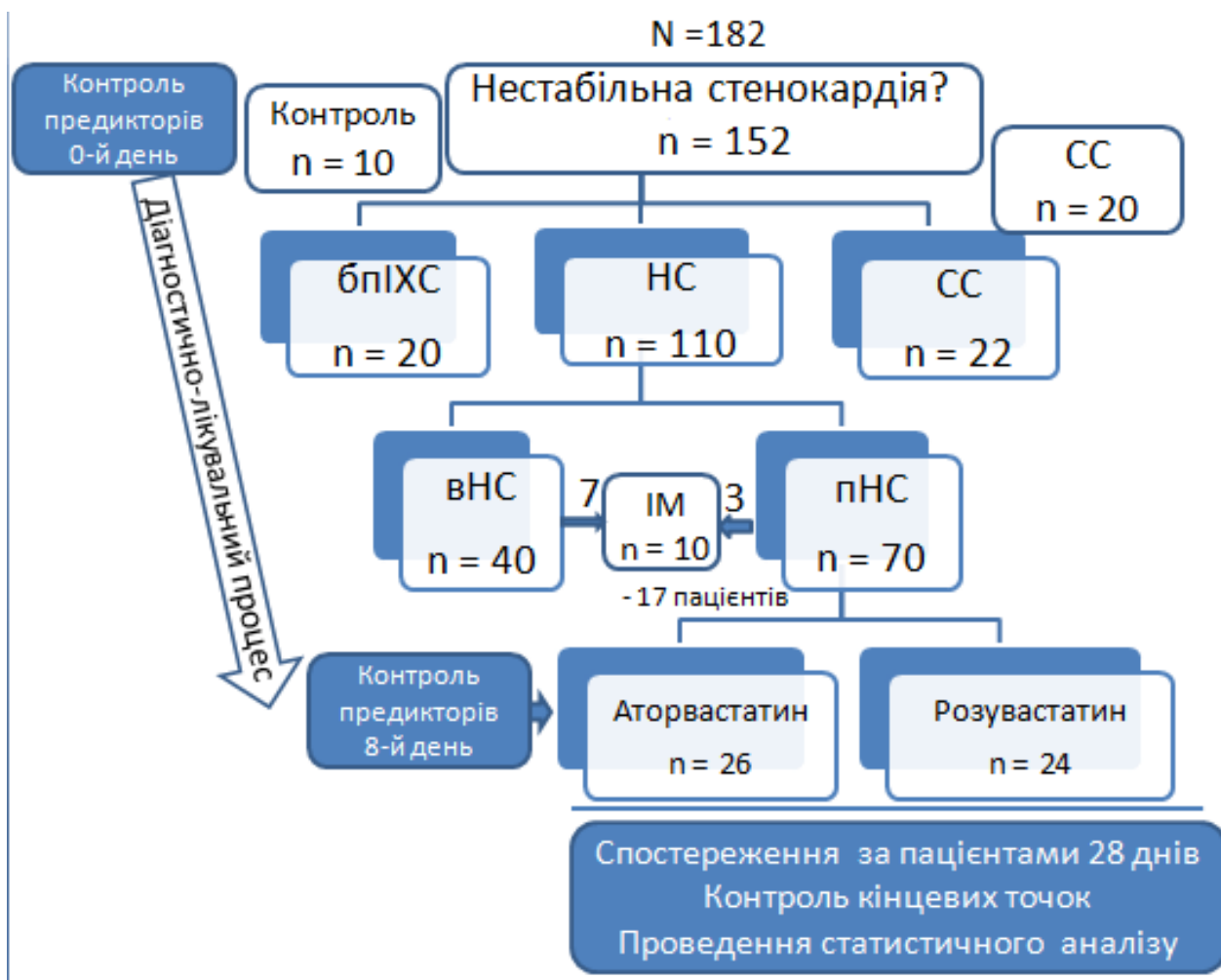


Рис. 2.1.1. Дизайн дослідження

У ході лікувально-діагностичного процесу з-поміж 152 пацієнтів з підозрою на НС було виявлено 42 (27.6%) пацієнти, у яких діагноз НС не підтвердився, а больовий синдром був неішемічного (вертеброгенного) походження. Ця категорія хворих була представлена 22 (14.5%) пацієнтами з ІХС (СС) в анамнезі, а також 20 (13.2%) пацієнтами, у яких діагноз ІХС не підтвердився (група бпІХС).

Таким чином, група НС складала 110 (72.4%) пацієнтів. У свою чергу, ця група була розділена на 2 підгрупи – вНС (n=40), та пНС (n=70).

Впродовж 28 днів за пацієнтами проводилося спостереження. У пацієнтів групи НС було виявлено 10 (9.1%) пацієнтів, у яких НС трансформувалася у гострий ІМ (7 пацієнтів з вНС та 3 пацієнти з пНС). Хворі даної групи після підтвердження прогресування НС до гострого ІМ були негайно переведені для лікування в інший профільний заклад з можливістю проведення коронарорентрикулографії та відновленням коронарного кровотоку.

Оскільки в ході проведення роботи було виявлено відмінності концентрацій досліджених факторів гемостазу між клінічними групами НС, для порівняння динаміки вибіркового параметрів гемостазу у групах аторвастатину та розувастатину на тлі співставного базового лікування обрано групу пацієнтів з пНС. З цією метою з-поміж пацієнтів з пНС було виокремлено 2 групи залежно від статину, який вони отримували. Так, одна група пацієнтів отримувала аторвастатин 60 мг 1 раз/ добу (n=26), а пацієнти іншої групи отримували розувастатин у дозі 20 мг 1 раз/ добу, що є еквівалентною [226]. На 8-й день терапії проводився контроль параметрів гемостазу та 24-годинне моніторування ЕКГ. Слід додати, що до цієї стадії дослідження були включені лише ті пацієнти, при опитуванні яких виявлено, що вони впродовж хоча б попередніх 2-х тижнів (період «відмивки») не приймали статини.

Таким чином, з метою оптимального виконання поставлених завдань дизайн роботи був побудований на основі декількох типів обсерваційного дослідження, зокрема:

I – крос-секційне, у якому взяли участь 130 пацієнтів: 33 пацієнти з вНС, 67 пацієнтів з пНС, 20 пацієнтів з СС та 10 осіб групи контролю (Розділ 3). Контроль предикторів – при поступленні.

II – крос-секційне, до якого ввійшло 142 пацієнти з підозрою на НС: 33 пацієнти з вНС, 20 пацієнтів з кардіалгією неішемічного походження бпІХС, 67 пацієнтів з пНС, 22 пацієнти з кардіалгією неішемічного походження та СС в анамнезі (Розділ 4). Контроль предикторів – при поступленні.

III – когортне проспективне, що включало 110 пацієнтів з НС: 100 пацієнтів без трансформації НС в ІМ, 10 пацієнтів з НС, що прогресувала до ІМ (Розділ 5). Контроль предикторів – при поступленні. Спостереження за пацієнтами проводилося впродовж 28 днів.

IV – когортне проспективне, у якому взяли участь 50 пацієнтів з пНС, що були розподілені на дві групи залежно від рекомендованого статину: 26 пацієнтів, що приймали аторвастатин, 24 пацієнти, що приймали розувастатин (Розділ 6). Контроль предикторів проводився при поступленні та на 8-й день лікування.

У всіх пацієнтів проведено ретельний збір анамнестичних даних, клінічні (опитування, фізикальне обстеження, вимірювання АТ), лабораторні (імуноферментний аналіз, колориметричний ортофенантроліновий тест, іонообмінна хроматографія, флуоресцентна спектрофотометрія) та інструментальні (ЕКГ спокою та при навантаженні (ВЕМ), ХМ, ехокардіографія) обстеження. Забір крові для визначення досліджуваних параметрів гемостазу виконувався в момент поступлення (до початку терапії) (у 182 пацієнтів) та на 8-й день перебування у стаціонарі (у 50 пацієнтів з пНС, що були включені до когортного проспективного дослідження). Загальноклінічні лабораторні аналізи виконувалися згідно розкладу відділення. Кількісний наліз на тропонін I виконувався при поступленні пацієнта і при необхідності в процесі спостереження. ХМ проводилося на 1-у та 8-у добу перебування у стаціонарі (50-ти пацієнтам з пНС). ВЕМ була проведена всім пацієнтам з СС, з підозрою на кардіалгію неішемічного генезу та групі контролю.

2.2. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Вік досліджених хворих був у межах від 45 до 70 років ($m=60.32\pm 6.94$). Загалом було обстежено 119 (65.3%) чоловіків та 63 (34.7%) жінки, враховуючи групу контролю.

Слід відмітити, що не виявлено статистично значущої різниці між кількістю чоловіків та жінок у групах. Пацієнти у групі бпІХС були статистично значущо молодшими у порівнянні з пацієнтами груп СС та пНС, однак вік хворих у групах з

ІХС (СС, пНС, вНС) був співставним ($H(2, N=152)=6.217, p=0.07$), як і вік осіб групи контролю.

У табл. 2.2.1 наведено розподіл хворих у групах за віком та статтю.

Таблиця 2.2.1

Розподіл пацієнтів у групах за віком та статтю

Група	СС, n=42	пНС, n=70	вНС, n=40	бпІХС, n=20	Контроль, n=10	p
Чоловіки, абс.од. (%)	28 (66.7)	44 (62.8)	28 (70.0)	12 (60.0)	6 (60.0)	0.72
Вік, роки	62.0 (58.0-69.0)	63.5 (60.0-68.5)	60.5 (56.4-65.0)	57.0 (55.0- 58.2) ^{@§}	59.0 (58.0-62.0)	0.001
<i>Примітка:</i>	Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 5-и непов'язаних вибірок застосовано критерій Краскела-Уоліса з наступним проведенням пост-хок аналізу із застосуванням критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні-Холма: @ - $p < 0.05$ при порівнянні груп бпІХС та СС; § - $p < 0.05$ при порівнянні груп бпІХС та пНС.					

Окрім віку та статі, ми проаналізували поширеність інших факторів ризику виникнення та прогресування ІХС у досліджених групах, таких як обтяжений сімейний серцево-судинний анамнез, супутня АГ, куріння, підвищений індекс маси тіла (ІМТ), інформацію про які можна отримати при опитуванні та огляді пацієнта.

Обтяжений серцево-судинний анамнез виявлений у 20 (43.9%) пацієнтів з СС, 24 (34.3%) пацієнтів з пНС, 11 (27.5%) пацієнтів з вНС, 2 (10.0%) пацієнтів групи бпІХС та 2 (20.0%) осіб групи контролю. Анамнез куріння зафіксований у 5 (11.9%) пацієнтів з СС, 9 (12.8%) пацієнтів з пНС, 9 (22.5%) пацієнтів з вНС, 4 (20.0%) пацієнтів з групи бпІХС та 1 (10.0%) групи контролю.

Супутня АГ в анамнезі зафіксована у 36 (85.7%) пацієнтів з СС, 65 (92.8%) пацієнтів з пНС, 27 (81.8%) пацієнтів з вНС, 9 (45.0%) пацієнтів групи бпІХС та 6

(60.0%) групи контролю. Висока поширеність АГ у нашій вибірці (143 (78.5%)), в т.ч. 128 (84.2%) пацієнтів з-поміж групи з ІХС, пов'язана з взаємно обтяжуючим впливом факторів ризику (надлишкова маса тіла, куріння, обтяжений сімейний анамнез, вік) і на розвиток АГ, в тому числі.

У групі пНС лише 9 (12.8%) пацієнтів мали ІМТ в межах норми, водночас 27 (38.5%) пацієнтів страждали від ожиріння. У групі вНС пацієнти з ожирінням склали лише 10.0%, в той час як кількість осіб з нормальним ІМТ становила 27.5% (11 пацієнтів). У групі бпІХС нормальний ІМТ виявлений у 8 пацієнтів (40.0%) та лише в 1 (10.0%) виявлено ожиріння. Співвідношення пацієнтів з нормальним ІМТ до осіб з надлишковою вагою у групі контролю склало 7:3. Більшість пацієнтів вибірки характеризувалися надмірною масою тіла (90 (49.5%) пацієнтів). Слід відмітити, що нормальний ІМТ мали загалом 42 пацієнти нашої вибірки, тобто 23.1%, що дещо нижче, ніж за даними популяційного дослідження (29.3%) [227]. Ми пов'язуємо це з тим, що цільовою групою пацієнтів були особи з ІХС (125 (86.2%)). Ожиріння переважало у групах СС та пНС в порівнянні з вНС, бпІХС та групою контролю. Цей факт, ймовірно, пов'язаний не лише з більш малорухомим способом життя у осіб з ІХС, а й метаболічними порушеннями, як ліпідного, так і вуглеводного обмінів.

Слід звернути увагу, що кількість пацієнтів з супутньою АГ статистично значущо нижча у групі бпІХС в порівнянні з іншими групами з ІХС, які у свою чергу поміж собою статистично не відрізняються за кількістю АГ. Також, саме у групі бпІХС, як і в групі вНС кількість пацієнтів з нормальним ІМТ вище в порівнянні з групами СС та пНС. Ці закономірності підтверджують важливість АГ та підвищеного ІМТ в патогенетичних процесах виникнення ІХС [228-230].

Цукровий діабет також відіграє значущу роль при розвитку ІХС, однак дана нозологія цілеспрямовано була внесена до критеріїв виключення у зв'язку з доведеним її багатограним впливом на розвиток ІХС.

Також, враховано гемодинамічні показники пацієнтів при поступленні, такі як АТ, пульс та подвійний добуток (ПД), як один з прогностичних маркерів серцево-судинних ускладнень для пацієнтів з ГКС. Як наведено у таблиці 2.2.2 пацієнти груп

дослідження виявилися співставними за даними параметрами, що, ймовірно, пов'язане з впливом психо-емоційного компонента на процес обстеження (група контролю).

Таблиця 2.2.2

Гемодинамічні показники пацієнтів груп дослідження

Показник	СС, n = 42	пНС, n = 70	вНС, n = 40	бпІХС, n = 20	Контроль, n = 10	p
САТ, мм рт.ст.	146.0 (131.0-170.0)	154.0 (133.0-162.0)	147.0 (139.0-172.0)	143.0 (115.0-168.0)	132.0 (121.0-145.0)	0.08
ДАТ, мм рт.ст.	85.0 (76.0-99.0)	93.0 (82.0-97.0)	89.0 (79.0-100.0)	82.0 (70.0-102.0)	76.0 (73.0-92.0)	0.06
ПАТ, мм рт.ст.	64.0 (42.0-73.0)	64.0 (45.0-75.0)	60.0 (52.0-73.0)	54.0 (40.0-70.0)	55.0 (45.0-60.0)	0.07
ЧСС, уд./хв.	73.0 (71.0-81.0)	76.0 (70.0-86.0)	82.0 (75.0-85.0)	74.0 (62.0-80.0)	74.0 (62.0-77.0)	0.23
ПД, мм рт.ст. ^x уд./хв.	10325.0 (9015.0-14915.0)	10800.0 (9517.0-12900.0)	12325.0 (10500.0-14040.0)	9250.0 (8725.0-12240.0)	9748.0 (7500.0-11145.0)	0.20
<i>Примітка:</i>	<p>САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; ПАТ – пульсовий АТ; Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 5-и непов'язаних вибірок застосовано критерій Краскела-Уоліса. Оскільки статистично значущої відмінності між групами не виявлено, не було необхідності подальшого проведення пост-хок аналізу із застосуванням критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні-Холма</p>					

Всі пацієнти, що включені в дослідження, приймали ряд препаратів, що впливали на серцево-судинну систему. Враховані лише ті медикаменти, що пацієнт отримував регулярно впродовж 1 місяця до включення в дослідження. Загалом, звертає на себе увагу низьке прихильність пацієнтів до медикаментозної терапії, в тому числі у групі пацієнтів з ІХС. Дані щодо базової терапії пацієнтів до моменту включення у дослідження представлені у таблиці 2.2.3.

Таблиця 2.2.3

Базова терапія пацієнтів (до моменту включення в дослідження)

Група препаратів	СС, n = 42	пНС, n = 70	вНС, n = 40	бпІХС, n = 20	Контроль, n = 10	p
Статин, абс. од. (%)	6 (14.2)	9 (12.8)	0	3 (17.0)	1 (10.0)	0.28
АСК, абс. од. (%)	18 (42.8)	27 (38.6)	9 (22.5)	4 (20.0)	0 [@]	0.04
β-адреноблокатор, абс. од. (%)	18 (42.8) [↓]	27 (54.0) [#]	1 (3.0)	5 (22.7)	3 (30.0)	<0.001
БРААС, абс. од. (%)	13 (59.0)	37 (74.0) [#]	8 (24.2)	4 (20.0) [§]	5 (50.0)	0.02
Блокатор Ca ²⁺ - каналів, абс. од. (%)	5 (22.7)	4 (8.0)	4 (12.1)	0	2 (20.0)	0.33
Діуретик, абс. од. (%)	5 (22.7)	13 (26.0)	9 (27.2)	0	0	0.25
Препарат нітро- групи, абс. од. (%)	4 (18.2)	6 (8.9)	0	0	0	0.23

Примітка: Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 5-и непов'язаних вибірок застосовано критерій χ^2 або точний критерій Фішера (F). При необхідності – проводився пост-хок аналіз із застосуванням критерія χ^2 з поправкою Бонферроні-Холма:

[↓] - p<0.05 при порівнянні груп вНС та СС;
[#] - p<0.05 при порівнянні груп пНС та вНС;
[§] - p<0.05 при порівнянні груп бпІХС та пНС.
[@] - p<0.05 при порівнянні груп контролю та СС;

Слід відмітити досить низький рівень прийому статинів у групах пацієнтів високого ризику, яким він показаний, що вказує на низьку прихильність до згаданої групи препаратів, що співставне зі світовими тенденціями [231]. Ці дані співставні з результатами в цілому по Україні. Однак, звертає на себе увагу, що у групі бпІХС 3 (17.0%) пацієнти приймали статини за рекомендацією лікаря з метою корекції дисліпідемії. У групах високого ризику відносно низька прихильність до АСК. а також. Не всі пацієнти групи вНС отримували хоча б один препарат з основних груп антигіпертензивних препаратів, що, ймовірно, могло бути причиною неконтрольованості перебігу АГ, як одного з провідних факторів ризику прогресування ІХС.

2.3. Методи обстеження хворих

2.3.1. Інструментальні методи дослідження

Реєстрація ЕКГ спокою проводилася всім пацієнтам, що були включені у дослідження, при поступленні, щодня двічі на добу, при необхідності впродовж періоду перебування у стаціонарі. При поступленні реєстрація проводилася портативним електрокардіографом ЮКАРД-100 (ЮТАС, Україна). У відділенні кардіології дослідження виконувалося на 12-канальному електрокардіографі «КАРДІО» (Україна). ЕКГ реєструвалася у лежачому положенні пацієнта за стандартною методикою. При необхідності фіксувалася ритмограма, відведення по Слапаку, ЕКГ із затримкою дихання на вдосі.

24-годинне Холтерівське моніторування ЕКГ проводилося за допомогою комплексу моніторингу електрокардіосигналів КАРДІО-СЕНС К (фірма «ХАІ-МЕДІКА», Україна). Реєстрація ЕКГ потенціалів з грудної клітки проводилася за допомогою рекодера, що кріпився спеціальним пристроєм до талії пацієнта збоку таким чином, щоб не зміщувався в процесі руху та не обтяжував пацієнта. Проводилася відповідна підготовкою шкіри для забезпечення стабільного контакту електродів. На грудну клітку пацієнта накладали 5 кардіографічних одноразових електродів (червоний, жовтий, зелений, білий (референтний), чорний («земля»)), що через 5-ти електродний вмонтований кабель передавали сигнал з грудної клітки до

рекордера. П'ятиелектродний кабель забезпечував реєстрацію сигналів з 3 максимально наближених до стандартних відведень, а саме aVF, V2, V5. Кожен пацієнт отримував коротку інструкцію та щоденник. Пацієнт відмічав час, вид діяльності (в т. ч. об'єм фізичної активності), самопочуття, прийом медикаментів. Епізоди болю в грудній клітці фіксувалися пацієнтом також натискуванням на кнопку рекордера.

Згідно сучасних рекомендацій враховувалася депресія сегмента ST не менше 1 мм, тривалістю не менше 1 хвилини, з інтервалом між двома такими епізодами не менше 1 хвилини (правило «трьох одиниць»). До ішемічних змін відносилися лише горизонтальна та косонизхідна депресія сегмента ST тривалістю понад 0.08 с.

Проводилося визначення порушень ритму та провідності, кількості, тривалості епізодів больової та безбольової ішемії міокарда (БІМ та ББІМ) впродовж доби, амплітуди депресії сегмента ST, ЧСС при виникненні епізоду ішемії, тривалості одного епізоду ішемії, а також загальної тривалості ішемії впродовж доби. Додатково проводився аналіз циркадних показників (денний/ нічний період) [233].

Велоергометричне дослідження проводилося за допомогою діагностичного електрокардіографічного комплексу CARDIOTEST («DX-системи», Україна), що складається з комп'ютерного електрокардіографа ERGOTEST з велоергометриєю з ПК та принтером, а також велоергометром марки Kettler.

Тест виконувався на основі загальноприйнятих рекомендацій [234-236]. Враховуючи завдання дослідження, проводився субмаксимальний діагностичний тест. Методика передбачає створення навантаження, що посилювалося сходинкоподібно з однаковим кроком: $P_n = P_1 + ПН \times (n - 1)$, де P_n – навантаження на n-ій сходинці, P_1 – навантаження першій на сходинці, ПН – приріст навантаження, n – номер сходинки. Початкове навантаження 25 Вт, інтервал кроку 25 Вт, пауза між сходинками 0 хв. 0 с., тривалість одної сходинки 3 хвилини.

Обстеження проводилося в першій половині дня. За день до обстеження пацієнта інструктували: легкий сніданок за 2-3 години перед дослідженням, не курити за 2-3 години перед тестом, одяг та взуття повинні бути зручними, відмінити β -адреноблокатори та нітрати. У жодного пацієнта не було виявлено абсолютних

протипоказань до проведення ВЕМ. Перед тестом проводилася реєстрація ЕКГ пацієнта лежачи та на велоергометрі у спокої (напівлежаче положення), проба з гіпервентиляцією. Підготовка шкіри для накладення електродів проводилася як для ХМ. Електроди накладалися типово для ВЕМ: електроди відведень правої та лівої руки – в ділянці плеча, нижніх кінцівок – на спині, V_1 та V_2 – четверте міжребер'я, V_3 – між V_2 та V_4 , V_4, V_5, V_6 – по горизонтальній лінії.

Величина субмаксимальної ЧСС розраховувалася за формулою:

$$\text{Субмаксимальна ЧСС} = (220 - \text{вік (років)}) \times 0.85$$

Величина субмаксимального навантаження розраховувалася програмою автоматично з урахуванням віку, статі, маси тіла, зросту пацієнта.

Під час проведення тестування безперервно виконувався контроль ЕКГ та АТ (до початку проби, наприкінці кожної сходитки, щохвилини впродовж перших трьох хвилин періоду реституції, надалі – кожні 2 хвилини, а також при потребі).

До критеріїв припинення тесту відносяться: досягнення розрахункової субмаксимальної ЧСС, горизонтальна або косонизхідна депресія або елевація ≥ 1 мм сегмента ST, помірна або тяжка стенокардія, значна задишка, відсутність підвищення САТ або його зниження понад 10 мм рт. ст. при підвищенні навантаження, шлуночкові тахікардія, часті шлуночкові екстрасистоли (ШЕ), суправентрикулярна тахікардія (СВТ), атріовентрикулярні блокади 2-3-го ступенів, брадиаритмія, блокада ніжки пучка Гіса, підвищення САТ понад 230 мм рт.ст. і/або ДАТ понад 115 мм рт. ст., неврологічна симптоматика центрального генезу, ознаки недостатності периферійної перфузії, значна слабкість, прохання пацієнта зупинити тест, технічні труднощі оцінки ЕКГ або САТ. При виникненні дискомфорту його оцінювали за шкалою Borg et al. (1981) [237]. Оцінювалися ішемічні зміни на ЕКГ, а також порушення ритму та провідності, зміни АТ під час навантаження та в період реституції. Результат тесту оцінювався як «проба позитивна», «проба негативна», «проба неповна/ неінформативна», «проба сумнівна».

Трансторакальна ехокардіографію виконували на ультразвуковому сканері НІТАСНІ LTD, АЛОКА, Arietta S-70 (Японія) у стані спокою впродовж першої доби стаціонарного лікування. Дослідження проводилося за стандартною

методикою згідно протоколів [238], що включала В-режим, М-режим і доплерографію. Для розрахунку кінцево-діастолічного об'єму (КДО) та фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) використовувався метод Сімпсона у двох площинах. Фракція викиду (ФВ) оцінювали за формулою:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО},$$
 де КДО – кінцево-діастолічний об'єм, КСО – кінцево-систолічний об'єм.

Визначалися передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), товщина міжшлуночкової перегородки (МШП) і задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ) у кінці діастолі. Також, вимірювалися кінцеводіастолічний розмір (КДР) та кінцевосистолічний розмір (КСР) в В-режимі на рівні поперечника ЛШ на рівні хорд мітрального клапана.

Маса міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховувалася за формулою Penn Convention:

$$\text{ММЛШ} = 1.04 \times ((\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП})^3 - \text{КДР}^3) - 13.6$$

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховувався як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (ППТ). Для визначення ППТ застосовували формулу Du Bois [239]:

$$\text{ППТ} = 94.9 \times (0.441 m_T \times 0.655 h)$$

ІММЛШ оцінювали з урахуванням статевих особливостей: ГЛШ вважали при МЛШ ≥ 115 г/м² для чоловіків, ≥ 95 г/м² для жінок. Використання цієї формули передбачає збільшення кількості випадків ексцентричної гіпертрофії у хворих з АГ на відміну від формули, що рекомендована Американським товариством з ехокардіографії. Остання у свою чергу збільшує кількість хворих з нормальною геометрією ЛШ [240].

Розрахунок відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ проводився за формулою: $2\text{ТЗС} / \text{КДР}$. Це дозволило оцінити тип збільшення маси ЛШ, а саме нормальна, концентрична (ВТС ЛШ ≥ 0.42) чи ексцентрична гіпертрофія (ВТС ЛШ ≤ 0.42), а також концентричне ремоделювання ЛШ (нормальна ММ ЛШ, ВТС ЛШ ≥ 0.42) [241].

2.3.2. Лабораторні методи дослідження

Забір венозної крові для подальшого проведення досліджень з метою визначення концентрацій досліджених гемостатичних показників проводився безпосередньо при поступленні пацієнта до стаціонару до початку терапії у одноразові пластикові пробірки з додаванням антикоагулянту цитрату натрію (38 г/л у співвідношенні 1:9). Далі цільну кров центрифугували впродовж 40 хвилин з центробіжним прискоренням 900 g. Плазму окремо виділяли від формених елементів крові та розділяли на частини та зберігали в пробірках у замороженому стані при -20°C до використання.

Вміст РФМК у плазмі крові визначався за допомогою о-фенантролінового тесту [242]. Відповідно до цієї методики у досліджувану плазму додається 0.78% розчин о-фенантроліну у співвідношенні 1:1 та оцінювали час появи у досліджуваній плазмі фібринових часток. Результати оцінювали напівкількісно за часом від моменту додавання о-фенантроліну до початку появи перших пластинок та за формою осаду, що виникав: дрібні частинки – 0.035 мг/ мл (1 у. о.), пластівчаста муть – 0.07 мг/ мл (2 у. о.), пластівці/ нитки – 0.105 мг/ мл (3 у. о.), гелеподібний осад – 0.14 мг/ мл (4 у. о.). Надалі проводилося подальше доочищення отриманих комплексів за допомогою промивання фізіологічним розчином. Спочатку центрифугуванням при 10000 об./ хв. впродовж 10 хв. осаджували РФМК, далі вилучався супернатант, а до осаду додавали фізіологічний розчин, що відповідав початковому внесеному об'єму плазми крові, перемішували, центрифугували 5 хв. при 10000 об./ хв. Промивання за даною методикою проводили тричі.

Для вимірювання концентрації ПТП, фВФ, ТАП, ПАІ-1 в плазмі крові застосовувався стандартний твердофазний імуоферментний аналіз ELISA [243] із використанням стандартизованих наборів із первинними та вторинними антитілами (Santa Crus Biotechnology, CA, USA). Імуоферментний аналіз виконувався у мікропланшетах із сорбційною здатністю за стандартною методикою для розчинних білків. Розчини первинних та вторинних антитіл готували згідно інструкції виробника, інкубацію проводили при 37°C впродовж 1 години. При приготуванні буферних розчинів користувалися рН-метрами inoLab pH-730 (WTW), аналітичними

вагами ANG100C та BT200. Імуноферментний аналіз проводився на мікропланшетному спектрофотометрі μ Quant™.

При визначенні серотоніну плазми крові зразки змішували з 0.4 М перхлорною кислотою у пропорції 1:5 з метою осадження білків. Інкубація проводилася впродовж 1 години при 4°C. Після цього зразки центрифугували 5 хв. при 800 g з охолодженням до 4°C. Після розділення фаз відбирали супернатант, в якому за допомогою 2.0 М КОН доводили рН до 5.0-6.0. Надалі проводилося повторне центрифугування при 4°C з метою осадження проб. Надосадову рідину наносили на колонку з КМ-сефарозою, врівноважену 0.01 М Na-фосфатним буфером, рН 6.2. Елюцію проводили при кімнатній температурі 0.03 М Na-фосфатним буфером, рН 6.2, що елюював серотонін. Вимірювання серотоніну проводили на мікропланшетному спектрофотометр-флуориметрі Synergy™ при довжині хвилі збудження 359 нм та довжині хвилі поглинання 485 нм проти холостої проби з дистильованою водою [244,245]. Аналіз вмісту серотоніну в досліджуваних зразках виконувався на спектрофлюориметрі RF-1501 (Shimadzu).

Вимірювання параметрів оптичного поглинання виконувалося на спектрофотометрі SmartSpec™Plus (Bio-Rad).

Концентрації ЗХ, ХС ЛПВЩ та ТГ визначалися ферментативним методом. Оскільки у жодного з включених пацієнтів ТГ не перевищували 4.5 ммоль/л [246], ХС ЛПНЩ розраховувалися за формулою Фрідевальда [247]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0.45 \cdot \text{ТГ})$$

Рівень ІАП крові розраховувався відповідно до загальноприйнятої формули:

$$\text{Log}_{10}(\text{ТГ}/\text{ЛПВЩ})$$

Цей показник розраховувався як ще один предиктор серцево-судинного ризику.

Інтерпретація його показників проводилася наступним чином:

-0.3 – 0.1 – пацієнт з низьким серцево-судинним ризиком;

0.1 – 0.24 – з помірним серцево-судинним ризиком;

понад 0.24 – з високим серцево-судинним ризиком.

Для визначення концентрації тропоніну I використовувався хемілюмінесцентний імуноаналіз. Референтні значення:

- для чоловіків – <57.27 пг/ мл;
- для жінок – <36.99 пг/ мл).

Базові показники загального аналізу крові, біохімічні параметри визначалися лабораторією міської клінічної лікарні №12 із застосуванням стандартних методів. Забір венозної крові виконувався вранці натще.

2.4. Методи статистичної обробки даних

Для збереження, впорядкування, належної обробки даних була створена комп'ютерна база даних. Планування дослідження та аналіз даних проводився за допомогою програм SPSS vol.22, MedStat, Prism.

З метою перевірки гіпотез залежно від типу змінних та виду розподілу даних обирався відповідний статистичний критерій.

З урахуванням об'ємів вибірок для перевірки розподілу на нормальність застосовувався критерій W Шапіро-Уїлка, а також візуальна оцінка гістограм з накладенням кривих нормального розподілу. Аналіз даних використовувався із застосуванням двосторонньої критичної області, де це було можливо. Для перевірки однорідності дисперсій застосовувався критерій Левена.

Параметричні дані представлялися у вигляді Me (IQR) при розподілі відмінному від нормального, а також з урахуванням статистики малих вибірок. Непараметричні дані представлені у абсолютних одиницях та відсотках (абс. од. (%)).

З урахуванням статистики малих вибірок для порівняння двох непов'язаних вибірок застосовувався критерій Манна-Уїтні (U-критерій), а декількох груп - критерій Краскела-Уоліса (H-критерій) з подальшим проведенням апостеріорного порівняння із застосуванням U-критерія з поправкою Бонферроні-Холма [249]. Для порівняння двох пов'язаних вибірок застосовувався критерій Вілкоксона (T-критерій).

Для аналізу непараметричних даних ми використовували критерій χ^2 , якщо ж значення кількості в декількох клітинках (більше 20%) було меншим 5 і критерій χ^2 було некоректно застосувати, то використовувався точний критерій F. Також, при коректності застосування критерія χ^2 ми визначали силу асоціації, застосовуючи критерій Cramer's V (ϕ). Асоціативний зв'язок вважався слабким, якщо Cramer's V > 0.05, помірним - при Cramer's V > 0.10, сильним - Cramer's V > 0.15, дуже сильним - Cramer's V > 0.25.

З метою виявлення лінійних взаємозв'язків між двома змінними застосовувалися критерії Пірсона або Спірмена. Метод Пірсона дозволяє оцінити як напрям, так і силу зв'язку з визначенням лінійного коефіцієнту регресії r . Виділяють наступні рівні зв'язку: сильний ($r = 0.70-1.00$), середній ($r = 0.50-0.69$), слабкий ($r = 0.01-0.49$). За напрямом виділяють прямий та зворотній види зв'язку. Якщо метод Пірсона коректно застосувати при кількісному вираженні ознак за умови нормального їх розподілу, то ранговий метод Спірмена може бути використаним якщо хоча б одна із змінних має розподіл відмінний від нормального або є якісною. Даний метод не встановлює точну силу зв'язку, але дозволяє оцінити напрям.

Для оцінки впливу факторів-предикторів на досліджувану змінну був застосований множинний регресійний аналіз, в тому числі з ієрархічним введенням предикторів. Таким чином, ми змогли також оцінити ступінь незалежного один від одного впливу кожного з предикторів на залежну змінну.

З метою виявлення діагностичних та прогностичних предикторів застосовувався статистичний метод бінарної логістичної регресії з подальшою побудовою ROC-кривих. Проводилося визначення таких показників як специфічність, чутливість, визначалася оптимальна точка відсічення та площа під кривою.

При оцінці даних ми брали до уваги значення критерію, кількість ступенів свободи та рівень значущості. Якщо статистичний тест дозволяв, використовувалася 2-стороння статистика. З метою нівелювання оптимістичних результатів, використовували процедуру бутстрепінгу (1000).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

3.1. Порівняльна характеристика показників плазмового гемостазу та кореляційні взаємозв'язки між ними у клінічних підгрупах пацієнтів з нестабільною стенокардією у порівнянні зі стабільною стенокардією та групою контролю

Виконано порівняльний аналіз концентрацій вибіркового параметрів плазмового гемостазу, зокрема ПТП, РФМК, фВФ, серотоніну, ТАП, ПАІ-1, пацієнтів 4-х груп, а саме:

- 67 пацієнтів з пНС віком 63.5 (60.5-68.5) років (42 чоловіки (62.7%));
- 33 пацієнти з вНС віком 60.0 (56.0-65.0) років (23 чоловіків (69.7%));
- 20 пацієнтів з СС (планова госпіталізація) віком 62.5 (59.0-67.5) років (14 чоловіків (70.0%));
- 10 осіб групи контролю віком 59.0 (58.0-62.0) років (6 чоловіків (60.0%)).

Особливу увагу ми звернули на предмет можливих відмінностей між клінічними типами НС, а саме вНС та пНС, а також порівняння їх з групами СС та контролю. Крім того, додатково дослідили відмінності між пацієнтами з ІХС (об'єднано показники груп пНС, вНС, СС) та без (група контролю), а також порівняння досліджених показників у групах НС (об'єднано групи пНС та вНС) та СС.

При порівнянні досліджених параметрів гемостазу у групах пацієнтів пНС, вНС з СС (планова госпіталізація) та групою контролю виявлено статистично значущі відмінності між дослідженими групами концентрацій ПТП ($p=0.001$) і РФМК ($p<0.001$), серотоніну ($p=0.008$) і фВФ ($p<0.001$), ТАП ($p<0.001$) і ПАІ-1 ($p<0.001$) загалом та проведено попарне порівняння показників досліджених груп. Дані наведені у таблиці 3.1.1.

Концентрації досліджених показників гемостазу у групах пацієнтів

Показник	СС, n=20	пНС, n=67	вНС, n=33	Контроль, n=10	p
ПТП, у.о./ мл	0.155 (0.145-0.160)	0.163 (0.161-0.178) ^{\$\$}	0.165 (0.155-0.178) ^{†¶}	0.139 (0.131-0.149)	0.001
РФМК, мкг/ мл	13.50 (9.75-16.50) &	14.00 (10.00-24.65) # \$	26.00 (24.50-28.00) ^{†¶}	4.00 (2.30-5.50)	<0.001
Серотонін, мкг/ мл	10.83 (8.91-13.09) &	11.74 (10.25-13.88) #	8.76 (6.67-10.48) [‡]	6.03 (1.70-8.27)	0.008
фВФ, у.о./ мл	0.138 (0.129-0.157) &	0.136 (0.129-0.142) # \$	0.129 (0.119-0.134) ^{†¶}	0.112 (0.109-0.118)	<0.001
ТАП, у.о./ мл	0.240 (0.219-0.305) &	0.226 (0.187-0.231) #	0.174 (0.169-0.177) [‡]	0.191 (0.167-0.220)	<0.001
ПАІ-1, у.о./ мл	0.317 (0.283-0.462) &	0.454 (0.392-0.501) # \$\$	0.376 (0.340-0.436) [¶]	0.250 (0.216-0.256)	<0.001

Примітка: Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 4-х непов'язаних вибірок застосовано критерій Краскела-Уоліса з наступним проведенням пост-хок аналізу із застосуванням критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні-Холма:

- $p < 0.05$ при порівнянні груп пНС та вНС

\$ - $p < 0.05$ при порівнянні груп пНС та СС

‡ - $p < 0.05$ при порівнянні груп вНС та СС

& - $p < 0.05$ при порівнянні груп СС та контролю

\$ - $p < 0.05$ при порівнянні груп пНС та контролю

¶ - $p < 0.05$ при порівнянні груп вНС та контролю

Проаналізовано ряд показників, що характеризують процес коагуляції. Так, не виявлено відмінності концентрацій ПТП між групами вНС та пНС (0.165 (0.155-0.178) у.о./ мл та 0.162 (0.161-0.178) у.о./ мл відповідно, $p=0.72$). Пацієнти з НС загалом характеризувалася статистично значущо вищою концентрацією ПТП в

порівнянні з групою СС (0.163 (0.155-0.178) у.о./ мл проти 0.155 (0.145-0.160) у.о./ мл відповідно, $p=0.006$), що свідчить про вищий тромбогенний потенціал у пацієнтів групи НС та про активацію протромбогенних факторів при дестабілізації атеросклеротичної бляшки.

На користь цього вказує і статистично вища концентрація РФМК у плазмі крові пацієнтів з НС в порівнянні з пацієнтами групи СС (24.65 (11.00-26.00) мкг/мл та 13.50 (9.75-16.50) мкг/мл відповідно, $p=0.006$). Важливо зауважити, що ми виявили також статистично значущу відмінність між групами вНС та пНС (26.00 (24.50-28.00) мкг/мл та 14.00 (10.00-24.65) мкг/мл, $p<0.001$).

Проведено більш детальний аналіз розподілу концентрації РФМК. Пацієнтів кожної дослідженої групи розділено на три категорії: РФМК <10.0 мкг/мл, 10.0-20.0 мкг/мл та >20.0 мкг/мл. В результаті цього виявлена асоціація між дослідженими групами та рівнем РФМК ($F=25.013$, $p<0.001$). На графіку 3.1.1 представлені результати розподілу пацієнтів залежно від рівнів РФМК у групах. Звертає на себе увагу те, що концентрація РФМК 10.0-20.0 мкг/мл переважала у групі СС (59.1%, $p<0.05$) та значної кількості пацієнтів з пНС (30.4%), в той час як у пацієнтів з вНС реєстрували концентрація РФМК >20.0 мкг/мл (100%), що вказує на вищий ризик тромбоутворення у даній групі.

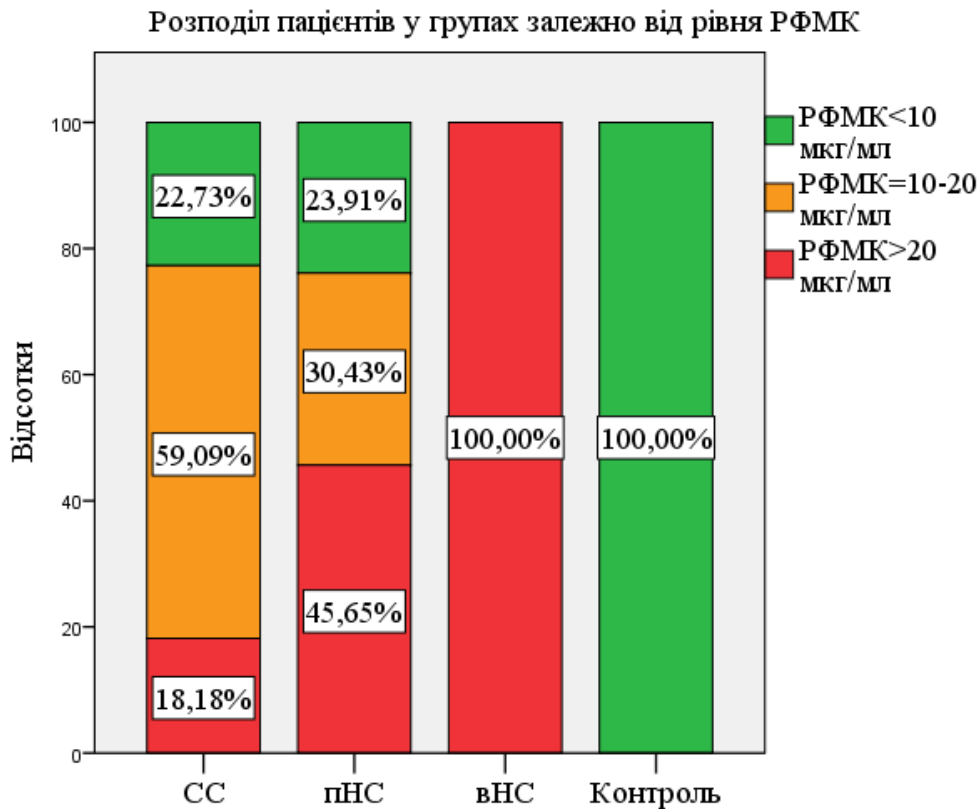


Рис. 3.1.1 Розподіл пацієнтів у групах дослідження залежно від концентрації РФМК

Концентрації серотоніну плазми крові не відрізнялися у пацієнтів з НС загалом та СС (10.94 (8.77-12.92) мкг/ мл проти 10.83 (8.91-13.09) мкг/ мл, $p > 0.05$), однак виявлено статистично значущі відмінності концентрацій серотоніну між групами вНС та пНС. Слід додати, що рівень серотоніну плазми крові у пацієнтів з пНС співставний з СС, в той час як у групі вНС – статистично значущо нижчий, та наближається до рівня групи контролю (6.03 (1.70-8.27) мкг/ мл). Ці дані наштовхують на необхідність проведення більш детального аналізу можливих причин, в тому числі внеску інших факторів, які впливають не лише на активність вивільнення серотоніну, але й на його метаболізм (синтез та елімінацію), що пов'язаний як з функціонуванням шлунково-кишкового тракту, так і зі станом ендотелію, зокрема активністю моноамінооксидази, та печінки.

При аналізі концентрації фВФ вони статистично значущо відрізняли між групами НС та СС (0.132 (0.127-0.141) у.о./ мл та 0.138 (0.129-0.157) у.о./ мл

відповідно, $p < 0.05$). Також, відмічається статистично значуща відмінність між концентрацією фВФ у групах вНС та пНС (0.129 (0.119-0.134) у.о./ мл та 0.136 (0.129-0.142) у.о./ мл відповідно, $p = 0.02$). Дані зміни можуть вказувати на вищий ступінь скомпроментованості ендотелію у групах з вищим рівнем фВФ, як відповідь на атеросклеротичне ураження та зміни впливу локальних біомеханічних факторів, зокрема напруги зсуву судинної стінки, що наростала при збільшенні часу тривалості та інтенсивності атеросклеротичного ураження ендотелію. А також слід згадати про феномен «виснаження» фВФ, що пов'язаний з акумуляцією фВФ у місці найбільшого пошкодження ендотелію, у зв'язку з чим відбувається запуск локального процесу тромбоутворення. Це, ймовірно, призводить до зниження концентрації циркулюючого фВФ у плазмі крові.

Досить цікаві зміни виявлено при аналізі фібринолітичного потенціалу у пацієнтів. Концентрація ПАІ-1 статистично значуще вища у пацієнтів з НС у порівнянні з СС та групою контролю (0.411 (0.372-0.501) у.о./ мл проти 0.317 (0.283-0.462) у.о./ мл та 0.250 (0.216-0.256) у.о./ мл, відповідно, $p < 0.001$). При цьому зафіксована статистично значуща відмінність між групами вНС та пНС (0.345 (0.335-0.439) у.о./ мл та 0.497 (0.395-0.564) у.о./ мл відповідно, $p < 0.001$). Така закономірність вказує на вищий ступінь антифібринолітичних властивостей плазми крові пацієнтів з НС з найвищим його рівнем у групі пНС. Крім того, висока концентрація ПАІ-1 у пацієнтів з пНС може бути пов'язана з вищою активністю процесів фіброзу у групі пацієнтів з пНС.

При аналізі відмінностей концентрацій ТАП звертає на себе увагу статистично значуща відмінність між групами вНС та пНС (0.173 (0.168-0.177) у.о./ мл та 0.230 (0.201-0.234) у.о./ мл відповідно, $p < 0.001$). Слід зазначити, що значення ТАП у групах пНС та СС були співставними з вищим його рівнем в останній (0.230 (0.201-0.234) у.о./ мл та 0.240 (0.219-0.305) у.о./ мл відповідно, $p = 0.07$). При порівнянні концентрацій ТАП у загалом у пацієнтів з НС та СС (0.201 (0.178-0.231) у.о./ мл проти 0.240 (0.219-0.305) у.о./ мл виявлено статистично значущу відмінність ($p < 0.001$). Однак, враховуючи вищенаведену гетерогенність популяції НС щодо концентрації ТАП, виникають сумніви щодо можливості узагальненого аналізу групи НС. Однак,

слід додати, що найнижчою концентрація ТАП у групі контролю (0.191 (0.167-0.220) у.о./ мл), що вказує на активацію системи фібринолізу у всіх групах пацієнтів з ІХС.

Ці дані нашоувхнули на необхідність оцінки фібринолітичного потенціалу плазми крові у пацієнтів досліджених груп. З даною метою розраховувалося відношення ТАП/ПАІ-1. Група НС характеризувалася зниженням фібринолітичного потенціалу в порівнянні з групою СС (0.498 (0.384-0.534) та 0.723 (0.530-1.10) відповідно, $p < 0.001$). Потрібно додати, що між вНС та пНС теж виявлено відмінність, а саме нижчий фібринолітичний потенціалу у даної групи (0.460 (0.400-0.498) та 0.509 (0.453-0.607), відповідно, $p = 0.02$). Однак враховуючи присутність значної кількості інших факторів, що підтримують баланс системи фібринолізу, з великою обережністю можливо оцінювати направленість фібринолітичного потенціалу досліджених груп за співвідношенням ТАП та ПАІ-1.

Слід зауважити, що концентрації всіх досліджених показників були статистично вищими у пацієнтів з ІХС в порівнянні з групою контролю (особи без ІХС). Так, виявлено, що концентрація ПТП, серотоніну, фВФ, ПАІ-1 на 16.6% ($p < 0.01$), 81.4% ($p < 0.01$), 16.4% ($p < 0.01$), 58.0% ($p < 0.01$), відповідно, а концентрація РФМК – у 4.5 рази ($p < 0.001$), вищі у групі ІХС на відміну від концентрації ТАП, що була співставною у двох наведених групах ($p > 0.05$). Отримані дані вказують на гіперкоагулянтний стан та схильність до тромбофілії плазми крові пацієнтів з ІХС.

Для подальшого аналізу змін досліджених гемостатичних параметрів у комплексі ми провели кореляційний аналіз досліджених показників для оцінки напряму та сили можливих взаємозв'язків у пацієнтів з НС. Дані наведені у таблиці 3.1.2.

Кореляційні зв'язки між концентрацією параметрів плазмового гемостазу

	ПТП	РФМК	Серотонін	фВФ	ПАІ-1	ТАП
ПТП	1	-	0.350 p=0.01	-	-	-0.364 p=0.01
РФМК	-	1	-	-	-0.472 p=0.007	-0.918 p<0.001
Серотонін	0.350 p=0.01	-	1	-	0.304 p=0.04	-
фВФ	-	-	-	1	-	0.397 p=0.006
ПАІ-1	-	-0.472 p=0.007	0.304 p=0.04	-	1	0.460 p=0.009
ТАП	-0.364 p=0.01	-0.918 p<0.001	-	0.397 p=0.006	0.460 p=0.009	1
<i>Примітка:</i>	p – рівень статистичної значущості Вказані лише статистично значущі кореляційні зв'язки					

Так, виявлено зворотній дуже сильний зв'язок між концентрацією РФМК і ТАП ($r=-0.918$, $p<0.001$). Прямий зв'язок було зафіксовано між концентраціями серотоніну та ПТП ($r=0.350$, $p=0.01$), серотоніну та ПАІ-1 ($r=0.304$, $p=0.04$), фВФ і ТАП ($r=0.397$, $p=0.006$), ПАІ-1 і ТАП ($r=0.460$, $p=0.009$). Зворотній середньої сили зв'язок зафіксовано між ПТП і ТАП ($r=-0.364$, $p=0.01$), РФМК і ПАІ-1 ($r=-0.472$, $p=0.007$).

Варто зауважити, що ті чи інші зв'язки виявлені між всіма ланками гемостазу (судинно-тромбоцитарною, коагуляцією та фібринолітичною), що вказує на функціонування ланок гемостазу як єдиної цілісної системи, що реагує на будь-який патологічний тригер (зовнішній чи внутрішній), а міра реакції залежить від сили подразника.

Також, перевірено чи такі ж зв'язки визначаються у пацієнтів з СС та групі контролю. Цікаво, що у групі СС були виявлені лише прямі взаємозв'язки середньої сили між ТАП і фВФ ($r=0.699$, $p=0.001$) та ПАІ-1 і ПТП ($r=0.623$, $p=0.007$), які характерні і для групи НС, хоч і меншої сили зв'язку. У групі ж контролю жодного кореляційного зв'язку не зафіксовано. Таким чином, це вказує на те, що кожна з досліджених груп характеризується своїм особливим патерном плазмового гемостазу, що підкреслює його важливість у патогенетичних процесах перебігу кожного з досліджених станів.

3.2. Кореляційні взаємозв'язки між параметрами плазмового гемостазу та показниками, отриманими при первинному огляді пацієнта з нестабільною стенокардією

Проаналізовано можливі взаємозв'язки між дослідженими параметрами гемостазу та даними, що отримує лікар при первинному огляді пацієнта у максимально стислі терміни. Ці показники розділені на три групи: клініко-анамнестичні, гемодинамічні та електрокардіографічні.

У групі клініко-анамнестичних показників враховано такі можливі незалежні предиктори, як вік, стать, куріння, сімейний серцево-судинний анамнез, ІМТ, тобто акцентувалася увага на факторах серцево-судинного ризику. Також, враховано клінічний тип НС. Результати статистично значущих взаємозв'язків представлені у таблиці 3.2.1.

Для пацієнтів групи НС характерний прямий сильний зв'язок між віком та фВФ ($r=0.522$, $p<0.001$), що ймовірно пов'язаний не лише з присутністю коморбідної патології, а також її важкістю. Виявлено обернений середньої сили зв'язок ПАІ-1 з віком ($r=-0.499$, $p<0.001$). Обернений зв'язок середньої сили виявлений між віком та серотоніном ($r=-0.401$, $p=0.006$), що досить співзвучне з даними щодо енергозатратного фермент-залежного синтезу серотоніну, а також значенні даного біоаміну для підтримання процесів енерго-збалансування та -збереження.

Кореляційні зв'язки між дослідженими параметрами гемостазу та клініко-анамнестичними показниками, отриманими при первинному обстеженні пацієнта

	ПТП	РФМК	Серотонін	фВФ	ПАІ-1	ТАП
Вік	-	-	-0.440 p=0.01	0.522 p<0.001	-0.499 p<0.001	-
Стать*	-	0.397 p=0.006	-	-0.330 p=0.02	-	-0.336 p=0.02
Куріння*	0.297 p=0.04	0.319 p=0.03	0.358 p=0.01	0.296 p=0.04	-	-0.353 0.01
Сімейний серцево-судинний анамнез*	-	-	-	-	-	-
ІМТ	-	-	-	0.438 p=0.01	-	-
Тип НС	-	0.705 p<0.001	-0.375 p=0.04	-0.397 p=0.02	-0.627 p<0.001	-0.858 p<0.001
<i>Примітка:</i>	<p>ССА- серцево-судинний анамнез р – рівень статистичної значущості Вказані лише статистично значущі кореляційні зв'язки * - мітки значень у статистичній програмі: 1- чоловіча стать, куріння, обтяжений сімейний ССА; 0 – жіноча стать, відсутність куріння, необтяжений сімейний ССА.</p>					

При пошуку оптимальної нелінійної моделі, що могла б допомогти оцінити рівень РФМК у пацієнтів з НС залежно від віку виявили, що лише квадратична та кубічна моделі могли б описати цю залежність, однак з досить низькою точністю, що вказує на недоцільність розглядати вік, як незалежний предиктор у пацієнтів з НС:

$$y = -0.076x^2 + 8.824x - 227.704 \text{ (зкорельований } R^2 = 16.4\%, p = 0.008)$$

$$y=0.000424x^3+4.266x-137.876 \text{ (зкорельованийий } R^2=15.9\%, p=0.009)$$

Для прогнозування рівня ПТП за віком теж можливо застосувати квадратичну або кубічну моделі, але знову ж таки лише 16.2% ($p=0.009$) та 18.9% ($p=0.01$) дисперсії показника концентрації ПТП відповідно пояснюється впливом віку. Ще нижчі показники при спробі спрогнозувати рівень ТАП за віком у пацієнтів з НС із застосуванням квадратичної моделі ($R^2_{\text{скор}}=12.4$, $p=0.022$). Це вказує на недоцільність застосування віку як незалежного предиктора при оцінці рівнів ПТП, РФМК, ТАП у пацієнтів з НС.

Загалом, хоч між дослідженими показниками гемостазу та статтю, сімейним серцево-судинним анамнезом, курінням, ІМТ виявлені кореляційні зв'язки були низької та середньої сили, однак це свідчить про те, що ці фактори можна застосувати для побудови лінійної регресійної моделі.

Слід відмітити, що фактор куріння корелює з усіма дослідженими показниками. Куріння асоціюється зі зниженням рівня ТАП, що вказує на ослаблення фібринолітичних властивостей крові та з підвищенням рівня протромбогенних параметрів усіх ланок гемостазу (ПТП, РФМК, серотонін, фВФ, ПАІ-1). Водночас фактор серцево-судинного анамнезу не проявив кореляційних взаємозв'язків з жодним із досліджених параметрів плазмового гемостазу, що ймовірно пов'язане із мультифакторним впливом на сумарний результат даного предиктора.

Крім того, застосувавши ранговий критерій Спірмана, було проаналізовано можливі зв'язки між дослідженими параметрами та групою НС. Для коректної інтерпретації отриманих результатів слід зазначити, що при внесенні даних група вНС позначена «1», а пНС – «0». Дані наведені у таблиці 3.2.1. В результаті ми виявили зворотний зв'язок між РФМК і групою НС ($r_s=-0.705$, $p<0.001$) та прямий зв'язок між групою НС і концентрацією ТАП ($r_s=0.858$, $p<0.001$), ПАІ-1 ($r_s=0.627$, $p<0.001$), серотоніну ($r_s=0.375$, $p=0.04$), фВФ ($r_s=0.397$, $p=0.02$), що відповідає вищенаведеним результатам.

При аналізі скарг пацієнта з НС на предмет кореляційних зв'язків з дослідженими показниками їх не було виявлено, ймовірно, враховуючи достатньо

високу суб'єктивність цих показників як зі сторони пацієнта, так і при оцінці медичним працівником.

Більшої уваги заслуговують такі показники гемодинаміки, як АТ (САТ, ДАТ, ПАТ) та ЧСС, а також ПД у пацієнтів з НС при поступленні. Кореляційні зв'язки між даною групою параметрів та факторами плазмового гемостазу наведені у таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Кореляційні зв'язки між дослідженими параметрами плазмового гемостазу та показниками гемодинаміки, отриманими при первинному обстеженні пацієнта

	ПТП	РФМК	Серотонін	фВФ	ПАІ-1	ТАП
ЧСС	-	0.678 p=0.001	-	-	-	-0.684 p<0.001
САТ	0.635 p=0.002	0.822 p<0.001	-	-	0.310 p=0.04	-0.848 p<0.001
ДАТ	-	0.861 p<0.001	-	-	-	-0.899 p<0.001
ПАТ	0.784 p<0.001	0.655 p=0.001	0.576 p=0.02	-	0.449 p=0.03	-0.668 p=0.001
ПД	0.488 p=0.02	0.795 p<0.001	-	-	0.214 p=0.047	-0.823 p<0.001
<i>Примітка:</i>	p – рівень статистичної значущості					

Зокрема, виявлено прямий сильний зв'язок між ЧСС та РФМК ($r=0.678$, $p=0.001$) та зворотній сильний зв'язок між ЧСС і ТАП ($r=-0.684$, $p<0.001$). САТ прямо пропорційно пов'язаний з ПТП ($r=0.635$, $p=0.002$) і РФМК ($r=0.822$, $p<0.001$) та обернено пропорційно з ТАП ($r=-0.848$, $p<0.001$), тоді як прямий сильний зв'язок виявлений між ДАТ і РФМК ($r=0.861$, $p<0.001$) та обернений сильний зв'язок між ДАТ і ТАП ($r=-0.899$, $p<0.001$), але не ПАІ-1.

Не виявлено кореляційного зв'язку між ПД та серотоніном, а також і фВФ, як, власне, й у випадку ЧСС, САТ і ДАТ, що співзвучне з рядом досліджень, котрі

вказують на недоцільність приділяти значну увагу оцінці даного параметру. Однак, ймовірно, слід вибірково щодо окремих ланок гемостазу поставитися до даного твердження, оскільки ПД може виступати достойним незалежним предиктором для оцінки тромбогенності плазми крові ($r_{\text{РФМК}}=0.795$, $p<0.001$) та її здатності протидіяти цьому ($r_{\text{ТАП}}=-0.823$, $p<0.001$).

Звертає на себе увагу те, що лінійний взаємозв'язок виявлений між всіма дослідженими факторами гемостазу, окрім фВФ, та ПАТ, іншими словами – ПАТ взаємозв'язаний зі всіма ланками гемостазу. Прямий дуже сильний зв'язок було зафіксовано між ПАТ і ПТП ($r=0.784$, $p<0.001$), прямий сильний зв'язок - між ПАТ і РФМК ($r=0.655$, $p=0.001$) та серотоніном ($r=0.598$, $p=0.003$), а зворотний сильний зв'язок – між ПАТ і ТАП ($r=-0.668$, $p=0.001$). Отримані дані свідчать про тісний взаємозв'язок між гемодинамічними показниками та плазмовим гемостазом, що вкотре підтверджує концепцію тріади Вірхова. При підвищенні АТ, прискоренні ЧСС посилюється турбулентність потоків крові в судинах, що викликає додаткове пошкодження стінок останніх. Це призводить до адаптаційної активації всіх ланок гемостазу з метою активації загоєння ендотелію. Як наслідок, активація тромбоцитів, підвищення протромбінового потенціалу крові, посилення коагуляції з формуванням мікротромбів та зниження фібринолітичних властивостей плазми крові. Це пояснення співзвучне також з закономірностями зміни напруги зсуву судинної стінки при прогресування атеросклеротичної бляшки. Водночас ряд досліджень вказують на менше значення ПАТ в порівнянні з рівнем САТ і ДАТ окремо для оцінки ризику смертності. Така певна неоднозначність даних буде врахована при побудові моделей.

Ряд взаємозв'язків виявлено і між електрокардіографічними показниками та концентрацією факторів плазмового гемостазу, що наведені у таблиці 3.2.3.

Зокрема, виявлений взаємозв'язок між депресією сегмента ST та ПТП ($r=0.419$, $p<0.001$), серотоніном ($r=0.315$, $p=0.002$), фВФ ($r=0.601$, $p<0.001$), але не з РФМК, в той час як концентраціях РФМК корелює з варіабельністю зубця Т ($r=0.259$, $p=0.01$), що ймовірно пов'язане питанням термінів реакції ряду показників. В той час як

серотонін, фВФ та ПТП реагують одразу під час ішемії, то РФМК, на утворення яких необхідний деякий час, корелює вже з постішемичними ознаками.

Таблиця 3.2.3

Кореляційні зв'язки між дослідженими параметрами плазмового гемостазу та показниками ЕКГ спокою при поступленні

	ПТП	РФМК	Серотонін	фВФ	ПАІ-1	ТАП
Депресія сегмента ST	0.419 p<0.001	-	0.315 p=0.002	0.601 p<0.001	0.542 p<0.001	0.344 p=0.001
Варіабельність зубця T	-	0.259 p=0.01	-	-	-0.353 p=0.02	-0.497 p=0.02
БЛНПГ	-0.458 p=0.008	-0.253 p=0.01	-	-	-	-
Аритмія	-	-	-	-	0.210 p=0.03	-
Індекс Соколова-Лайона	-	-	-	-0.359 p=0.01	-	-
<i>Примітка:</i>	БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса p – рівень статистичної значущості Вказані лише статистично значущі кореляційні зв'язки					

Водночас, показники фібринолітичної системи взаємопов'язані як зі станом ішемії, так із постішемичними змінами, хоча слід відмітити протилежний напрям кореляційного зв'язку. Можна припустити, що така закономірність пов'язана із запуском каскаду реакцій при на активації загалом системи гемостазу у відповідь на гостру ішемію, пошкодження ендотелію, запуск процесів тромбоутворення, а надалі з поступовим гальмування активності системи фібринолізу після гострої стадії ішемії.

Цікаво, що зв'язки одного напрямку зафіксовано як між блокадою лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) з ПТП, так і РФМК ($r=-0.458$, $p=0.008$ і $r=-0.253$, $p=0.01$, відповідно). Прямий зв'язок хоч і слабкий між ПАІ-1 та аритміями найбільш імовірно, що пов'язаний з підвищеним рівнем фіброзу у осіб з аритміями, що в тому числі проявляються на тлі ішемії. Слід зазначити, що до категорії «аритмія» включалися пароксизми фібриляції передсердь (ФП), СВТ, часті ШЕ, що були зафіксовані на момент поступлення пацієнтів.

Загалом, більш тісні взаємозв'язки виявлені між факторами гемостазу та максимально об'єктивними параметрами, зміна та вимірювання яких проходили на момент обстеження пацієнта. З демографічними ж параметрами виявлено переважно слабкі зв'язки або і їх відсутність, хоч загально відомими є взаємозв'язки між такими факторами гемостазу та віком, ІМТ, статтю у пацієнтів з ІХС. Однак слід зазначити, що, ймовірно, у пацієнтів з ГКС (НС) гострий процес дестабілізації атеросклеротичної бляшки, що супроводжується запуском каскаду реакцій системи гемостазу вносить ряд коректив до загальноприйнятих взаємозв'язків за умови стабільного перебігу ІХС.

3.3. Лінійні регресійні моделі для попередньої оцінки концентрації факторів гемостазу у пацієнтів з нестабільною стенокардією на основі показників первинного обстеження пацієнтів

Після проведення кореляційного аналізу для кожного з факторів гемостазу було визначено ряд незалежних предикторів, з яких обрано набір оптимальних для створення мультиваріантних регресійних моделей.

Для оцінки ПТП розглядалися такі можливі незалежні предиктори як депресія сегмента ST, БЛНПГ, САТ, ПАТ, ПД, куріння.

**Лінійні мультиваріантні регресійні моделі для оцінки концентрації факторів
коагуляції у пацієнтів з НС**

Предиктори: незалежні	залежні	ПТП			РФМК		
		β	p	VIF	β	p	VIF
Стать, абс. од.		-			0.199	0.001	1.018
ЧСС, уд./ хв.		-			1.128	0.002	1.860
ПАТ, мм рт. ст.		0.310	<0.001	1.001	0.505	<0.001	1.905
Варіабельність зубця Т, абс. од.		-			-0.573	0.01	2.572
БЛНПГ, абс. од.		0.949	<0.001	1.025	-		
		$R^2_{\text{скор.}}=95.8\%, p<0.001$			$R^2_{\text{скор.}}=96.4\%, p=0.001$		
<i>Примітка:</i>	β – коефіцієнт регресії p – рівень статистичної значущості VIF – дисперсійно-інфляційний фактор $R^2_{\text{скор.}}$ - скоригований коефіцієнт детермінації						

При аналізі факторів-предикторів ПТП для побудови моделі з можливих п'яти (куріння, САТ, ПАТ, ПД, депресія сегмента ST, БЛНПГ) було відібрано 2 показники, а саме рівень ПАТ (x_1) та БЛНПГ (x_2) при поступленні. Дана модель пояснює 95.8% дисперсії концентрації ПТП ($p<0.001$):

$$y=0.041x_1+0.001x_2+0.126$$

Для оцінки рівня РФМК оптимальним виявилось врахування 4-х показників з можливих 9-ти (куріння, стать, ПД, ПАТ, ДАТ, САТ, ЧСС, БЛНПГ, варіабельність зубця Т): ЧСС (x_1), стать (x_2), ПАТ (x_3) та варіабельність зубця Т (x_4) ($R^2_{\text{скор.}}=96.4\%, p<0.001$):

$$y=0.586x_1+3.031x_2+0.249x_3-8.739x_4-47.297$$

У таблиці 3.3.2 наведено показники лінійних мультиваріантних регресійних моделей для оцінки серотоніну та фВФ.

**Лінійні регресійні моделі для оцінки концентрації серотоніну та фВФ у
пацієнтів з НС**

Предиктори: залежні	Серотонін			фВФ		
	β	p	VIF	β	p	VIF
незалежні						
Вік, роки	-3.819	<0.001	1.824	0.524	0.001	1.939
Куріння, абс. од.	-2.871	<0.001	1.279	0.428	<0.001	2.686
ІМТ, кг/ м ²	-			1.076	<0.001	1.699
ПАТ, мм рт. ст.	-1.036	0.004	2.126	-		
Депресія сегмента ST, абс. од.	-0.489	0.001	2.271	0.688	0.008	2.189
	R ² _{adj.} =68.1%, p<0.001			R ² _{adj.} =65.2%, p<0.001		
<i>Примітка:</i>	β – коефіцієнт регресії p – рівень статистичної значущості VIF – дисперсійно-інфляційний фактор R ² _{скор.} - скоригований коефіцієнт детермінації					

Щодо ймовірних предикторів концентрації серотоніну у модель були включені всі можливі незалежні предиктори, а саме вік (x_1), куріння (x_2), ПАТ (x_3), депресія сегмента ST (x_4) ($R^2_{\text{скор.}}=68.1\%$, $p<0.001$):

$$y = -2.065 x_1 - 21.121 x_2 - 0.225 x_3 - 3.392 x_4 + 167.166$$

Водночас у модель оцінки концентрації фВФ включено 4 предиктори (ІМТ (x_1), депресія сегмента ST (x_2), вік (x_3), куріння (x_4)), але не індекс Соколова-Лайона і стать, що дозволило пояснити 65.2% дисперсії концентрації фВФ ($p<0.001$):

$$y = 0.002 x_1 + 0.01 x_2 + 0.0004 x_3 + 0.008 x_4 + 0.048$$

Для побудови моделі попередньої оцінки концентрації ТАП результат проведення кореляційного аналізу дозволяли розглянути використання 8-ми (7-ми – якщо застосувати ПД замість САТ і ЧСС) параметрів в якості незалежних предикторів, зокрема стать, куріння, ЧСС, САТ, ДАТ, ПАТ, ПД, депресія сегмента ST, варіабельність зубця Т, водночас для моделі оцінювання концентрації ПАІ-1 перевірялися 7 можливих предикторів, а саме вік, САТ, ПАТ, ПД, стать, куріння,

депресія сегмента ST, варіабельність зубця T. Для розрахунку ТАП модель, що включала САТ і ЧСС, відповідала вимогам ($p < 0.001$), в той час як включення в модель лише одного предиктора з відібраних дозволяло побудувати регресійну модель для ПАІ-1, що все ж пояснювала лише 19.9% дисперсії (таблиця 3.3.3).

Таблиця 3.3.3

Лінійні регресійні моделі оцінки концентрацій ТАП і ПАІ-1 у пацієнтів з НС

Предиктори: незалежні	ТАП			ПАІ-1		
	β	p	VIF	β	p	VIF
Вік, роки	-			-0.048	0.75	1.734
ІМТ, кг/ м ²	-			-0.199	0.75	1.876
ЧСС, уд./ хв.	-0.325	0.014	1.318	-		
САТ, мм рт. ст.	-0.525	<0.001	1.318	0.469	0.003	1.000
Депресія сегмента ST, абс. од.	0.012	0.906	1.001	-0.114	0.45	2.300
Варіабельність зубця T, абс. од.	-0.070	0.521	1.241	-0.262	0.07	1.200
Аритмія, абс. од.	-			-0.117	0.47	1.208
	$R^2_{adj.}=51.4\%$, $p < 0.001$			$R^2_{adj.}=19.9\%$, $p=0.003$		
<i>Примітка:</i>	β – коефіцієнт регресії p – рівень статистичної значущості		$R^2_{скор.}$ – скоригований коефіцієнт детермінації VIF – дисперсійно-інфляційний фактор			

Низька якість вищевказаних моделей, ймовірно, пов'язана з впливом інших недосліджених та неврахованих у нашому дослідженні факторів, що вказує на необхідність проведення подальшого аналізу з врахуванням не лише клініко-анамнестичних та базових гемодинамічних показників.

3.4. Можливості оптимізації опосередкованої оцінки плазмового гемостазу на основі показників первинного обстеження пацієнтів з урахуванням клінічного типу нестабільної стенокардії

Перевірено чи врахування типу НС як незалежного предиктора підвищувало оцінювальну здатність моделей. Слід зазначити, що з врахуванням типу НС для побудови моделі оптимальними виявилися моделі з іншими незалежними предикторами в порівнянні з такими без «типу НС», що, ймовірно вказує на перетин між предикторними здатності вказаних факторів.

Предиктори для побудови моделей розрахунку концентрацій факторів коагуляції представлені у таблиці 3.4.1.

Таблиця 3.4.1

Лінійні мультиваріантні регресійні моделі для оцінки концентрацій факторів коагуляції плазми крові пацієнтів з НС

Предиктори: незалежні	залежні			РФМК		
	ПТП			β	p	VIF
Стать, абс. од.	-			0.280	0.001	1.111
Депресія сегмента ST, абс. од.	-0.142	<0.001	1.902	-		
ПД, мм рт. ст. ^x уд./ хв.	-0.0006	<0.001	1.849	-		
ЧСС, уд./ хв.	-			0.698	<0.001	1.900
ПАТ, мм рт. ст.	-			0.235	0.01	1.108
Тип НС	-0.131	<0.001	1.604	-0.210	0.046	1.901
	$R^2_{adj.} = 98.1\%$, $p < 0.001$, $R^2_{змiна} = 2.3\%$			$R^2_{adj.} = 85.9\%$, $p < 0.001$, $R^2_{змiна} = -10.5\%$		
<i>Примітка:</i>	β – коефіцієнт регресії VIF – дисперсійно-інфляційний фактор $R^2_{скор.}$ - скоригований коефіцієнт детермінації					

При побудові моделі для ПТП враховано такі предиктори як депресія сегмента ST (x_1), ПД (x_2) і тип НС (x_3). Така модель пояснює 98.1% дисперсії концентрації ПТП, що на 2.3% більше в порівнянні з моделлю, що не враховує тип НС:

$$y = -0.142 x_1 - 0.0006 x_2 - 0.131 x_3 - 6.217 x_4 + 1.125$$

Спроба побудувати модель для розрахунку концентрації РФМК з урахуванням типу НС в якості незалежного предиктора не виявилася успішною, оскільки хоч і були виявлені можливі комбінації з перелічених факторів та типу НС, однак їх результативність не перевищувала показник моделі 1 за умови необхідності враховувати більшу кількість факторів в деяких варіантах. Так, оцінювальна здатність моделі з врахуванням статі, ЧСС, ПАТ і типу НС знизилася на 10.5% в порівнянні з попередньою без урахування типу НС.

У таблиці 3.4.2 представлені характеристики моделей для оцінювання концентрацій фВФ та серотоніну з урахуванням НС.

Таблиця 3.4.2

Лінійні мультиваріантні регресійні моделі для оцінки концентрацій факторів судинно-тромбоцитарного гемостазу плазми крові пацієнтів з НС

Предиктори: залежні незалежні	Серотонін			фВФ		
	β	p	VIF	β	p	VIF
ПАТ, мм рт. ст.	0.519	0.001	1.005	-		
Тип НС	0.807	0.004	1.215	-		
	$R^2_{adj.} = 86.7\%$, $p < 0.001$, $R^2_{змiна} = 18.6\%$			-		
<i>Примітка:</i>	β – коефіцієнт регресії <p>p – рівень статистичної значущості</p> <p>VIF – дисперсійно-інфляційний фактор</p> <p>$R^2_{скор.}$ - скоригований коефіцієнт детермінації</p>					

Врахування типу НС у моделі для оцінювання концентрації серотоніну дозволило підвищити її діагностичну здатність за умови врахування лише двох факторів (ПАТ і тип НС) до 86.7% (+18.6% в порівнянні з попередньою моделлю). В

той час як жодної статистично значущої моделі не вдалося побудувати з додаванням типу НС як незалежного предиктора для опосередкованого розрахунку концентрації фВФ.

У таблиці 3.4.3 наведено оптимальні моделі для непрямого розрахунку показників фібринолітичної системи. Врахування типу НС дозволило підвищити діагностичну здатність моделей для оцінки концентрацій ТАП і ПАІ-1 на 13.8% та 23.1%, відповідно, хоча діагностична здатність обидвох моделей залишилася недостатньою.

Таблиця 3.4.3

Лінійні мультиваріантні регресійні моделі для оцінки концентрацій факторів фібринолітичної системи плазми крові пацієнтів з НС

Предиктори: незалежні	залежні ТАП			ПАІ-1		
	β	p	VIF	β	p	VIF
САТ, мм рт. ст.	-0.404	<0.001	1.337	0.596	<0.001	1.129
ЧСС, уд./ хв.	-0.183	0.016	1.318	-		
Тип НС	-0.435	<0.001	1.365	0.664	<0.001	1.226
	$R^2_{adj.} = 65.0\%$, $p < 0.001$, $R^2_{змiна} = 13.8\%$			$R^2_{adj.} = 42.7\%$, $p < 0.001$, $R^2_{змiна} = 23.1\%$		
<i>Примітка:</i>	β – коефіцієнт регресії p – рівень статистичної значущості VIF – дисперсійно-інфляційний фактор $R^2_{скор.}$ - скоригований коефіцієнт детермінації					

Таким чином, враховуючи важливість показників гемостазу для оцінки стану пацієнта з ГКС, зокрема НС, побудовано регресійні моделі для проведення попередньої оцінки показників плазмового гемостазу на основі даних попереднього огляду пацієнта лікарем приймального відділення. Для цього спочатку проведено аналіз можливих кореляційних зв'язків між дослідженими параметрами гемостазу та ймовірними предикторами. Ті показники, з якими був виявлений лінійний

кореляційний зв'язок, відібрано для проведення множинного лінійного регресійного аналізу з метою оцінки ступеня впливу кожного з них на конкретний показник плазмового гемостазу. Надалі, побудовано дві моделі, перша з яких враховувала клініко-анамнестичні, гемодинамічні та електрокардіографічні параметри, в той час, як при побудові другої з моделей окремим незалежним предиктором виступав клінічний тип НС (при статистичній обробці даних «0» – пНС, «1» – вНС). Це дозволило перевірити чи фактор «типу НС» впливає на рівні гемостатичних показників та підвищує точність опосередкованого розрахунку концентрації кожного з визначених параметрів плазмового гемостазу, іншими словами – чи прослідковується відмінність патерну плазмового гемостазу у групах НС незалежно від інших оцінених предикторів і наскільки, а також доцільність врахування типу НС з метою оцінки важкості змін стану гемостазу при наданні екстреної медичної допомоги.

Отримані результати вказують, що врахування типу НС покращує пояснення величини дисперсії показників для ПТП, серотоніну, ТАП, ПАІ-1, але не РФМК, фВФ, а отже, доцільним є враховувати тип НС в якості ще одного фактору для оцінки важкості пацієнта з НС, оскільки це дає змогу з вищою точністю оцінити гемостатичний статус пацієнта. Це свідчить про актуальність класифікації Braunwald E. та підтверджує доцільність застосування її практикуючим лікарем.

Враховані у даному розділі параметри легко оцінюються при первинному контакті з пацієнтом, тому отримані моделі можуть бути застосовані практикуючими лікарями з метою швидкої опосередкованої оцінки параметрів гемостазу.

Результати досліджень, представлені у Розділі 3, опубліковано у роботах:

1. Tyravska Y, Bondarchuk O, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Some fibrinolytic parameters in coronary artery disease patients: focus on unstable angina subgroups. Eastern Ukrainian Med J. 2021;9(1):54-65. Available from: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(1\):54-65](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(1):54-65)
2. Lizogub VG, Kramarova VN, Polonska LN, Kaminska IO, Melnychuk IO, **Tyravska YV**. Dietary correction of hyperinsulinemia and hemostasis parameters in overweight arterial hypertension patients. World of Medicine and Biology. 2020;3(73):65-69. Available from: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-3-73-65-69>
3. Tyravska Y, Katrii T, Lizogub V, Savchuk O. New potential marker for the analysis of the organism state under the cardiovascular disorders. ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. Pp. 1424-1425. July, 2017. Willey. Available from: <https://www.wileyonlinelibrary.com/journal/rth2>
4. Tyravska Y, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Differentiation of coagulation parameters in patients with acute coronary syndrome. ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. (2:S1, p. 184). July, 2018. Willey. Available from: <https://www.wileyonlinelibrary.com/journal/rth2>
5. Tyravska Y, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Plasma levels of some hemostatic markers in patients with acute coronary syndromes. 23th Congress of the European Hematology Association: abstract book “HemaSphere”. (2:S1, pp. 1101-1102). June 14-17, 2018. Stockholm, Sweden.
6. Tyravska Y, Vovk T, Lizogub V, Savchuk O. Changes of tPA and PAI-1 in patients with coronary artery disease. 24th Congress of the European Hematology Association: abstract book “HemaSphere” (3:S1, p. 1077). June 13-16, 2019. Amsterdam, The Netherlands.
7. Tyravska Y, Pliskevych D, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Changes of Soluble Fibrin Monomer Complex Concentration in Different Types of Coronary Artery Disease. ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (4:S1, p. 8). July, 2020. Willey. Available from: <https://doi.org/10.1002/rth2.12393>

РОЗДІЛ 4

ПОТЕНЦІАЛ ФАКТОРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ТА КАРДІАЛГІЄЮ НЕІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ

4.1. Характеристика груп пацієнтів з больовим синдромом ішемічного та неішемічного генезу

У даному розділі проведений аналіз даних 142 пацієнтів, що були госпіталізовані у відділення кардіології з підозрою на НС у зв'язку з болем у грудній клітці, а також змінами на ЕКГ. Виділено 4 групи пацієнтів:

- Група 1 - 33 пацієнти з вНС;
- Група 2 - 20 пацієнтів з кардіалгією вертеброгенного походження без підтвердженої ІХС;
- Група 3 - 67 пацієнтів з пНС;
- Група 4 - 22 пацієнти з кардіалгією вертеброгенного походження та СС в анамнезі.

Біль у грудній клітці являється провідною скаргою у пацієнтів з НС, водночас – неспецифічною. Адже описано ще понад 50 станів, для яких дана скарга є не менш типовою [249], починаючи від остеодистрофічних розладів з відносно «доброякісним» перебігом та закінчуючи гострим ІМ, смертність від якого в гострий період становить 7% [9]. Традиційно, лікар зорієнтований першочергово на виключення у пацієнта ГКС. Такий підхід абсолютно обґрунтований, якщо взяти до уваги, що за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я саме ІХС або інсульт стали причиною смерті 15.2 млн осіб у 2016 році [4]. Водночас, ІХС, як причина больового синдрому, підтверджується лише у 25-40% осіб з підозрою на ГКС, інші ж – виписуються з кардіалгією неішемічного генезу [11]. Тому дотримання даної тактики мимоволі призводить до хибного вибору діагностично-лікувального комплексу процедур, нераціонального використання часу медичних працівників та додаткових матеріальних витрат і навантаження на систему охорони здоров'я [12].

На жаль, наше дослідження не стало виключенням зі світових тенденцій, адже серед 152 пацієнтів, що були госпіталізовані у кардіологічне відділення шляхом екстреної госпіталізації з попереднім діагнозом «ГКС: нестабільна стенокардія», даний діагноз підтвердився у 72.4% пацієнтів, в той час як інші 27.6% осіб після проходження ряду діагностичних та лікувальних процедур у кардіологічному відділенні, залучення суміжних спеціалістів були виписані з діагнозом «торакалгія вертеброгенного походження». Саме ці дві нозології, зокрема ГКС та м'язово-скелетні захворювання, займають перші позиції серед причин болю у грудній клітці кардіогенної та некардіогенної етіології (31% та 28%, відповідно) [250]. Крім того, виявлений взаємозв'язок між остеоартритом та ІХС [251], в тому числі стенокардією [252].

Слід додати, що розрахунок ризику смерті, ІМ, необхідності коронарної реваскуляризації за шкалою HEART, продемонстрував, що групи пацієнтів були співставні за кількістю отриманих балів ($p > 0.05$).

Даний розділ присвячений вивченню можливостей застосування досліджених факторів гемостазу з метою оптимізації процесу диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного та неішемічного генезу (НС проти болю вертеброгенного характеру). Варто зазначити, що оскільки виявлено відмінність між концентрацією ряду параметрів гемостазу у групах пацієнтів вНС та пНС, у даному розділі теж виділено окремо групи залежно від клінічного типу НС та виконується співставлення з відповідними групами, з якими доводиться проводити диференційну діагностику. Так, Група 1 (вНС) співставляється з Групою 2 (бпІХС з кардіалгією вертеброгенного генезу) – ця категорія пацієнтів потрапляє в категорію «підозрюваних» щодо епізоду ГКС, що вперше виник. Групи ж 3 та 4 вже мають зафіксовану в анамнезі історію ІХС (СС), однак у Групі 4 даний епізод больового синдрому в грудній клітці виявився пов'язаним з остеодистрофічними змінами в хребті, а не дестабілізацією атеросклеротичної бляшки, як у Групі 3. Також, проведено порівняння між об'єднаними парами груп 1 + 3 та 2 + 4. Якщо перша пара презентує осіб з больовим синдромом у зв'язку з ГКС (НС) і, як наслідок, потребує госпіталізації у відділення кардіології для надання допомоги кардіологічного

профілю, то особи груп 2 та 4 не потребуються госпіталізації у відділення кардіології.

Згідно рекомендацій ЄТК 2019 [16] для встановлення діагнозу ІХС слід враховувати 3 групи критеріїв: клінічні, біохімічні маркери пошкодження міокарда та електрокардіографічні показники. Всі пацієнти, що були госпіталізовані з попереднім діагнозом «нестабільна стенокардія» описували інтенсивний біль в грудях, що виник при фізичному або емоційному навантаженні. Тест тропонін І показав негативний результат, а на ЕКГ реєструвалися певні ознаки, що могли свідчити про зміни ішемічного характеру в міокарді. Слід відмітити, що деякі з них є неспецифічними.

Типовий ангінозний біль є давлячого або тиснучого характеру з локалізацією за грудниною, що виникає при фізичному або психоемоційному навантаженні та купується прийомом нітро-препаратів або припиненням дії провокуючого фактору. Атиповий біль характеризується двома з вищеперерахованих компонентів, а для неангінозного болю властива лише одна з ознак. Також, задишка може розглядатися як еквівалент стенокардії.

Причинами амбулаторного незастосування препаратів нітро-групи були негативний попередній досвід, а саме різке зниження АТ, головний біль, відсутність покращення самопочуття зі слів пацієнтів. Пацієнтів з діагностованими клінічними протипоказаннями до введення препаратів нітро-групи у вибірці не було.

Характеристика симптомів пацієнтів досліджених груп наведена у таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

Характеристика симптомів у групах хворих на момент госпіталізації

Ознака	Група 1, n = 33	Група 2, n = 20	Група 3, n = 67	Група 4, n = 22	p
Характер больового синдрому					
Тиснучий, абс.од. (%)	28 (84.8)	6 (30.0) ^{§¶}	44 (65.7)	3 (13.6) ^{&@}	<0.001
Колючий, абс.од. (%)	2 (6.1)	4 (20.0)	6 (8.9)	3 (13.6)	0.03
Пекучий, абс.од. (%)	5 (15.1)	11 (55.0) ^{§¶}	11 (16.4)	7 (31.8) ^{&@}	<0.001

Локалізація болю					
За грудниною, абс.од. (%)	19 (57.5)	3 (15.0)	39 (58.2)	3 (13.6)	0.02
З іррадіацією, абс.од. (%)	10 (30.3)	2 (10.0)	18 (26.8)	1 (4.5)	0.16
Ефект нітро-препарату (після амбулаторного застосування, зі слів пацієнта)					
Покращення, абс.од. (%)	25 (75.7)	2 (10.0) ^{§¶}	59 (88.0)	3 (13.6) ^{&@}	<0.001
Без ефекту, абс.од. (%)	2 (6.1)	13 (65.0) ^{§¶}	4 (6.0)	5 (22.7) ^{&@}	<0.001
Не застосовувався, абс. од. (%)	6 (18.1)	5 (25.0)	7 (10.4)	3 (13.6)	0.34
Задишка, абс.од. (%)	14 (42.4)	10 (50.0) [§]	50 (74.6) [#]	20 (90.9) [@]	<0.001
Серцебиття, абс.од. (%)	23 (69.7)	10 (50.0)	46 (68.6)	11 (50.0)	0.56
Головний біль, абс.од. (%)	14 (42.4)	13 (65.0) [¶]	20 (29.8)	12 (54.5)	0.047
<i>Примітка:</i>	<p>Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 4-х непов'язаних вибірок застосовано критерій χ^2 з наступним проведенням пост-хок аналізу із застосуванням критерію χ^2 з поправкою Бонферроні-Холма для таблиць 2^x2:</p> <p>¶ - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 2; # - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 3; § - p<0.05 при порівнянні груп 2 та 3; @ - p<0.05 при порівнянні груп 2 та 4; & - p<0.05 при порівнянні груп 3 та 4.</p>				

Однак, важливо додати ряд зауважень. Пацієнти групи 4 при поступленні скаржилися на біль в грудній клітці тиснучого (6 (30.0%)), колючого (4 (20.0%)) або пекучого (11 (55.0%)) характеру, що локалізувався за грудниною у 3 (15.0%) пацієнтів, з іррадіацією у 2 (10.0%) пацієнтів. Більше того, 2 осіб (10.0%) описували покращення на тлі прийому препаратів нітро-групи, однак при уточненні часового проміжку, виявлялося, що покращення наставало через понад 10 хвилин, як і у випадку 3 пацієнта групи 4 (13.6%).

Рівень тропоніну І при поступленні у групах дослідження становив 26.0 (11.0-52.0) пг/ мл та був співставний у групах дослідження, а саме 49.0 (17.0-54.0) пг/ мл, 17.0 (9.0-30.0) пг/ мл, 45.0 (19.0-53.0) пг/ мл та 34.0 (18.0-40.0) пг/ мл у групах 1, 2, 3, 4, відповідно ($H(3, N=142)=4.162, p=0.12$). Такі показники дозволили виключити можливий діагноз ІМ.

У таблиці 4.1.2. наведені зміни на ЕКГ пацієнтів груп дослідження при поступленні.

Таблиця 4.1.2

Характеристика ЕКГ спокою у пацієнтів при поступленні

Ознака	Група 1, n = 33	Група 2, n = 20	Група 3, n = 67	Група 4, n = 22	p
Депресія сегмента ST, абс. од. (%)	25 (75.7)	0 [¶]	51 (76.1)	2 (9.1) ^{&@}	< 0.001
Зміни зубця T, абс. од. (%)	22 (66.7)	9 (45.0)	43 (64.2)	14 (63.6)	0.94
Порушення ритму, абс. од. (%)	11 (33.3) [#]	3 (15.0) [§]	45 (67.2)	9 (40.9)	0.04
Порушення провідності, абс. од. (%)	8 (24.2)	0 [§]	25 (37.3)	5 (22.7)	0.01
(%), в т. ч. БЛНПГ	0	0	9 (13.4)	0	0.049
Позитивна ознака Соколова-Лайона, абс. од. (%)	2 (6.1)	2 (10.0)	5 (7.4)	2 (9.1)	0.34
<i>Примітка:</i>	Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 4-х непов'язаних вибірок застосовано критерій χ^2_3 наступним проведенням пост-хок аналізу із застосуванням критерію χ^2 з поправкою Бонферроні-Холма для таблиць 2×2 : [¶] - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 2; [#] - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 3; [§] - p<0.05 при порівнянні груп 2 та 3; [@] - p<0.05 при порівнянні груп 2 та 4; ^{&} - p<0.05 при порівнянні груп 3 та 4.				

Елевації сегмента ST не зафіксовано в жодного пацієнта. У пацієнтів реєструвалися характерні для певних діагнозів, але не завжди специфічні, зміни на ЕКГ. Так, горизонтальна або косонизхідна депресія сегмента ST, яка є типовою ознакою ішемії міокарда, фіксувалася у 76.0% пацієнтів з НС (групи 1 і 3), що статистично значущо переважало в порівнянні з групою 2 та 4 ($p < 0.05$), водночас групи були співставні за варіабельністю зубця Т (66.0% проти 54.8% у групах 1+3 в порівнянні з групами 2+4, $p > 0.05$). Під зміною зубця Т слід розуміти зміни форми, направленості та амплітуди зубця Т, що можуть бути розцінені як постішемичні при наявності додаткових ознак.

У групу «порушень ритму» були включені пацієнти з шлуночковою екстрасистолією класу II та вище за класифікацією В. Lown та М. Wolf (1971), пароксизми СВТ та ФП. Таких життєвонебезпечних порушень ритму, як пароксизми шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків, у вибірці хворих не було зареєстровано. Серед порушень провідності були зафіксовані автріовентрикулярні блокади I та II типів (Мобітц 1, 2), а також порушення внутрішньошлуночкової провідності (ВШП) (в т.ч. неспецифічні).

На наступний день після госпіталізації всі пацієнти проходили ХМ. Отримані результати щодо ішемічних змін міокарда за даними ХМ наведені у таблиці 4.1.3.

Таблиця 4.1.3

Ішемічні зміни міокарда за даними 24-годинного моніторингу ЕКГ

Параметр	Група 1, n=33	Група 2, n=20	Група 3, n=67	Група 4, n=22	p
Депресія сегмента ST, абс. од. (%)	29 (87.8)	0 ^{†§@}	60 (89.5)	13 (59.1)	<0.001
Тривалість депресії сегмента ST, хв.	65.0 (39.5-137.5)	0 ^{†§@}	156.1 (25.5-590.0)	10.0 (4.5-16.5) ^{&*}	<0.001
Максимальна амплітуда депресії сегмента ST, мкВ	125.5 (109.7-170.2)	0 ^{†§@}	163.0 (113.5-209.7)	150.0 (136.7-210.7)	<0.001

Максимальна ЧСС при депресії сегмента ST, уд./ хв.	107.0 (83.0-153.0)	0 ^{¶§@}	86.0 (69.0-94.0) ^{&#}	109.0 (102.0-135.0)	<0.001
Епізод депресії сегмента ST максимальної тривалості, хв.	16.5 (10.1-47.0)	0 [§]	61.0 (12.0-80.0) ^{#&}	5.5 (2.6-7.5)	<0.001
Минучі зміни ВШП, абс. од. (%)	1 (3.0)	0	14 (20.9) ^{#§}	1 (4.5)	<0.001
Минуча БЛНПГ, абс. од. (%)	0	0	7 (10.4) ^{*§&}	0	<0.001
Варіабельність зубця Т, абс. од. (%)	14 (42.4)	0 ^{¶§@}	23 (34.3)	6 (27.2)	<0.001
<i>Примітка:</i>	<p>Для розрахунку рівня статистичної значущості (р) при порівнянні 4-х непов'язаних вибірок застосовано критерій Крассела-Уоліса або χ^2 (залежно від типу змінної) з наступним проведенням пост-хок аналізу із застосуванням критерію Манна-Уїтні або χ^2 для таблиць 2^x2, відповідно, з поправкою Бонферроні-Холма:</p> <p>¶ - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 2; # - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 3; * - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 4; § - p<0.05 при порівнянні груп 2 та 3; @ - p<0.05 при порівнянні груп 2 та 4; & - p<0.05 при порівнянні груп 3 та 4.</p>				

За даними ХМ на відміну від ЕКГ спокою у день поступлення обстежувані групи пацієнтів характеризувалися типовими змінами відповідно до встановленого в процесі лікувально-діагностичного процесу діагнозу.

У таблиці 4.1.4 представлені порушення ритму серед досліджених груп пацієнтів. При аналізі порушень ритму було виявлено асоціацію середнього ступеня

($p < 0.05$) між присутністю порушень ритму та типом ІХС (група 4 чи група 1+3 (НС)) з переважанням порушень ритму у групі 3 (пНС), що ймовірно пов'язане з підвищеним рівнем міокардіосклерозу у пацієнтів з пНС.

Таблиця 4.1.4

Порушення ритму за даними 24-годинного моніторингу ЕКГ

Параметр	Група 1, n=33	Група 2, n=20	Група 3, n=67	Група 4, n=22	p
Пароксизм СВТ, абс.од.(%)	3 (9.0) #	4 (20.0)	23 (34.3)	4 (18.1)	0.03
Шлуночкові екстрасистоли:					
Часті одиничні, абс.од.(%)	6 (18.1)	0 ¶§@	14(20.8)	4 (18.1)	0.01
Поліморфні, абс.од.(%)	7 (21.2)	0 ¶§@	21 (31.3)	5 (22.7)	<0.001
Ранні, абс.од.(%)	2 (6.1)	0 §	10 (14.9)	1 (4.5)	0.03
Парні, абс.од.(%)	6 (18.1)	0 ¶§	17 (25.3)	1 (4.5)	0.01
Шлуночкова тахікардія, абс.од.(%)	0	0	4 (5.9)	1 (4.5)	0.09
Lawп 2+, абс.од.(%)	9 (21.4)	0 ¶§@	35 (52.2)	10 (45.4)	0.01
Пароксизм ФП, абс.од.(%)	0	0	6 (8.9)	1 (4.5)	0.08
<i>Примітка:</i>	Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 4-х непов'язаних вибірок застосовано критерій χ^2 з наступним проведенням пост-хок аналізу із застосуванням критерію χ^2 для таблиць 2 ^X 2 з поправкою Бонферроні-Холма: ¶ - $p < 0.05$ при порівнянні груп 1 та 2; # - $p < 0.05$ при порівнянні груп 1 та 3; * - $p < 0.05$ при порівнянні груп 1 та 4; § - $p < 0.05$ при порівнянні груп 2 та 3; @ - $p < 0.05$ при порівнянні груп 2 та 4; & - $p < 0.05$ при порівнянні груп 3 та 4				

У таблиці 4.1.5 наведено типи ремоделювання серця у пацієнтів груп дослідження, що визначалися на основі проведеної ЕхоКГ. Виявлено, що групи дослідження не відрізнялися за типом ремоделювання ЛШ. Серед усіх включених у вибірку пацієнтів переважало ремоделювання ЛШ по типу концентричної гіпертрофії ЛШ (у 105 пацієнтів (80.9%), $p < 0.05$).

Таблиця 4.1.5

Розподіл пацієнтів груп дослідження за типом ремоделювання ЛШ

Показник	Група 1, n=33	Група 2, n=20	Група 3, n=67	Група 4, n=22	p
Норма, абс. од. (%)	1 (3.0)	4 (20.0)	2 (3.0)	1 (4.5)	0.06
Конц. ремод. , абс. од. (%)	3 (9.1)	0	0	0	0.24
Конц. ГЛШ, абс. од. (%)	24 (66.7)	16 (80.0)	56 (86.6)	19 (86.4)	0.12
Ексц. ГЛШ, абс. од. (%)	5 (15.1)	0	9 (13.4)	2 (9.1)	0.18
<i>Примітка:</i>	Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 4-х непов'язаних вибірок застосовано критерій χ^2 (або критерій F). Статистично значущих відмінностей між групами порівняння не виявлено.				

Також, з метою уточнення діагнозу пацієнтам групи 2 та групи 4 проводилася ВЕМ. Основною ціллю при виконанні даного обстеження у згаданих групах була верифікація діагнозу. Як було зазначено вище, негативний результат даної проби дозволив встановити діагноз бпІХС у групі 2. Пацієнти цієї групи описували або збереження болю без змін, або покращення самопочуття та зменшення больового синдрому (18 (69.0%) при максимальному навантаженні 145.0 (125.0-160.0) W, ПД 28800.0 (25900.0-29800.0) мм рт. ст. × уд./ хв.). Результати тесту пацієнтів групи 4 були позитивними. Хворі описували виникнення типового ангінозного болю на піку навантаження (10 (45.5%)) або реєструвалася горизонтальна або косо-низхідна депресія сегмента ST у двох конгруентних відведеннях на піку навантаження або в перші хвилини реституції (12 (54.5%)) (максимальне навантаження 83.0 (75.0-140.0) W, ПД 23100.0 (22100.0-23900.0) мм рт. ст. × уд./ хв.).

Крім того, пацієнтам груп 2 та 4 виконувалася рентгенографія грудного відділу хребта у бічній проекції, де виявлено ознаки остеохондрозу. Крім того, пацієнти проходили фіброезофагогастроуденоскопію з метою виключення захворювань стравоходу, шлунка і 12-типалої кишки. Також, проведена консультація невролога, відкоригована терапія, що принесла позитивний результат (больовий синдром куповано на тлі призначення групи нестероїдних протизапальних препаратів).

Слід додати, що показники АТ та пульсу у пацієнтів груп дослідження були співставними. Так, АТ у Групі 4 становив 146.0 (131.0-170.0) на 85.0 (76.0-99.0) мм рт.ст., що співставне з іншими групами дослідження ($p=0.87$ і $p=0.78$, відповідно). ЧСС у пацієнтів групи 4 теж статистично значущо не відрізнялася від інших груп (73.0 (71.0-81.0) уд./ хв., $p=0.09$).

Більше того, показники ПД у групах на момент поступлення теж були співставними (12325.0 (10500.0-14040.0) мм рт. ст.^x уд./ хв. проти 9250.0 (8725.0-12240.0) мм рт. ст.^x уд./ хв. проти 10800.0 (9517.0-12900.0) мм рт. ст.^x уд./ хв. проти 10325.0 (9015.0-14915.0) мм рт. ст.^x уд./ хв. у групах 1, 2, 3, 4, відповідно, $p=0.20$).

Це вказує на співрозмірну залученість вегетативної (симпатичної) нервової системи у пацієнтів груп дослідження.

4.2. Особливості гемостазіологічних параметрів у пацієнтів з кардіалгією ішемічного та неішемічного генезу

У таблиці 4.2.1 наведена концентрація факторів гемостазу у відповідних групах пацієнтів.

Аналіз параметрів коагуляції показав, що пацієнти з НС (групи 1+3) загалом характеризувалася статистично значущо вищою концентрацією ПТП як в порівнянні з групою 4 (0.163 (0.155-0.178) у.о./ мл проти 0.151 (0.145-0.162) у.о./ мл відповідно, $p=0.006$), так і групою 2 (0.163 (0.155-0.178) у.о./ мл проти 0.148 (0.139-0.156) у.о./ мл відповідно, $p<0.001$).

Концентрації показників гемостазу у групах пацієнтів

Показник	Група 1, n = 33	Група 2, n = 20	Група 3, n = 67	Група 4, n = 22	p
ПТП, у.о./мл	0.165 (0.155-0.178) ^{*f}	0.148 (0.139-0.156)	0.162 (0.161-0.178) ^{¶°}	0.151 (0.145-0.162)	0.001
РФМК, мкг/мл	26.00 (24.50-28.00) ^{*f}	11.00 (6.00-16.00)	12.50 (10.00-24.65) [#]	11.50 (9.55-15.50)	< 0.001
Серотонін, мкг/мл	8.76 (6.62-10.53) ^{*f}	13.05 (11.38-19.27)	11.46 (10.25-13.99) [#]	13.56 (10.05-18.13)	0.008
фВФ, у.о./мл	0.132 (0.126-0.134) ^{*f}	0.109 (0.107-0.112)	0.136 (0.132-0.143) ^{#°}	0.145 (0.136-0.159) [§]	< 0.001
ПАІ-1, у.о./мл	0.345 (0.335-0.439) ^f	0.253 (0.222-0.261)	0.497 (0.395-0.564) ^{#¶°}	0.288 (0.275-0.431) [§]	< 0.001
ТАП, у.о./мл	0.173 (0.168-0.177) ^{*f}	0.167 (0.149-0.191)	0.230 (0.201-0.234) ^{#°}	0.249 (0.205-0.321) [§]	<0.001
<i>Примітка:</i>	Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 4-х непов'язаних вибірок застосовано критерій Краскела-Уоліса з наступним проведенням пост-хок аналізу із застосуванням критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні-Холма: ^f - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 2 [#] - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 3 [*] - p<0.05 при порівнянні груп 1 та 4 [°] - p<0.05 при порівнянні груп 2 та 3 [§] - p<0.05 при порівнянні груп 2 та 4 [¶] - p<0.05 при порівнянні груп 3 та 4				

Статистично вищий рівень РФМК у плазмі крові пацієнтів з НС виявлений при порівнянні як з групою 2 (24.65 (11.00-26.00) мкг/мл проти 11.00 (6.00-16.00) мкг/мл відповідно, $p=0.002$), так і з групою 4 (24.65 (11.00-26.00) мкг/мл проти 11.50 (9.55-15.50) мкг/мл відповідно, $p=0.006$). Ці закономірності, що свідчать про вищу тромбогенність плазми крові у пацієнтів з НС, ймовірно, можна застосувати з огляду на питання проведення диференційної діагностики осіб з больовим синдромом у зв'язку з НС та групи пацієнтів з кардіалгією вертеброгенного походження. Статистично значуща різниця концентрацій РФМК у групах 1 та 3 одразу демонструє можливу відмінність щодо проведення диференційної діагностики больового синдрому у групі осіб з підозрою на НС за умов першого епізоду підозри на НС чи при наявності ІХС в анамнезі.

При аналізі судинно-тромбоцитарний гемостазу зафіксовано, що концентрація серотоніну була нижчою у групі НС (групи 1+3) (8.76 (6.62-10.53) мкг/мл в порівнянні не лише з пацієнтами групи 4 (13.56 (10.05-18.13) мкг/мл, $p=0.01$), але й у пацієнтів групи 2 (13.56 (10.05-18.13) мкг/мл, $p=0.02$). Варто додати, що рівні серотоніну у групах 4 та 2 є співставними (13.56 (10.05-18.13) мкг/мл та 13.05 (11.38-19.27) мкг/мл відповідно, $p=0.86$). Також, статистично значуща відмінність між концентраціями фВФ виявлена між групами 2 (бпІХС) та 1+3+4 (з ІХС) (0.109 (0.107-0.112) у.о./ мл та 0.134 (0.130-0.143) у.о./ мл відповідно, $p<0.001$), з найнижчим його рівнем у групі 2, що можливо було б використати для проведення диференційної діагностики.

4.3. Бінарний логістичний регресійний аналіз для визначення потенційних діагностичних маркерів з-поміж досліджених параметрів гемостазу у пацієнтів з підозрою на нестабільну стенокардію

Для кожного з досліджених показників гемостазу побудовано 3 моделі за допомогою бінарної логістичної регресії з метою дати відповідь на наступні питання:

- Модель 1 – генез больового синдрому (ішемічний чи вертеброгенний) у пацієнтів з підозрою на НС без анамнезу ІХС;

- Модель 2 - генез больового синдрому (ішемічний чи вертеброгенний) у пацієнтів з підозрою на НС з ІХС (СС) в анамнезі;
- Модель 3 – потреба госпіталізації у відділення кардіології (НС).

Як наведено у таблиці 4.3.1, у результаті побудови бінарної логістичної регресійної моделі 1 з урахуванням кожного з факторів системи гемостазу попередньо виявлено, що 5 із 6-ти параметрів дозволяють провести диференційну діагностику причини больового синдрому в грудях у пацієнтів з підозрою на вНС, хоч статистично значущі зміни виявлено між усіма параметрами досліджених груп, між якими проводиться диференціальна діагностика.

Таблиця 4.3.1

Результати бінарної логістичної регресії при побудові Моделі 1

Предиктор	Nagelkerke R ² , %	ІП, %	ІН, %	Загальна прогностична здатність, %	B	p
ПТП	51.5	71.4	92.3	83.0	123.64	0.001
РФМК	88.0	95.2	92.3	93.6	1.11	0.007
Серотонін	34.9	66.7	80.8	74.5	-0.292	0.003
фВФ	100.0	100.0	100.0	100.0	2927.61	<0.001
ТАП	-	-	-	-	-	0.41
ПАІ-1	100.0	100.0	100.0	100.0	1367.99	<0.001
<i>Примітка:</i>	R ² Nagelkerke – псеудо-коефіцієнт детермінації; ІП - істино позитивний результат; ІН - істино негативний результат; B – коефіцієнт регресії; p – рівень статистичної значущості.					

Згідно таблиці 4.3.1 при зростанні концентрації ПТП, РФМК, фВФ, як і ПАІ-1 підвищується ймовірність виявлення у пацієнта вНС, що пов'язане або первинно з їх протромбогенними властивостями (ПТП, фВФ), або з наслідком їх активації (фВФ, РФМК), або зміщення фібринолітичного потенціалу плазми крові в сторону

ослаблення фібринолізу (ПАІ-1, а також ТАП). Натомість, при зростанні концентрації серотоніну ризик вНС у пацієнтів знижується, що, ймовірно, зумовлене як особливостями синтезу серотоніну, так і його виведенням з плазми крові з урахуванням стану ендотелію, а також активності функціонування захисних адаптаційних механізмів в умовах ГКС, що вперше виник.

Слід зауважити, що у пацієнтів з підозрою на вНС концентрація фВФ та ПАІ-1 претендують на роль ідеальних діагностичних маркерів (максимальні Nagelkerke R², загальна прогностична здатність. З-поміж факторів коагуляції якщо рівень РФМК показує високі здатності як виявлення пацієнтів з вНС, так і виключення осіб з кардіалгією вертеброгенного походження, то ПТП має більше значення при виключенні осіб з болем в грудній клітці неішемічного походження. Діагностична здатність серотоніну значно нижча в порівнянні з вищезгаданими показниками. Також, серотонін має більше значення для виключення пацієнтів з кардіалгією неішемічного походження.

Як наведено у таблиці 4.3.2, всі досліджені параметри гемостазу, окрім РФМК, слід розглянути як можливі діагностичні біомаркери у пацієнтів з підозрою на НС.

Звертає на себе увагу той факт, що якщо для пацієнтів з вНС властиве підвищення фВФ, то у пацієнтів з підозрою на НС з присутністю ІХС в анамнезі більша ймовірність виявлення пНС за умови зниження фВФ. Це, ймовірно, пов'язане з тенденцією до більш тривалого періоду звернення пацієнтів з пНС за допомогою, що викликає виснаження фВФ на тлі прогресуючого процесу.

Результати бінарної логістичної регресії при побудові моделі 2

Предиктор	Nagelkerke R ² , %	ІП, %	ІН, %	Загальна прогностична здатність, %	B	p
ПТП	27.5	84.0	33.3	69.0	93.04	0.002
РФМК	-	-	-	-	-	0.053
Серотонін	9.5	100.0	18.2	75.0	-0.135	0.03
фВФ	9.8	100.0	22.7	76.4	-45.19	0.03
ТАП	23.9	100.2	31.8	79.2	-28.28	0.002
ПАІ-1	32.6	94.0	59.1	83.3	13.96	<0.001
<i>Примітка:</i>	R ² Nagelkerke – псеудо-коефіцієнт детермінації; ІП - істино позитивний результат; ІН - істино негативний результат; B – коефіцієнт регресії; p – рівень статистичної значущості.					

Потенційна можливість застосування ТАП в якості біомаркера при диференціюванні пНС, на відміну від вНС, може бути пов'язана із відсутністю активації ТАП як профібринолітичного антитромбогенного фактору у пацієнтів без анамнезу ІХС з водночас швидким залученням захисних антитромбогенних механізмів у пацієнтів з пНС. Варто додати, що значення ТАП у пацієнтів з остеодистрофічними процесами в хребті менш висвітлене на відміну від його ролі при прогресуванні ендотеліальної дисфункції та ангіогенезі у пацієнтів з ІХС.

Варто зазначити, що потенціал виявлення пНС у всіх згаданих факторів гемостазу досить високий (понад 80%), водночас можливість виключення у пацієнта кардіалгії вертеброгенного походження у всіх предикторів нижча 60% (найвища – 59.1% у ПАІ-1).

Враховуючи те, що не завжди вдається коректно визначити присутність ІХС в анамнезі, було розраховано загальну модель диференційно діагностичних можливостей факторів гемостазу для виявлення пацієнтів з НС. Як наведено у

таблиці 4.3.3, потенційно найвища діагностична здатність властива для фВФ та ПАІ-1 із тенденцією до підвищення обох маркерів за умови НС.

Таблиця 4.3.3

Результати бінарної логістичної регресії при побудові моделі 3

Предиктор	Nagelkerke R ² , %	ІП, %	ІН, %	Загальна прогностична здатність, %	B	p
ПТП	42.2	80.3	68.1	75.4	113.72	<0.001
РФМК	19.3	69.0	50.0	61.3	0.111	<0.001
Серотонін	19.4	90.1	41.7	70.6	-0.193	<0.001
фВФ	12.1	100.0	58.3	83.2	43.66	0.002
ТАП	-	-	-	-	-	0.68
ПАІ-1	54.6	87.3	81.3	84.9	20.08	<0.001
<i>Примітка:</i>	R ² Nagelkerke – псеудо-коефіцієнт детермінації; ІП - істино позитивний результат; ІН - істино негативний результат; В – коефіцієнт регресії; p – рівень статистичної значущості.					

Підсумовуючи результати бінарного логістичного аналізу найбільш доцільним з метою діагностики НС застосування фВФ та ПАІ-1 як діагностичних біомаркерів. Водночас, якщо є вагомі підстави (з урахуванням даних анамнезу (документація, спадковий серцево-судинний анамнез) та сукупності демографічних факторів (вік та інші фактори ризику)) вважати, що у пацієнта епізод ГКС, що вперше виник, РФМК слід розглянути як вагомий предиктор вНС.

4.4. Прикладне застосування виявлених діагностичних маркерів при диференціюванні нестабільної стенокардії з кардіалгією неішемічного генезу

Для практикуючого лікаря важливою є максимальна об'єктивізація критеріїв діагностики, як от певні референтні значення показників, точки відсічення. Не менш актуальним є й врахування ймовірностей наявності того чи іншого стану в пацієнта, а також можливість доступно комунікувати про це з пацієнтом.

Побудова ROC-кривих з визначенням точок відсічення, чутливості, специфічності певного критерію, а також розрахунок співвідношення правдоподібностей дає можливість оцінити доцільність та переваги застосування певного критерію з тою чи іншою метою.

У результаті побудови ROC-кривих для незалежних предикторів моделі 1 було виявлено, що з-поміж 5-ти можливих предикторів діагностичну цінність мали ПТП, РФМК, фВФ і ПАІ-1, але не серотонін (рис. 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3). Як і було виявлено за даними логістичного регресійного аналізу у пацієнтів з підозрою на НС без ІХС в анамнезі ПАІ-1 та фВФ претендують бути ідеальними діагностичними маркерами.

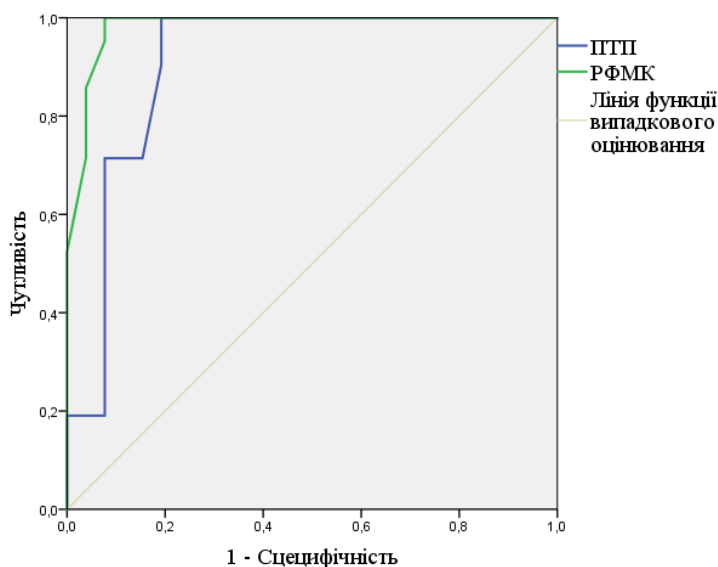
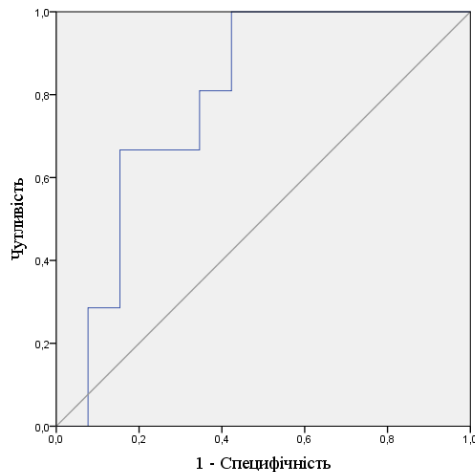
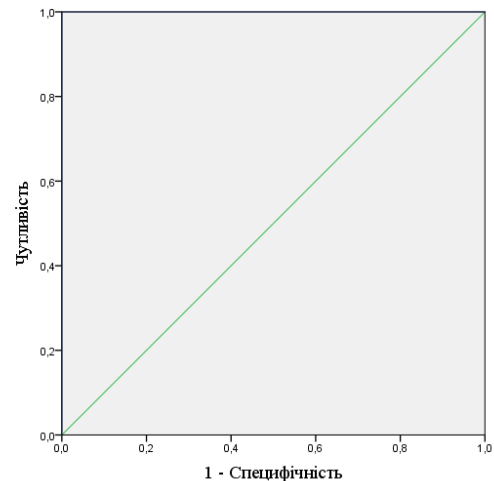


Рис. 4.4.1. ROC-криві при тестуванні показників коагуляції для диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного чи неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС без ІХС в анамнезі.

Примітка: для обох показників обрана опція «чим вищий результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів» (вНС).



А



Б

Рис. 4.4.2. ROC-криві при тестуванні показників судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу для диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного чи неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС без ІХС в анамнезі.

Примітка: А - для серотоніну обрана опція «чим нижчий результат тесту, тим

вищий показник позитивних тестів» (ВНС);

Б - для фВФ - аналогічно. Графік відповідає 100% чутливості (зливається зі сторонами квадрата)

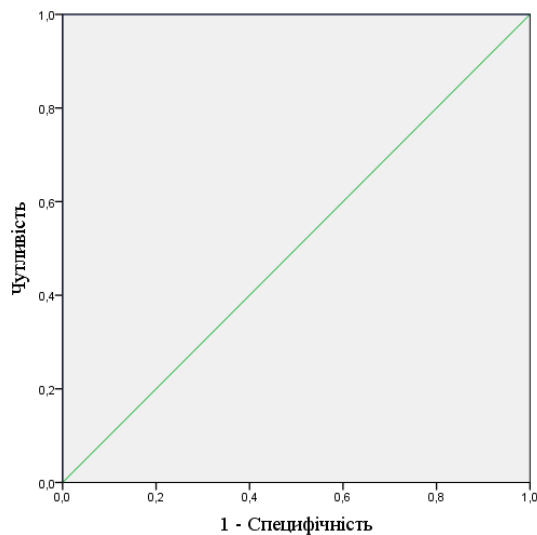


Рис. 4.4.3. ROC-криві при застосуванні ПАІ-1 для диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного чи неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС без ІХС в анамнезі.

Примітка: обрана опція «чим вищий результат тесту, тим вищий показник

позитивних тестів» (ВНС). Графік відповідає 100% чутливості (тому зливається зі сторонами квадрата)

У таблиці 4.4.1 наведено результати аналізу показників ROC-кривих для факторів Моделі 1. Щодо фВФ та ПАІ-1 безумовно можна розглядати точки відсічення, що наведені у таблиці 4.4.1 (0.119 у.о./ мл і 0.313 у.о./ мл, відповідно), в той час як для ПТП та РФМК можливим є зміщення точок відсічення. Так, враховуючи чутливість РФМК 95.2% з метою зниження ризику пропустити пацієнта з НС при встановленні точки відсічення 22.5 мкг/мл досягається 100% чутливість при незначному зниженні специфічності до 90.1%. ПТП ж ймовірно більш доцільно застосовувати з метою виявлення пацієнтів з кардіалгією неішемічного генезу, що при зміщенні точки відсічення до 0.184 у.о./ мл можна виконати з точністю у 100.0%. Однак лише у 15.0% пацієнтів нашої вибірки можливо було чітко підтвердити кардіалгію неішемічного походження даним чином.

Таблиця 4.4.1

Аналіз показників ROC-кривих для факторів Моделі 1

Предиктор	AUC (95% ДІ)	p	Точка відсічення, одиниці вимірювання	Se, %	Sp, %
ПТП	0.908 (0.817-0.999)	<0.001	0.155	71.4	92.3
РФМК	0.982 (0.949-1.000)	<0.001	23.5	95.2	92.3
фВФ	1.0	<0.001	0.119	100.0	100.0
ПАІ-1	1.0	<0.001	0.313	100.0	100.0
<i>Примітка:</i>	AUC – площа під кривою; ДІ – довірчий інтервал; p – рівень статистичної значущості побудованих ROC-кривих; Se – чутливість; Sp – специфічність.				

Стосовно ж проведення диференційної діагностики НС у пацієнтів з анамнезом ІХС (тобто при необхідності диференціювати пНС від кардіалгії остеодистрофічного генезу у пацієнтів з СС в анамнезі) виявилось, що за даними

ROC-аналізу лише концентрації ПТП та ПАІ-1 підтвердили свою діагностичну здатність, але не серотонін та фВФ (згідно рис. 4.4.4, 4.4.5, 4.4.6).

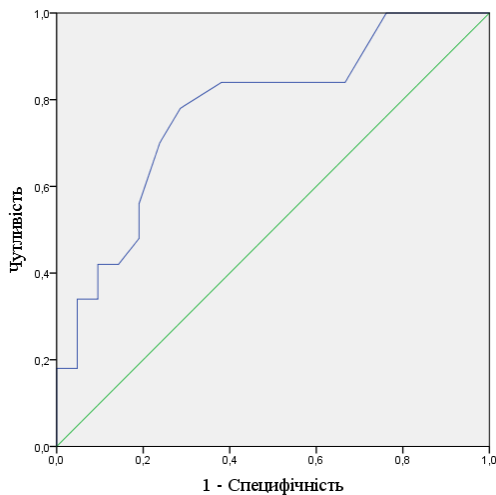


Рис. 4.4.4. ROC-крива з урахуванням концентрації ПТП для диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного чи неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС з ІХС в анамнезі.

Примітка: обрана опція «чим вищий результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів» (пНС).

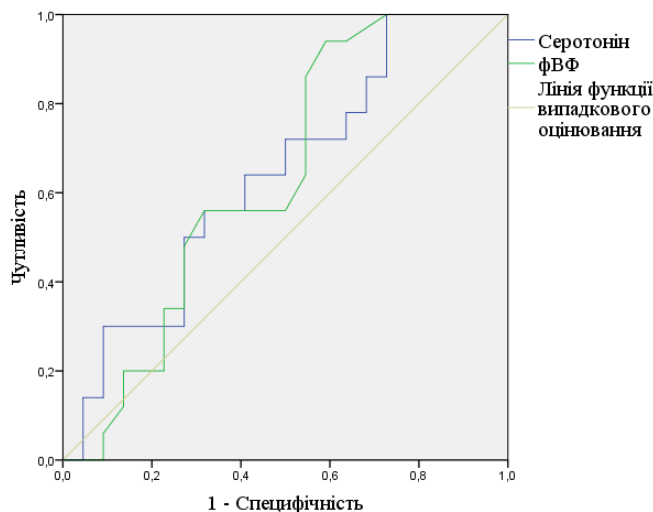


Рис. 4.4.5. ROC-криві при тестуванні показників судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу для диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного чи неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС з ІХС в анамнезі.

Примітка: обрана опція «чим нижчий результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів» (пНС).

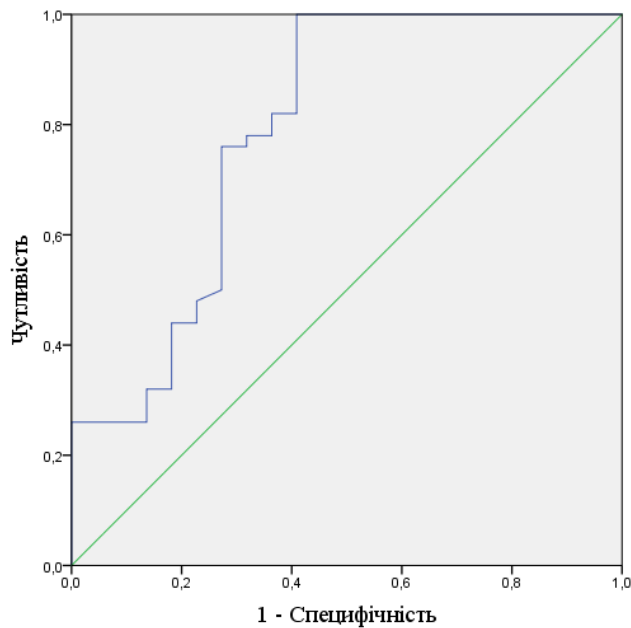


Рис. 4.4.6. ROC-криві при тестуванні показників фібринолітичної системи для диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного чи неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС з ІХС в анамнезі.

Примітка: А - для ПАІ-1 обрана опція «чим вищий результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів» (пНС).

Відповідно до таблиці 4.4.2, у якій наведено аналіз показників ROC-кривих для факторів моделі 2, точками відсічення для ПТП та ПАІ-1 визначено 0.153 у.о./мл та 0.345 у.о./мл. Однак більш доцільним є застосовувати визначення концентрації ПАІ-1, оскільки навіть при зміщенні точки відсічення до 0.334 у.о./мл з метою підвищення чутливості до 100.0% можливо відсіяти 19.4% пацієнтів з кардіалгією вертеброгенного генезу та супутньою СС в анамнезі, в той час як у випадку зміщення точки відсічення для ПТП до 0.150 у.о./мл виявлення кардіалгії неішемічного походження знижується до 6.8%.

Аналіз показників ROC-кривих для факторів Моделі 2

Предиктор	AUC (95%ДІ)	p	Точка відсічення, одиниці вимірювання	Se, %	Sp, %
ПТП	0.774 (0.655-0.894)	<0.001	0.153 у.о./ мл	84.0	33.3
ПАІ-1	0.810 (0.682-0.919)	<0.001	0.345 у.о./ мл	94.0	59.1
<i>Примітка:</i>	AUC – площа під кривою; ДІ – довірчий інтервал; p – рівень статистичної значущості; Se – чутливість; Sp – специфічність.				

Відповідно до рис. 4.4.7, 4.4.8, 4.4.9 лише ПТП, РФМК та ПАІ-1 з-поміж досліджених можуть виступати маркерами для проведення диференційної діагностики між НС та кардіалгією вертеброгенного походження.

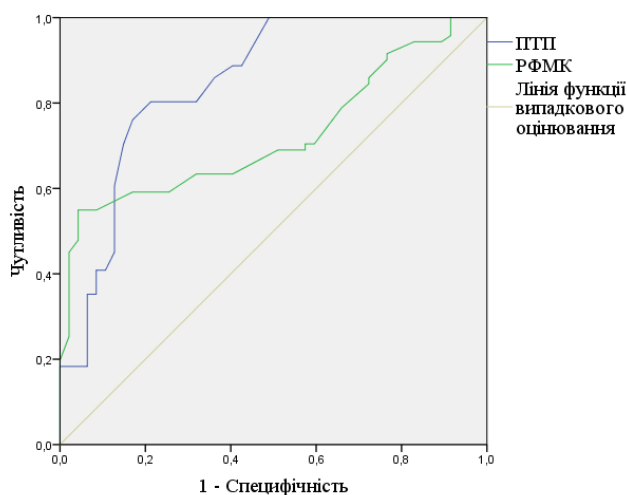
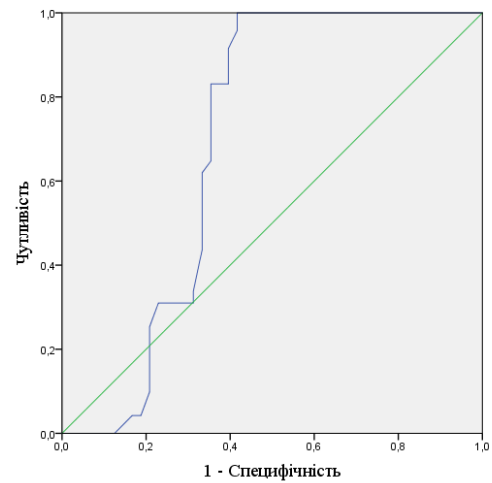
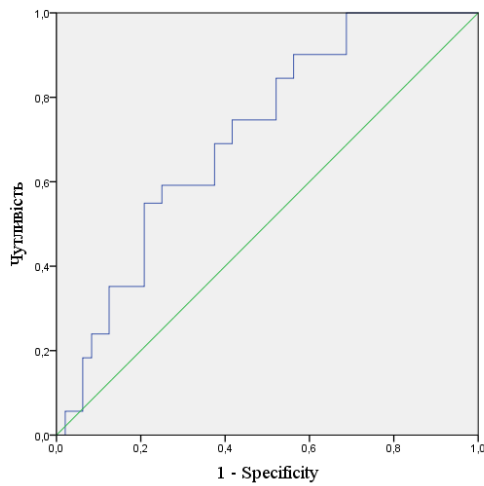


Рис. 4.4.7. ROC-криві при тестуванні показників коагуляції для диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного чи неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС без врахування анамнезу ІХС.

Примітка: для обох показників обрана опція «чим вищий результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів» (НС).



А

Б

Рис. 4.4.8. ROC-криві при тестуванні показників судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу для диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного чи неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС без урахування анамнезу ІХС.

Примітка: А - для серотоніну обрана опція «чим нижчий результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів» (НС);

Б - для фВФ обрана опція «чим вищий результат тесту, тим вищий показник позитивних результатів» (НС).

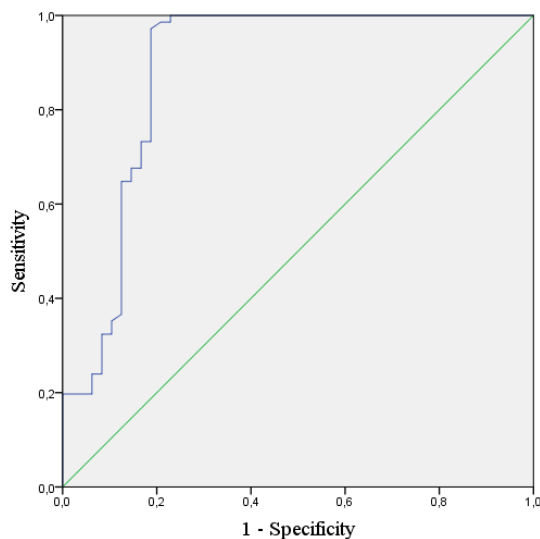


Рис. 4.4.9. ROC-крива концентрації ПАІ-1 як незалежного предиктора для диференційної діагностики болю в грудній клітці ішемічного чи неішемічного генезу у пацієнтів з підозрою на НС.

Примітка: обрана опція «чим вищий результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів» (пНС).

Слід зауважити, що як і в попередніх моделях перевагу варто надати визначенню концентрації ПАІ-1, водночас дієвість моделі з РФМК недостатня (чутливість 69.0%, специфічність 50.0%). І знову ж, враховуючи наслідки хибної недодіагностики НС можна розглянути зміщення точки відсічення для ПАІ-1 до 0.313 у.о./ мл (чутливість 100.0%, але зниження специфічності до 77.1%). Специфічність для ПТП у випадку зміщення точки відсічення до 0.151 у.о./ мл становитиме 51.1%, що суттєво нижче в порівнянні з ПАІ-1.

У таблиці 4.4.3. наведено результати аналізу показників ROC-кривих моделі 3.

Таблиця 4.4.3

Аналіз показників ROC-кривих для факторів Моделі 3

Предиктор	AUC (95% ДІ)	p	Точка відсічення, Se, % одиниці вимірювання	Sp, %
ПТП	0.847 (0.772-0.923)	<0.001	0.158 у.о./ мл	80.3
РФМК	0.722 (0.631-0.812)	<0.001	13.5 мкг/ мл	69.0
ПАІ-1	0.886 (0.813-0.960)	<0.001	0.343 у.о./ мл	81.2
<i>Примітка:</i>	AUC – площа під кривою; ДІ – довірчий інтервал; p – рівень статистичної значущості; Se – чутливість; Sp – специфічність.			

Таким чином, більш доцільним для проведення диференційної діагностики НС з кардіалгією неішемічного походження є визначення концентрації ПАІ-1 як біомаркера, що забезпечить як високу точність виявлення пацієнтів з НС, так і визначення пацієнтів некардіологічного профілю, що зменшить нецільове проведення діагностичних процедур, хибне призначення медикаментів, більш швидко нормалізацію стану пацієнтів.

Додатково до таких показників, як чутливість та специфічність було розраховано показники позитивної (ППЗ) та негативної прогностичної здатності (НПЗ), а також співвідношення правдоподібностей (LR+), що характеризуються більшою практичною важливістю, враховуючи відсутність залежності цих показників (на відміну від чутливості та специфічності) від особливостей дослідженої популяції.

Так, у осіб без ІХС в анамнезі з підозрою на вНС ймовірність підтвердження даного діагнозу зростала на 55% за умови концентрації ПАІ-1 понад 0.313 у.о./ мл (ППЗ=100.0%, НПЗ=100.0%, LR+ =Inf.), в той час як у осіб з присутністю ІХС в анамнезі – на 15% при концентрації ПАІ-1 понад 0.345 у.о./ мл (ППЗ=83.9%, НПЗ=81.2%, LR+=2.30). Враховуючи труднощі, що можуть виникнути при з'ясуванні часу маніфестації ІХС, більш універсальним видається розглядати точку відсічення 0.343 у.о./ мл, при перевищенні якої ймовірність підтвердження діагнозу НС зростає на 18% (ППЗ=87.2%, НПЗ=81.2%, LR+=4.66).

Виявлений диференційно-діагностичний потенціал досліджених параметрів, ймовірно пов'язаний із активністю залучення кожного окремого фактору гемостазу (а також ланки гемостазу) в каскад патофізіологічних змін із залученням компенсаторних адаптаційних реакцій на дестабілізацію атеросклеротичної бляшки при різному ступені пошкодження ендотелію. Важливим є врахування тривалості перебігу атеросклеротичного процесу, що в тому числі обумовлює й інтенсивність та поширеність пошкодження.

Результати, висвітлені в даному розділі можуть мати практичне застосування за умови врахування та допрацювання ряду факторів, а саме: важливо врахувати обмеження, що стосуються методик визначення згаданих показників, зокрема максимальної їх стандартизації з метою усунення можливих похибок результатів. Крім того, доречним є розрахувати економічну доцільність можливого впровадження згаданих біомаркерів.

Результати досліджень, представлені у розділі 4, опубліковано у роботах:

1. Лизогуб ВГ, **Тиравська ЮВ**. Можливості параметрів фібринолітичної системи для діагностики кардіалгії у пацієнтів з коронарною хворобою серця. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (8-9 жовтня 2020 року). Тернопіль: Укрмедкнига. 2020:28-31. Доступне на: <https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/16969/%d0%9c%d0%b0%d1%82%d0%b5%d1%80%d1%96%d0%b0%d0%bb%d0%b8%20%d0%ba%d0%be%d0%bd%d1%84%d0%b5%d1%80%d0%b5%d0%bd%d1%86%d1%96%d1%97.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
2. Tyravska YV, Bondarchuk OM, Savchenko OV, Moshkovska YO, Raksha NG, Lizogub VG, Savchuk OM. Some fibrinolytic factors for differentiation ischemic chest pain from non-cardiogenic one in patients with ischemic heart disease history. International scientific and practical conference, dedicated to the world health day 2021 (Apr 2, 2021, Kyiv, Ukraine). Wiad Lek. Abstract book. 2021 Apr;807. Available from: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202103242.pdf>

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ПАРАМЕТРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ЯК МОЖЛИВИХ ПРЕДИКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

5.1. Характеристика груп пацієнтів з прогресуванням НС до ІМ та без

З метою виявлення можливих предикторів серцево-судинних подій з-поміж досліджених факторів гемостазу за пацієнтами, що були включені до групи НС, проводилося впродовж 28 днів. Якщо у більшості хворих відмічалася позитивна динаміка (100 (90.9%)), то у 10 пацієнтів (9,1%) зафіксували розвиток гострого ІМ, що співставне з даними літератури [8]. Ця категорія пацієнтів була переведена до іншого профільного закладу з можливістю проведення коронарорентрикулографії та відновлення прохідності коронарних судин.

Таким чином, виділено 2 групи пацієнтів: група 1(5) – 100 пацієнтів без трансформації НС в ІМ, група 2(5) – 10 пацієнтів з НС, що прогресувала до ІМ.

Важливо зазначити, що при визначенні груп пацієнтів дотримувалися загальноприйнятих трьох категорій критеріїв, а саме клінічні показники, динаміка ЕКГ спокою та біохімічні маркери (тропонін І).

Як наведено у таблиці 5.1.1 обидві групи виявилися співставними за основними клініко-демографічними показниками. Слід відмітити, що маса тіла 1/5 пацієнтів (24 (21.8%)) була в межах норми (група 1(5) проти група 2(5) 22 (22.0%) проти 2 (20.0%), відповідно), водночас 46 пацієнтів (41.8%) були з надмірною масою тіла (42 (42.0%) проти 4 (40.0%)), а 40 пацієнтів (36.4%) – з ожирінням (36 (36.0%) проти 4 (40.0%)). Ці дані вкотре підтверджують важливість контролю ІМТ, що співзвучне з даними літератури щодо вирішального значення таких факторів ризику, як порушення вуглеводного обміну, низька фізична активність, нездорові харчові уподобання, для розвитку серцево-судинних захворювань.

Клініко-демографічні показники у пацієнтів груп дослідження

Параметр	Група 1(5), n = 100	Група 2(5), n = 10	p
Вік, роки	66.0 (60.0-69.0)	61.0 (57.0-64.5)	0.19
Чоловіки, абс.од. (%)	56 (56.0)	8 (80.0)	0.14
ІМТ, кг/м ²	28.2 (25.2-32.2)	29.9 (26.1-32.1)	0.42
Обтяжений серцево-судинний сімейний анамнез, абс.од (%)	36 (36.0)	3 (30.0)	0.71
Курці, абс.од. (%)	18 (18.0)	3 (37.5)	0.36
АГ, абс.од. (%)	92 (92.0)	9 (90.0)	0.79
<i>Примітка:</i>	p – рівень статистичної значущості (U-критерій або χ^2 залежно від виду даних)		

Крім того, 21 пацієнт (19.1%) був курцем на момент поступлення (18.0% проти 37.5%, відповідно), третина хворих 39 пацієнтів (35.4%) мала обтяжений сімейний кардіо-васкулярний анамнез (36.0% проти 30.0%, відповідно), а 101 пацієнт (91.8%) був з супутньою АГ. Слід відзначити, що паління та підвищення САТ теж віднесені до факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Серед всіх лабораторних показників варто виокремити рівень тропоніну I, що являється загальноприйнятим біохімічним маркером некрозу міокарда. У таблиці 5.1.2 наведений базовий рівень тропоніну I, що при поступленні був співставний у групах. В тому числі за його результатами пацієнти були включені до групи НС після виключення ІМ. Оскільки пацієнти, надалі виокремлені у групу 2(5), на 4-7-й день відмічали погіршення самопочуття (наростання інтенсивності больового синдрому, посилення вегетативної симптоматики) та негативну динаміку ЕКГ (поглиблення депресії сегмента ST (у 9 пацієнтів) та елевація сегмента ST (1 пацієнт) на тлі стандартної терапії, у даної групи пацієнтів повторно провели тест тропонін I, що підтвердив розвиток ІМ (128 (94-301 пг/мл)).

Базові лабораторні показники у пацієнтів груп дослідження

Параметр	Група 1(5), n = 100	Група 2(5), n = 10	p
Тропонін I, нг/мл	25.0 (16.0-42.0)	29.0 (15.0-48.0)	0.68
АЛТ, МО/л	50.0 (45.0-60.0)	45.0 (40.0-60.0)	0.29
АСТ, МО/л	35.0 (30.0-40.0)	30.0 (25.0-45.0)	0.44
ШКФ, мл/хв.	61.0 (49.5-76.0)	60.0 (52.6-77.0)	0.57
Глюкоза, ммоль/л	4.4 (3.9-5.2)	4.7 (3.8-5.4)	0.36
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	7.8 (6.8-9.3)	8.1 (7.9-9.1)	0.14
Еритроцити, $\cdot 10^{12}$ /л	4.69 (4.31-5.10)	4.48 (4.23-5.00)	0.76
Гемоглобін, г/л	145.0 (135.0-165.0)	143.0 (134.0-160.0)	0.50
Тромбоцити, $\cdot 10^9$ /л	250.0 (207.0-329.0)	280.0 (195.0-352.0)	0.34
ШОЕ, мм/год	15.0 (7.5-19.0)	16.0 (7.9-20.0)	0.16
<i>Примітка:</i>	p – рівень статистичної значущості (критерій Манна-Уїтні) АЛТ – аланін амінотрансфераза АСТ – аспаратамінотрансфераза ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів		

Основні біохімічні показники та параметри загального аналізу крові були співставні у групах хворих.

Уваги заслуговують показники ліпідограми, в т.ч. індекс атерогенності плазми (ІАП). Так, як наведено у таблиці 5.1.3, хоч не виявлено статистично значущої відмінності між показниками ліпідограми (загальний холестерин, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ) між групами хворих, однак рівень атерогенності плазми крові у пацієнтів групи 2(5) перевищував такий Групи 1(5), на що вказує ІАП ($p=0.03$). У групі 2(5) всі пацієнти були високого серцево-судинного ризику, в той час як у групі 1(5) таких пацієнтів було 30.0%, 10.0% з низьким серцево-судинним ризиком, а 60.0% з помірним, відповідно до прийнятої класифікації.

Показники ліпідограми у пацієнтів груп дослідження

Параметр	Група 1(5), n = 100	Група 2(5), n = 10	p
Загальний холестерин, ммоль/л	5.1 (4.4-6.4)	5.1 (4.3-5.5)	0.73
ТГ, ммоль/л	2.1 (1.4-3.0)	2.9 (2.2-3.4)	0.08
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3.1 (2.4-3.6)	2.2 (1.9-3.0)	0.45
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1.2 (1.0-1.7)	1.0 (0.7-1.2)	0.06
ІАП	0.234 (0.077-0.347)	0.467 (0.276-0.705)	0.03
<i>Примітка:</i>	p – рівень статистичної значущості (критерій Манна-Уїтні)		

Загалом, рівень проатерогенних показників перевищував рекомендовані значення. Так, у групі 1(5) перевищення рекомендованого відповідно до серцево-судинного ризику рівня ХС ЛПНЩ зафіксовано у 89.0% пацієнтів, а в групі 2(5) – у 60.0%. Слід відмітити, що, хоч статистичної значущості не виявлено, але у пацієнтів групи 2 в порівнянні з групою 1 спостерігається тенденція до вищих показників проатерогенних ТГ та нижчого рівня ЛПВЩ, що володіють антиатерогенними властивостями.

Група 1(5) і 2(5) були співставні за базовими гемодинамічними показниками, а саме САТ (145.0 (130.0-160.0) мм рт.ст. проти 147.0 (135.0-167.5) мм рт.ст., відповідно, $p=0.08$), ДАТ (81.0 (74.0-92.0) мм рт.ст. проти 80.0 (76.0-94.0) мм рт.ст., відповідно, $p=0.06$) і ЧСС (76.0 (70.0-85.0) уд./хв. проти 82.0 (78.5-98.0) уд./хв., відповідно, $p=0.08$).

У таблиці 5.1.4. наведені ехокардіографічні показники груп дослідження, що теж є співставними.

Особливості ехокардіографічних показників досліджених груп

Параметр	Група 1(5), n = 100	Група 2(5), n = 10	p
КДО, мл	118.0 (98.8-137.0)	115.0 (100.0-133.0)	0.58
КСО, мл	49.5 (41.0-62.0)	50.3 (42.7-63.0)	0.37
ФВ, %	57.3 (50.7-62.0)	55.5 (51.3-61.8)	0.09
ТМШП, мм	1.2 (1.1-1.3)	1.1 (1.0-1.3)	0.72
<i>Примітка:</i>	p – рівень статистичної значущості (критерій Манна-Уїтні)		

Групи порівняння були співставні при оцінці ризиків за шкалою GRACE (група 1(5) в порівнянні з групою 2(5) – 105 (78-123) проти 111 (92-121), $p < 0.05$).

Таким чином, дві групи були співставні за основними клініко-демографічним та лабораторно-інструментальними показниками.

5.2. Характеристика показників гемостазу у групах пацієнтів з та без прогресуванням нестабільної стенокардії до інфаркту міокарда

У таблиці 5.2.1 наведені концентрації параметрів гемостазу, що представляють функціонування трьох ланок гемостазу.

Стосовно змін ланки коагуляції, статистично значуще зниження концентрації ПТП у групі 2(5) в порівнянні з групою 1(5) ($p < 0.001$) може бути обумовлене як трансформацією протромбіну в тромбін, так і виснаженням ПТП після попереднього надмірного утворення тромбіну. Аналізуючи інші показники більш ймовірним є останнє припущення, оскільки співставно підвищена концентрація РФМК в обох групах ($p=0.61$) можливо пов'язана з триваючим утворенням РФМК у групі 1 та більш раннім формуванням РФМК у групі 2(5) без подальшого наростання у зв'язку з призупиненням утворення тромбіну на тлі виснаження ПТП. Дане припущення не протирічить і тенденціям фібринолітичної системи у досліджених групах.

Концентрації параметрів гемостазу у групах пацієнтів

Параметр	Група 1(5), n = 100	Група 2(5), n = 10	p
ПТП, у.о./ мл	0.163 (0.156-0.176)	0.150 (0.143-0.154)	< 0.001
РФМК, мкг/мл	21.00 (11.00-26.00)	22.00 (15.00-26.00)	0.61
ПАІ-1, у.о./ мл	0.399 (0.337-0.497)	0.421 (0.359-0.475)	0.72
ТАП, у.о./ мл	0.221 (0.186-0.231)	0.141 (0.118-0.165)	< 0.001
фВФ, у.о./мл	0.134 (0.127-0.143)	0.114 (0.108-0.120)	< 0.001
Серотонін, мкг/мл	11.98 (8.12-15.00)	22.67 (21.52-24.40)	< 0.001
<i>Примітка:</i>	p – рівень статистичної значущості (критерій Манна-Уїтні)		

При аналізі фібринолітичної ланки на тлі підвищеної концентрації ПАІ-1 в обох групах ($p = 0.72$) зафіксований статистично нижчий рівень ТАП у групі 2(5) ($p < 0.001$). Більше того, співвідношення ТАП/ПАІ-1, що опосередковано дозволяє оцінити фібринолітичний потенціал плазми крові, було статистично нижчим у групі 2(5) в порівнянні з групою 1(5) (0.313 (0.265-0.442) проти (0.498 (0.448-0.624), $p < 0.001$, відповідно), що вказує на зниження фібринолітичної активності плазми крові у пацієнтів групи 2(5). Також, співвідношення між РФМК/ТАП/ПАІ-1 було статистично вищим у групі 2(5) в порівнянні з групою 1(5) (63.00 (50.70-76.62 проти 34.93 (20.15-55.59), $p = 0.003$, відповідно), що вказує на вищий рівень тромбофілії у пацієнтів групи 2(5) на момент поступлення.

Стосовно судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, то концентрації обох досліджених параметрів статистично значуще відрізняються між групами. Так, концентрація серотоніну плазми крові у групі 2(5) статистично значуще вища в порівнянні з групою 1(5) ($p < 0.001$), що ймовірно вказує на більшу міру вивільнення серотоніну з щільних гранул активованих тромбоцитів. Варто додати, що не лише серотонін, а й інші речовини, що містяться в щільних гранулах тромбоцитів, як от іони кальцію, поліфосфат, АТФ, АДФ, після вивільнення активно промотують утворення тромбів. На противагу цьому, у групі 2(5) виявлене статистично значуще

зниження концентрації фВФ ($p < 0.001$), що ймовірно пов'язане з виснаженням його резервів та можливостей екскреції з тілець Вейбеля-Паладе у зв'язку з енергозатратними процесами як синтезу, так і вивільнення фВФ. Дана закономірність консонує з вищезгаданим зниженням концентрації ТАП, адже обидва фактори зберігаються в тільцях Вейбеля-Паладе ендотеліоцитів.

5.3. Аналіз бінарних логістичних моделей для виявлення прогностичних предикторів прогресування нестабільної стенокардії до інфаркту міокарда серед досліджених факторів гемостазу

Результати бінарного логістичного регресійного аналізу щодо кожного з досліджених параметрів гемостазу наведені у таблиці 5.3.1. Чотири з 6 параметрів потенційно володіють прогностичною здатністю щодо оцінки можливої трансформації нестабільної стенокардії до інфаркту міокарда.

Таблиця 5.3.1.

Параметри бінарних логістичних моделей з дослідженими факторами гемостазу

Предиктор	R ² Нагелькерка, %	ІП, %	ІН, %	В [95% ДІ]	p
ПТП	48.0	40.0	98.0	-257.589 [-609,143-(-148.979)]	0.003
РФМК	-	-	-	-	0.56
ПАІ-1	-	-	-	-	0.69
ТАП	66.7	50.0	97.2	-86.331 [-804.038-(-60.164)]	0.001
фВФ	61.9	50.0	98.0	-248.982 [-2046.878-(-180.896)]	0.001
Серотонін	74.0	80.0	97.0	0.708 [0.478-3.310]	0.001
<i>Примітка:</i>	R ² Nagelkerke – псеудо-коефіцієнт детермінації; ІП - істино позитивний результат; ІН - істино негативний результат; В – коефіцієнт регресії; ДІ – довірчий інтервал; p – рівень статистичної значущості (критерій χ^2)				

За результатами саме модель з серотоніном в якості незалежної змінної характеризується найвищою прогностичною якістю (псевдо- R^2 74%, загальна прогностична точність – 93.8%). Водночас модель з ПТП показує найнижчу прогностичну здатність (псевдо- R^2 48%, загальна прогностична точність – 91.4%), переважно за рахунок зниження відсотку істино позитивних результатів, тобто чутливості, в той час як відсоток істино негативних результатів (специфічності) зберігається на високому рівні. Звертає на себе увагу і досить висока різниця між відсотком істино позитивних та негативних результатів у моделях з ПТП, ТАП і фВФ на відміну від моделі з серотоніном. Загалом же відсоток ІН результатів переважає відсоток ІП, що дає інформацію про сферу практичного застосування отриманих моделей.

Також, слід звернути увагу, що коефіцієнт регресії набуває позитивних значень у моделі з серотоніном, в той час як при побудові моделей зі всіма іншими показниками його значення негативні, що буде враховане при побудові ROC-кривих. Ці дані співзвучні з результатами, що наведені у таблиці 5.2.1.

5.4. Оцінка можливостей практичного застосування виявлених прогностичних маркерів трансформації нестабільної стенокардії в інфаркт міокарда

У таблиці 5.4.1 наведені показники, що надають інформацію щодо можливої практичної імплементації досліджених прогностичних маркерів, що отримані на основі побудови ROC-кривих.

Таблиця 5.4.1

Практичні аспекти застосування досліджених прогностичних маркерів трансформації НС в ІМ

Показник	AUC [95% ДІ]	Поріг відсікання, одиниці вимірювання	Se, %	Sp, %	p
ПТП	0.916 [0.844-0.989]	0.158 у.о./ мл	40.0	98.0	<0.001
РФМК	-	-	-	-	0.61
ПАІ-1	-	-	-	-	0.72

ТАП	0.974 [0.943-0.988]	0.170 у.о./ мл	50.0	97.0	<0.001
фВФ	0.973 [0.940-0.982]	0.114 у.о./ мл	50.0	98.0	<0.001
Серотонін	0.975 [0.944-0.983]	21.575 мкг/ мл	80.0	97.0	<0.001
Примітка:	AUC – площа під кривою; ДІ – довірчий інтервал; p – рівень статистичної значущості побудованих ROC-кривих; Se – чутливість; Sp – специфічність.				

Як продемонстровано на рис. 5.4.1 серед параметрів коагуляційної ланки гемостазу лише концентрацію ПТП доцільно розглядати як прогностичний предиктор прогресування НС до ІМ, але не РФМК.

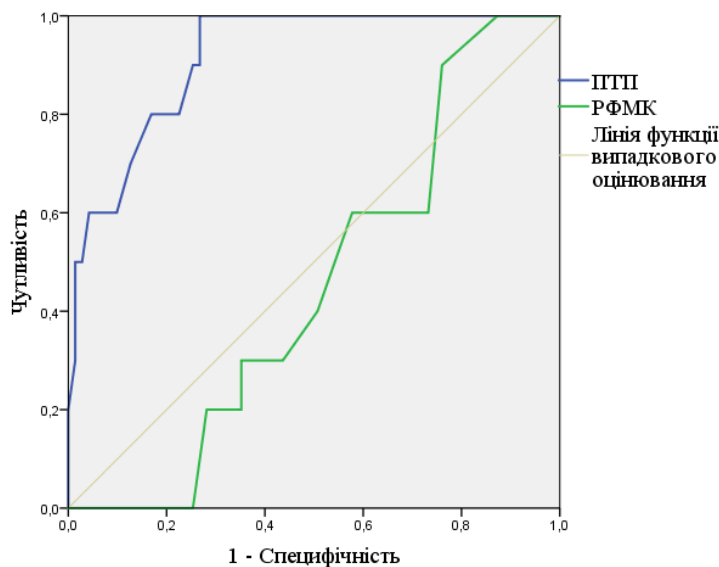


Рис. 5.4.1. ROC-криві при тестуванні показників коагуляційної ланки системи гемостазу у пацієнтів з НС.

Примітка: обрана опція - чим менший результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів, тобто ризик трансформації НС в ІМ.

Додатково розраховані відношення правдоподібності (LR+), що набуває важливості, оскільки даний показник не залежить від вибірки.

Згідно розрахунків, зниження концентрації ПТП менш ніж 0.158 у.о. (AUC = 0.916 [0.844-0.989], Se = 40.0%, Sp = 98.0%, $p < 0.001$) призводить до підвищення ймовірності розвитку ускладнення (ІМ) у пацієнтів з НС на 58.0% (LR+ = 20.0 [4.2, 96.0]), а фіксація негативного результату тесту знижує ймовірність трансформації НС в ІМ лише на 3% (LR- = 0.61 [0.37, 1.02]). Це вказує на можливість застосування концентрації ПТП плазми крові з метою включення пацієнтів з НС до групи ризику розвитку ІМ, але не з метою виключення. Що ж до концентрації РФМК плазми крові, то за результатами аналізу ROC-кривих (рис. 5.4.1 і таблиця 5.4.1), як і моделей бінарної логістичної регресії (таблиця 5.3.1) даний параметр не продемонстрував прогностичної цінності.

З-поміж досліджених факторів фібринолітичної ланки системи гемостазу лише концентрацію ТАП плазми крові, але не ПАІ-1, доцільно розглядати як можливий прогностичний предиктор, що підтверджують ROC-криві, наведені на рис. 5.4.2.

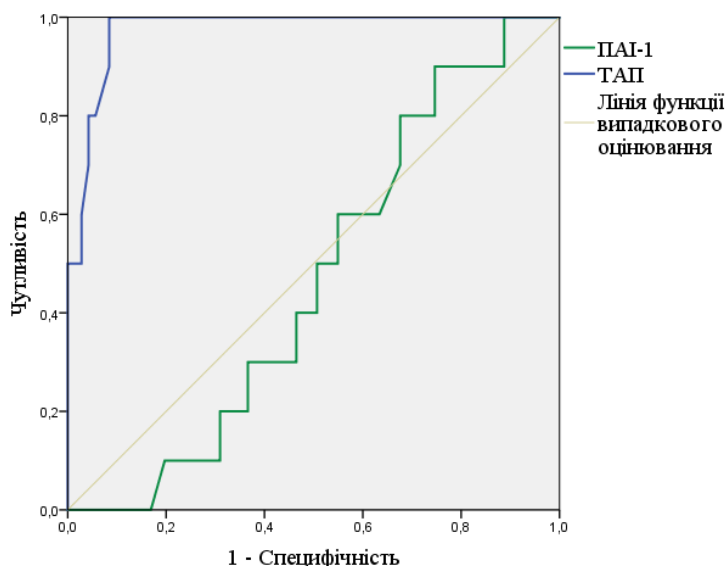


Рис. 5.4.2. ROC-криві при тестуванні параметрів фібринолітичної ланки системи гемостазу у пацієнтів з НС.

Примітка: обрана опція чим менший результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів, тобто ризик трансформації НС в ІМ.

Відповідно до даних таблиці 5.4.1 та рис. 5.4.2, зниження концентрації ТАП плазми крові менше 0.170 у.о. ($AUC = 0.974 [0.943-0.988]$, $Se = 50.0\%$, $Sp = 97.0\%$, $p < 0.001$) призводить до підвищення ризику виникнення ускладнення (ІМ) у пацієнтів з НС на 54.0% ($LR+ = 17.0 [4.7, 60.0]$). За умови негативного результату ризик події знижується лише на 4% ($LR- = 0.52 [0.28, 0.96]$), що вказує на недоцільність застосування концентрації ТАП в якості критерія виключення. Концентрація ПАІ-1 як прогностичного маркера в даній ситуації не є інформативною ($p = 0.72$).

Як продемонстровано на рис. 5.4.3 обидва досліджені параметри судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу можуть виступати прогностичними предикторами трансформації НС в ІМ.

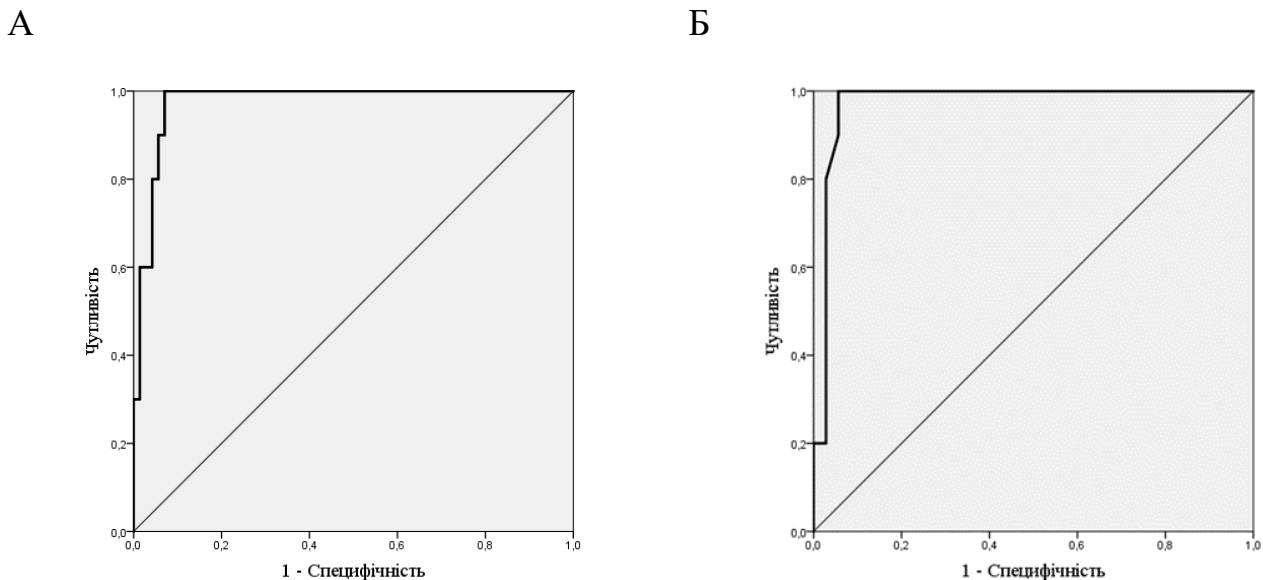


Рис. 5.4.3. ROC-криві при тестуванні показників судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу у пацієнтів з нестабільною стенокардією.

Примітка: А - для серотоніну обрана опція «чим вищий результат тесту, тим вищий показник позитивних тестів» (ризик трансформації НС в ІМ);
 Б - для фВФ обрана опція «чим нижчий результат тесту, тим вищий показник позитивних результатів» (ризик трансформації НС в ІМ).

Встановлено, що при підвищенні концентрації серотоніну понад 21.575 мкг/ мл ($AUC = 0.975 [0.944-0.983]$, $Se = 50.0\%$, $Sp = 97.0\%$, $p < 0.001$) у пацієнтів з НС на 63.9% підвищується ймовірність трансформації НС в ІМ ($LR+ = 27.0 [8.4, 85.0]$), якщо ж тест негативний, тобто концентрація серотоніну в плазмі крові менша 21.575 мкг/ мл, то ймовірність розвитку ІМ у пацієнта з НС знижується лише на 7% ($LR- = 0.21 [0.06, 0.71]$). Таким чином, серотонін плазми крові може бути прогностичним предиктором трансформації НС в ІМ.

Щодо фВФ, то концентрація його у пацієнтів з НС менше 0.114 у.о. ($AUC = 0.973 [0.940-0.982]$, $Se = 50.0\%$, $Sp = 98.0\%$, $p < 0.001$) підвищує ймовірність розвитку ІМ у пацієнтів з НС на 62.0% ($LR+ = 25.0 [5.5, 113.0]$), в той час як виявлення негативного тесту знижує ймовірність розвитку ІМ у пацієнта з НС лише на 4.0% ($LR- = 0.51 [0.27, 0.95]$). Тобто, позитивний тест на фВФ володіє високою якістю та дозволяє включити пацієнтів у групу ризику щодо трансформації НС в ІМ, в той час як цінність негативного результату - сумнівна.

Підсумовуючи вищесказане, серед досліджених параметрів гемостазу виявлено 4 прогностичних предиктори розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема ІМ, у пацієнтів з НС, а саме концентрації ПТП, ТАП, серотоніну та фВФ плазми крові. Фіксація позитивних результатів даних тестів дозволяє включити пацієнтів до групи ризику прогресування НС до ІМ ($p < 0.001$), в той час як їх негативний результат не володіє прогностичною цінністю. Іншими словами, при негативному результаті тесту слід зберігати настороженість щодо можливого розвитку ускладнення.

Слід відмітити, що показники як судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок системи гемостазу, так і фібринолітичної системи продемонстрували прогностичну здатність, що ймовірно вказує на залученість їх в процесі розвитку можливих ускладнень, підкреслюючи цілісність функціонування системи гемостазу як збалансованої системи дії-протидії.

До можливих механізмів, що є підґрунтям для виокремлення згаданих факторів ризику можна віднести: зниження концентрації ПТП як ознака «тромбінового вибуху», що веде до активного тромбоутворення; вивільнення серотоніну з тромбоцитів як ознака їх активації; зниження концентрації ТАП, що зміщує

фібринолітичний потенціал в сторону тромбофілії. Зниження концентрації фВФ у пацієнтів з ризиком розвитку ранніх ускладнень НС (гострого ІМ) може бути пов'язана з «виснаженням» синтезу фВФ, якщо брати до уваги енергозатратність даного процесу у зв'язку з розміром молекули фВФ.

Відсутність прогностичної здатності у таких параметрів як ПАІ-1 та РФМК може бути пов'язана з декількома факторами, а саме неоднорідність дослідженої популяції та багатофункціональність окремих факторів (ПАІ-1) і, як наслідок, участю їх в патогенетичних ланках інших захворювань.

Таким чином, визначення концентрацій ПТП, серотоніну, фВФ, ТАП слід розглянути як можливі додаткові критерії для стратифікації ризиків пацієнтів з НС. Однак необхідна оцінка економічної доцільності застосування даних тестів та вдосконалення тест-систем.

Результати досліджень, представлені у розділі 5, опубліковано у роботах:

1. Tyravska Y, Savchenko O, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Blood plasma serotonin and von Willebrand factor as biomarkers of unstable angina progression toward myocardial infarction. *Galician Med J.* 2021;28(1):21-27. Available from: <https://doi.org/10.21802/gmj.2021.1.2>

РОЗДІЛ 6

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ ТЕРАПІЇ СТАТИНАМИ

6.1. Порівняльна характеристика вихідних даних груп пацієнтів з пНС, що приймали аторвастатин або розувастатин

Даний розділ присвячений вивченню динаміки досліджених факторів системи гемостазу за 8-денний період у пацієнтів з пНС під впливом терапії аторвастатином 60 мг/ добу (група А: n=26) чи розувастатином 20 мг/ добу (група Р: n=24) . Прийом статинів продовжувався і надалі. Обрані ці два статини у зв'язку з найбільшою поширеністю призначень, а також даними про їх відмінності, зокрема стосовно ліпофільності, впливу на мевалоновий шлях, активацію різних ядерних рецепторів [207]. Дозування статинів відповідає рекомендаціям щодо призначення статинів у високих дозах [10], а з метою коректності співставлення – обрані еквівалентні дозування [226].

Враховуючи виявлені відмінності між вНС та пНС, а також з метою максимального усунення конфаундінг-факторів (можливих впливів новопризначених препаратів, що відрізнялися б як за якісним (вид молекули), так і за кількісним складом (доза препарату)), було обрано групу пацієнтів з пНС, що попередньо не приймали статин, однак дотримувалися рекомендованого прийому інших препаратів (іАПФ, β -адреноблокатор, АСК, прийом препаратів нітро-групи за потребою). Таким чином, серед препаратів, що були додані дослідженим пацієнтам у зв'язку з епізодом НС, були антикоагулянт (еноксапарин) підшкірно двічі на добу з розрахунку на вагу тіла (1 мг/ кг двічі на добу 3 дні, 0.5 мг/ кг двічі на добу 2 дні), клопідогрель 75 мг 1 р/добу per os, ізосорбиду динітрат 375 мг у розчині в/ в крапельно 1 раз на добу, ізосорбиду динітрат 20 мг per os двічі на добу, а також статин у відповідній дозі. Групи були співставні а прийомом інших груп препаратів, таких як β -адреноблокатор (бісопролол), АСК, іАПФ (еналаприл або раміприл або периндоприл), що вже приймалися частиною пацієнтів попередньо.

Слід додати, що 8-денний період спостереження обрано не випадково. Це дозволило дослідити реакцію системи гемостазу на припинення антикоагулянтної терапії, що проводилася згідно рекомендацій (в тому числі з метою уникнення ефекту «рикошету», що переважно виникав через 36-72 години після відміни антикоагулянту [187]. Контрольний забір крові проводився вранці 8-го дня перебування у стаціонарі кардіологічного відділення (через 48 годин після припинення антикоагулянтної терапії).

Популяція даного етапу дослідження представлена 50 пацієнтами віком 66.0 (60.0-67.0) років (19 жінок (38.0%)). Групи співставні за віком ($p=0.39$), статтю ($p=0.27$) та ІМТ ($p=0.06$). Група А складалася з 26 хворих з пНС віком 63.0 (60.0-67.3) років з ІМТ 30.6 (27.2-32.7) кг/ м² (8 жінок (42.1%)). До групи Р були включені 24 хворих віком 66.0 (64.0-67.0) років з ІМТ 28.3 (26.7-30.0) кг/ м² (11 жінок (45.8%)).

Не виявлено відмінностей між групами залежно від вихідної терапії, що приймали пацієнти, що наведено у таблиці 6.1.1. Це важливо з огляду на ряд додаткових ефектів, що властиві для кожної з груп препаратів, які рекомендовані пацієнтам з ІХС. Слід відмітити, що менше половини пацієнтів приймали антитромбоцитарну терапію (19 (38.0%)) і лише 31 пацієнт (62.0%) отримували планову антиангінальну терапію, що вказує на низький рівень вторинної профілактики серед пацієнтів груп дослідження.

Таблиця 6.1.1

Базова терапія пацієнтів у групах (до включення у дослідження)

Група препаратів	Група А	Група Р	р
БРААС, абс. од. (%)	18 (69.2)	19 (79.2)	0.07
Діуретик, абс. од. (%)	6 (23.1)	7 (29.2)	0.75
Блокатор Ca ²⁺ -каналів, абс. од. (%)	2 (7.7)	2 (8.3)	0.89
β-адреноблокатор, абс. од. (%)	13 (50.0)	14 (58.3)	0.14
АСК, абс. од. (%)	8 (30.8)	11 (45.8)	0.38
<i>Примітка:</i>	р – рівень статистичної значущості (критерій χ^2)		

У таблиці 6.1.2 наведені 3 групи критеріїв, відповідно до яких встановлювався діагноз пНС. Обидві групи були співставні за клінічними, електрокардіографічними та біохімічними параметрами, однак слід відмітити, що у групі Р як рівень тропоніну І, так і електрокардіографічні ознаки вказували на більш виражені прояви ішемії у даній групі.

Таблиця 6.1.2

Діагностичні критерії пНС у групах дослідження

Показник	Група А	Група Р	p
Скарги при поступленні			
Типовий біль, абс. од. (%)	16 (61.5)	17 (70.8)	0.12
Атиповий біль, абс. од. (%)	6 (23.0)	6 (25.0)	0.72
Задишка (еквівалент), абс. од. (%)	2 (7.7)	1 (4.2)	0.24
Тропонін І, пг/ мл	21.95 (17.72-28.62)	27.00 (22.25-30.95)	0.08
ЧСС, уд./ хв.	76.0 (70.0-83.0)	72.0 (70.0-78.0)	0.17
Депресія сегмента ST, абс. од. (%)	16 (61.5)	20 (83.3)	0.09
Варіабельність зубця Т, абс. од. (%)	15 (57.7)	17 (70.8)	0.38
БЛНПГ (вперше виявлена), абс. од. (%)	2 (7.7)	0	0.49
<i>Примітка:</i>	Для розрахунку рівня статистичної значущості (p) при порівнянні 2-х непов'язаних вибірок застосовано критерій Манна-Уїтні або χ^2 залежно від типу даних.		

Основною скаргою у пацієнтів груп дослідження був біль в грудній клітці (90.0%). Більшість пацієнтів (33 (66.0%)) скаржилися на типовий ангінозний біль за грудниною, що провокувався мінімальним фізичним навантаженням чи тривожив і у спокої, інші ж описували дискомфорт в кардіальній ділянці (6 (12.0%)), в ділянці лопатки (6 (12.0%)), задишку, що була розцінена в якості еквіваленту больового синдрому (3 (6.0%)) або лише виражену загальну втому, що виникла раптово (2

(4.0%). Серед інших скарг можна згадати задишку (70.4%), серцебиття (59.8%), головний біль (40.5%), запаморочення (40.8%).

Показники ліпідограми пацієнтів обох досліджених груп перевищували рекомендовані цільові для осіб високого ризику (таблиця 6.1.3). Хоч показники ліпідограми були співставними у групах дослідження, однак ІАП у пацієнтів групи А перевищував відповідний показник групи Р ($p=0.04$). Якщо врахувати, що клінічно та за даними електрокардіографічних показників група Р характеризувалася більш важкими проявами, то виявлені закономірності вказують на важливість не лише розладів ліпідного обміну на процес атерогенезу, а важливість таких факторів як запалення, стан системи гемостазу, що відграють, ймовірно, превалюючу роль в процесах дестабілізації перебігу ІХС.

Таблиця 6.1.3

Показники ліпідограми у пацієнтів груп дослідження

Показник	Група А	Група Р	р
Загальний холестерин, ммоль/л	6.03 (4.85-6.82)	4.99 (4.57-6.61)	0.16
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3.45 (2.19-4.66)	3.02 (2.62-3.35)	0.11
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1.20 (1.07-1.67)	1.42 (0.97-1.84)	0.64
ТГ, ммоль/л	2.27 (1.60-2.83)	1.97 (1.26-2.27)	0.08
<i>Примітка:</i>	р – рівень статистичної значущості (критерій Манна-Уїтні)		

Показники цитолітичної функції печінки перевищували норму не більше, ніж у 2 рази (АЛТ 0.75 (0.65-0.92) Од/л проти 0.75 (0.65-0.83) Од/л та АСТ 0.60 (0.50-0.70) Од/л проти 0.55 (0.50-0.64) Од/л у групі А та групі Р, відповідно, $p=0.19$ та $p=0.45$), що дозволяло призначити статини у високих дозах. Глюкоза крові більшості пацієнтів була в межах норми (31 (62.0%)), у 19 (38.0%) виявлено порушену толерантність до глюкози (глюкоза крові натще 4.8 (3.9-5.8) ммоль/л проти 5.0 (4.3-5.6) ммоль/л у групі А та групі Р, відповідно, $p=0.38$). Пацієнти з вперше виявленим цукровим діабетом (за результатами рівня глікозильованого гемоглобіну) у дослідження не включалися. Швидкість клубочкової фільтрації теж була

співставною у групах (60.0 (47.0-81.0) мл/ хв./ м² проти 59.5 (45.0-71.0) мл/ хв./ м², відповідно, p=0.55) і не нижчою 30.0 мл/ хв./ м², що важливо врахувати, оскільки змінюється напрям змін системного балансу факторів гемостазу між тромбофілією та схильністю до кровотеч.

Група А та Група Р виявилися співставні і за базовими показниками загального аналізу крові, такими як кількість лейкоцитів (7.8 (6.8-8.2) ×10⁹/л проти 7.8 (5.8-9.6) ×10⁹/л, відповідно, p=0.53), еритроцитів (5.0 (4.5-5.3) ×10¹²/л проти 4.8 (4.3-5.1) ×10¹²/л, відповідно, p=0.13), тромбоцитів (256.0 (201.0-292.0) ×10⁹/л проти 243.5 (170.0-384.0) ×10⁹/л, відповідно, p=0.94), рівень гемоглобіну (145.0 (132.0-148.0) г/ л проти 138.0 (133.0-146.0) г/ л, відповідно, p=0.17). Вищезазначені базові показники важливо врахувати з огляду на доведену чутливість параметрів гемостазу до них.

Всі пацієнти характеризувалися концентричною гіпертрофією ЛШ (p=0.63) зі збереженою ФВ ЛШ (55.5 (50.0-61.0)% проти 61.0 (55.2-63.0)% у групі А та групі Р, відповідно, p=0.14).

Більшість пацієнтів обох груп (19 (79.2%) та 21 (80.7%), відповідно, p=0.42) поступали з супутнім гіпертензивним кризом. АТ становив 150.0 (140.0-160.0) на 90.0 (82.0-92.5) мм рт. ст. проти 147.5 (120.0-160.0) на 86.0 (80.0-93.0) мм рт. ст. у групі А та групі Р, відповідно, p=0.52.

Таким чином, групи дослідження були співставними за базовими клініко-демографічними, інструментальними та лабораторними параметрами, що значною мірою підвищує достовірність результату.

6.2. Динаміка ішемічних змін та ектопічної активності міокарда за даними 24-годинного моніторингу ЕКГ у пацієнтів з пНС на тлі терапії аторвастатином або розувастатином

На першу та восьму (8-у) добу перебування у стаціонарі пацієнтам проводилося 24-годинне моніторування ЕКГ, що дозволило оцінити динаміку ішемічних змін, а також ектопічної активності міокарда.

Як наведено у таблиці 6.2.1, у групі А зафіксовано статистично значуще зниження кількості епізодів ББІМ (p=0.02) та їх загальної тривалості (p=0.03), в той

час як статистично значущої динаміки показників середньої ЧСС виникнення ББІМ та глибини депресії сегмента ST при ББІМ, як і динаміки чотирьох згаданих показників при БІМ не виявлено ($p>0.05$), незважаючи на проведення терапії у повному обсязі згідно протоколів ведення пацієнтів з НС.

Таблиця 6.2.1

Порівняльна характеристика епізодів ББІМ та БІМ за даними ХМ у пацієнтів групи А на 1-у та 8-у добу терапії

Тип міокард. ішемії	Кількість епізодів, абс. од.		Загальна тривалість епізодів, хв.		Середня ЧСС на початку епізоду, уд./хв.		Глибина депресії сегмента ST, мкВ	
	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба
ББІМ	9.7 (5.2-12.3)	2.9 (1.1-3.7)	190.5 (68.0-596.0)	51.1 (13.0-109.0)	91.0 (67.0-97.0)	93.0 (78.0-99.0)	151.7 (134.4-201.3)	148.2 (129.1-189.4)
p	0.02		0.03		0.12		0.08	
БІМ	2.8 (1.7-3.8)	2.2 (1.6-3.6)	26.6 (21.4-48.1)	18.4 (11.0-23.1)	96.0 (75.0-101.0)	99.0 (87.0-106.0)	176.8 (142.9-212.8)	161.1 (123.7-195.6)
p	0.62		0.32		0.25		0.31	
<i>Примітка:</i>	p – рівень статистичної значущості (критерій Вілкоксона або χ^2 залежно від типу даних.							

Як продемонстровано в таблиці 6.2.2, у групі Р в динаміці лікування зафіксовано статистично значуще зниження не лише кількості епізодів ББІМ ($p=0.03$), їх загальної тривалості ($p=0.01$), але й максимальної глибини депресії сегмента ST при ББІМ ($p=0.03$), що набуває важливості, враховуючи підвищення ризиків перебігу захворювання у пацієнтів за умови глибини депресії сегмента ST понад 2 мм. Як і в групі А, не зафіксовано статистично значущої динаміки середньої

ЧСС на початку епізоду ББІМ ($p=0.08$), а також чотирьох згаданих показників при БІМ ($p>0.05$).

Таблиця 6.2.2

Порівняльна характеристика епізодів ББІМ та БІМ за даними ХМ у пацієнтів групи Р на 1-у та 8-у добу терапії

Тип міокард. ішемії	Кількість епізодів, абс. од.		Загальна тривалість епізодів, хв.		Середня ЧСС на початку епізоду, уд./хв.		Глибина депресії сегмента ST, мм	
	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба
ББІМ	8.2 (5.6-13.4)	2.6 (1.7-10.7)	208.4 (53.0-589.1)	39.3 (10.9-89.9)	89.0 (72.0-99.0)	91.0 (76.0-115.0)	161.4 (144.4-205.9)	134.7 (112.8-161.3)
p	0.03		0.01		0.08		0.03	
БІМ	2.5 (1.4-3.7)	1.9 (1.1-2.8)	23.1 (18.3-39.1)	18.7 (12.9-37.7)	98.0 (87.0-118.0)	99.0 (89.0-124.0)	166.3 (142.9-212.8)	153.8 (126.3-189.1)
p	0.57		0.38		0.09		0.14	
<i>Примітка:</i>	p – рівень статистичної значущості (критерій Вілкоксона або χ^2 залежно від типу даних.							

У таблиці 6.2.3 представлені кількісні характеристики порушень ритму за даними ХМ у пацієнтів груп А та Р в динаміці лікування (на 1-у та 8-му добу терапії).

У пацієнтів обох груп зафіксоване статистично значуще зниження як загальної кількості ШЕ за добу, так і зменшення поширеності поліморфних, парних, групових, ранніх ШЕ серед пацієнтів обох груп дослідження.

**Кількісна характеристика порушень ритму за даними ХМ у пацієнтів
групи А на 1-у та 8-у добу терапії**

Показник	Група А (n=26)		Група Р (n=24)		p*	p [#]	p [§]
	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба			
Загальна кількість ШЕ, абс. од.	335 (12-501)	67 (0-132)	301 (38-526)	34 (0-92)	0.001	0.001	0.03
Кількість пацієнтів з поліморфними ШЕ, абс. од. (%)	8 (30.7)	2 (7.7)	9 (37.5)	0	0.001	0.001	0.32
Кількість пацієнтів з парними ШЕ, абс. од. (%)	5 (19.2)	2 (7.7)	7 (29.2)	0	0.08	0.001	0.42
Кількість пацієнтів з груповими ШЕ, абс. од. (%)	5 (19.2)	0	7 (29.2)	0	0.001	0.001	0.58
Кількість пацієнтів з ранніми ШЕ, абс. од. (%)	3 (11.5)	0	3 (12.5)	0	0.001	0.001	0.32
Кількість пацієнтів з пароксизмами ФП, абс. од. (%)	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (12.5)	0	0.54	0.001	0.09
Кількість пацієнтів з пароксизмами СВТ, абс. од. (%)	8	0	9 (37.5)	0	0.74	0.68	0.78
<i>Примітка:</i>	<p>* - рівень статистичної значущості при порівнянні параметрів групи А на 1-у та 8-у добу терапії (критерій Вілкоксона або χ^2);</p> <p># - рівень статистичної значущості при порівнянні параметрів групи Р на 1-у та 8-у добу терапії (критерій Вілкоксона або χ^2);</p> <p>§ - рівень статистичної значущості при порівнянні динаміки параметрів за період спостереження між групами А та Р (критерій Манна-Уїтні або χ^2).</p>						

Щодо динаміки пароксизмів ФП, то у групі А статистично значущого зниження кількості пацієнтів, у яких реєструвалися пароксизми ФП, не зафіксовано. Водночас у групі Р у жодного пацієнта не виявлено пароксизмів ФП ($p=0.001$). Однак, важливо зауважити загалом низьку поширеність згаданих порушень ритму у пацієнтів груп обстеження, що впливало на результати статистичного аналізу.

Проведений аналіз вказує на позитвну динаміку пацієнтів при урахуванні показників ішемії міокарда та його ектопічної активності на тлі терапії, що є більш значущою у групі розувастатину.

6.3. Особливості динаміки факторів системи гемостазу через 8 днів терапії аторвастатином або розувастатином у пацієнтів з пНС

При порівнянні параметрів коагуляції до початку терапії у групах А та Р виявлено співставні концентрації ПТП (0.163 (0.158-0.175) у.о./ мл проти 0.166 (0.158-0.178) у.о./ мл, відповідно, $p=0.62$), в той час як концентрація РФМК виявилася вищою у групі Р в порівнянні з групою А (19.0 (15.0-22.5) мкг/ мл проти 15.5 (10.0-17.0) мкг/ мл, відповідно, $p=0.03$). На 8-й день терапії виявлено протилежну закономірність досліджених параметрів. Концентрація ПТП у групі Р перевищувала таку у групі А (0.168 (0.157-0.174) у.о./ мл проти 0.158 (0.151-0.164) у.о./ мл, відповідно, $p=0.001$) при співставних рівнях РФМК в обох групах (18.0 (15.8-21.0) мкг/ мл проти 18.5 (16.0-22.7) мкг/ мл, відповідно, $p=0.31$). Як наведено у таблиці 6.3.1 при застосуванні для парного порівняння рангового критерія Вілкоксона виявлено статистично значущу відмінність в динаміці як ПТП, так і РФМК у групі А ($p=0.01$ та $p=0.003$, відповідно), водночас статистично значущої відмінності в динаміці обох параметрів у групі Р не було зафіксовано ($p=0.88$ та $p=0.52$, відповідно). Більше того, після розрахунку відсотку зміни кожного з параметрів через 8 днів терапії виявлено зниження концентрації ПТП у групі А на 10.3% ((-12.4-1.84)%), в той час як у групі Р лише на 4.2% (-5.1-2.9%) ($p=0.004$), водночас підвищення концентрації РФМК у групі А становило 10.8% (2.7-21.3%), а у групі Р загалом концентрація РФМК знизилася на 0.36% ((-19.6-8.6)%).

Концентрація параметрів коагуляції у досліджених групах на 1-у та 8-у добу лікування

Показник	Група А		Група Р		p*	p [#]	p [§]
	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба			
ПТП, у.о./ мл	0.163 (0.158- 0.175)	0.158 (0.151- 0.164)	0.166 (0.158- 0.178)	0.168 (0.157- 0.174)	0.01	0.88	0.004
РФМК, мкг/ мл	15.5 (10.0-17.0)	18.0 (15.8-21.0)	19.0 (15.0-22.5)	18.5 (16.0-22.7)	0.01	0.52	0.007
<i>Примітка:</i>	<p>* - рівень статистичної значущості при порівнянні концентрації досліджених параметрів групи А на 1-у та 8-у добу терапії (критерій Вілкоксона);</p> <p># - рівень статистичної значущості при порівнянні концентрації досліджених параметрів групи Р на 1-у та 8-у добу терапії (критерій Вілкоксона);</p> <p>§ - рівень статистичної значущості при порівнянні динаміки концентрацій досліджених параметрів (критерій Манна-Уїтні).</p>						

З огляду на вищенаведені дані було перевірено внутрішньогрупові відмінності в напрямі змін досліджених параметрів, які наведені у таблиці 6.3.2. Тенденція до підвищення концентрації РФМК виявлена у 80.8% пацієнтів групи А, що статистично значущо вище, ніж у групі Р. В той же час найбільший відсоток пацієнтів зі зниженням концентрації ПТП зафіксований у групі А (65.4%).

Напрямок змін факторів коагуляції у групах дослідження

Параметр	Група А		Група Р		р
	Зниження, абс. од. (%)	Підвищення, абс. од. (%)	Зниження, абс. од. (%)	Підвищення, абс. од. (%)	
ПТП, у.о./ мл	17 (65.4)	9 (34.6)	13 (54.2)	11 (45.8)	0.42
РФМК, мкг/ мл	5 (19.2)	21 (80.8)	12 (50.0)	12 (50.0)	0.02
<i>Примітка:</i>	р – рівень статистичної значущості (критерій χ^2)				

Також, перевірено кореляційні взаємозв'язки досліджених параметрів у групах. У групі А виявлено сильний негативний лінійний зв'язок між концентрацією ПТП до лікування та напрямом її змін ($r=-0.803$, $p<0.001$), прямий зв'язок помірної сили між концентрацією ПТП та РФМК до лікування ($r=0.626$, $p=0.001$), а також концентрацією ПТП до лікування та РФМК після лікування ($r=0.447$, $p=0.02$). Крім того, негативний лінійний зв'язок помірної сили зафіксовано між напрямом змін ПТП та концентрацією РФМК як до лікування ($r=-0.530$, $p=0.005$), так і після ($r=-0.655$, $p<0.001$).

У групі Р виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між концентрацією ПТП до та після лікування ($r=0.912$, $p<0.001$), а також РФМК до та після лікування ($r=0.746$, $p<0.001$). Крім того, зафіксовано негативний зв'язок між напрямом змін концентрацій ПТП і РФМК ($r=-0.585$, $p=0.003$).

Виявлені зміни, зокрема зниження концентрації ПТП у пацієнтів з пНС після 7-денного курсу терапії аторвастатином та відсутність динаміки ПТП у пацієнтів групи Р, на перший погляд можуть розцінюватися як краща прогностична ознака у пацієнтів групи А. Однак підвищення концентрації РФМК у цій же групі вказує на підвищений ризик тромботичних ускладнень у пацієнтів групи А. Ймовірно, даний стан може бути пов'язаним з «виснаженням» ПТП після інтенсифікації процесу коагуляції з подальшим активним утворенням РФМК. Таке зниження коагуляційного потенціалу можна пов'язати з гіпергенерацією тромбіну, як прояву «рикошет»-ефекту після відміни антикоагулянтів. Вищенаведені взаємозв'язки,

зокрема негативна кореляція між концентрацією ПТП до початку терапії та напрямом змін ПТП, а також позитивні взаємозв'язки між концентрацією ПТП до початку терапії та концентрацією РФМК на 8-й день терапії, свідчать на користь даного припущення.

Таким чином, відсутність значної динаміки факторів коагуляції у групі Р можна розцінити як більш позитивну ознаку в порівнянні зі зниженням концентрації ПТП поряд з підвищенням концентрації РФМК у групі А.

У таблиці 6.3.3 представлені концентрації серотоніну та фВФ у досліджених групах на 1-у та 8-у добу лікування.

Таблиця 6.3.3

Концентрація серотоніну та фВФ у досліджених групах на 1-у та 8-у добу лікування

Показник	Група А		Група Р		p*	p [#]	p [§]
	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба			
Серотонін, мкг/мл	14.5 (10.9-17.7)	10.4 (7.3-15.9)	13.7 (9.7-15.8)	8.8 (7.4-14.2)	0.04	0.04	0.08
фВФ, у.о./мл	0.132 (0.128-0.139)	0.140 (0.127-0.148)	0.129 (0.122-0.135)	0.128 (0.127-0.144)	0.07	0.09	0.09
<i>Примітка:</i>	<p>* - рівень статистичної значущості при порівнянні концентрації досліджених параметрів групи А на 1-у та 8-у добу терапії (критерій Вілкоксона);</p> <p># - рівень статистичної значущості при порівнянні концентрації досліджених параметрів групи Р на 1-у та 8-у добу терапії (критерій Вілкоксона);</p> <p>§ - рівень статистичної значущості при порівнянні динаміки концентрацій досліджених параметрів (критерій Манна-Уїтні).</p>						

На противагу виявленим відмінностям змін параметрів коагуляції при аналізі концентрацій серотоніну та фВФ статистично значущих відмінностей в динаміці даних параметрів між групою А та групою Р не виявлено ($p=0.12$ та $p=0.09$). При порівнянні концентрацій серотоніну та фВФ між групами А та Р не виявлено статистично значущих відмінностей як до терапії (14.5 (10.9-17.7) мкг/мл проти 13.7 (9.7-15.8) мкг/мл, $p=0.34$, та 0.132 (0.128-0.139) у.о./мл проти 0.129 (0.122-0.135) у.о./мл, $p=0.24$, відповідно), так і після (10.4 (7.3-15.9) мкг/мл проти 9.8 (7.4-14.2) мкг/мл, $p=0.47$, та 0.140 (0.127-0.148) у.о./мл проти 0.128 (0.127-0.144) у.о./мл, $p=0.14$, відповідно). При аналізі динаміки даних параметрів зафіксовано співставне зниження концентрації серотоніну у групах А та Р (-21.0 (-9.8-(-25.0)%) проти -24.0 (-10.2-(-29.0)%) відповідно, $p=0.08$). Водночас, не зареєстровано статистично значущих змін концентрації фВФ, хоч слід відмітити тенденцію до його підвищення, особливо в групі А (-5.0 (-9.0-3.0)% проти -8.0 (-11.0-1.0)%). Дана тенденція, ймовірно, пов'язана з властивістю тромбіну стимулювати утворення фВФ, а, як було описано вище, при відміні антикоагулянту, незважаючи на дотримання рекомендованої схеми, фіксується певного ступеню «рикошет-ефект».

У таблиці 6.3.4 представлені концентрації факторів фібринолітичної системи у досліджених групах на 1-у та 8-у добу лікування. При аналізі динаміки факторів фібринолітичної системи виявлені статистично значущі зміни як ТАП, так і ПАІ-1, що досить співзвучні зі змінами параметрів коагуляції, зокрема динаміки концентрації РФМК. Концентрація ТАП була співставною у групі А та групі Р (0.193 (0.174-0.230) у.о./мл проти 0.217 (0.178-0.229) у.о./мл, відповідно, $p=0.24$), водночас концентрація ПАІ-1 до терапії у групі Р перевищувала таку у групі А (0.488 (0.371-0.501) у.о./мл проти 0.437 (0.395-0.483) у.о./мл, відповідно, $p=0.04$). На 8-й день терапії співвідношення концентрацій ТАП і ПАІ-1 у групі А та групі Р виявилися протилежними. Зокрема, зафіксовано статистично вищу концентрацію ТАП у групі Р в порівнянні з групою А (0.216 (0.176-0.230) у.о./мл проти 0.185 (0.167-0.199), відповідно, $p=0.03$), хоч концентрації ПАІ-1 виявилися співставними у групах дослідження на 8-му добу терапії (0.428 (0.409-0.499) у.о./мл проти 0.492 (0.406-0.501) у.о./мл, відповідно, $p=0.09$).

Концентрація факторів фібринолітичної системи у досліджених групах на 1-у та 8-у добу лікування

Показник	Група А		Група Р		p*	p [#]	p [§]
	1-а доба	8-а доба	1-а доба	8-а доба			
ТАП, у.о./мл	0.193 (0.174- 0.230)	0.185 (0.167- 0.199)	0.217 (0.178- 0.229)	0.216 (0.176- 0.230)	0.001	0.01	0.001
ПАІ-1, у.о./мл	0.437 (0.395- 0.483)	0.428 (0.409- 0.499)	0.488 (0.371- 0.501)	0.492 (0.406- 0.501)	0.001	0.134	0.01
<i>Примітка:</i>	* - рівень статистичної значущості при порівнянні концентрації досліджених параметрів групи А на 1-у та 8-у добу терапії (критерій Вілкоксона); # - рівень статистичної значущості при порівнянні концентрації досліджених параметрів групи Р на 1-у та 8-у добу терапії (критерій Вілкоксона); § - рівень статистичної значущості при порівнянні динаміки концентрацій досліджених параметрів (критерій Манна-Уїтні).						

Однак, як наведено у таблиці 6.3.4, при застосуванні рангового критерія Вілкоксона виявилася статистично значуща відмінність між динамікою концентрацій ТАП на 1-у та 8-у добу лікування як у групі А (p=0.001), так і в групі Р (p=0.01) (хоч медіани значень концентрацій статистично значуще не різнилися), також і динамікою концентрації ПАІ-1 у групі А (p=0.001). Так, у групі А зафіксоване зниження концентрації ТАП на 7.9 (-9.2-0.2)%, в той час як у групі Р – лише на 2.5 (-4.2-4.9)% (p=0.001). Натомість виявлене підвищення концентрації ПАІ-1 у групі А на 6.4 (-1.7-8.5)%, а в групі Р - +3.0 (-4.5-5.2)% (p=0.01).

Важливо відмітити, що показники медіанних даних концентрацій та динаміки у відсотках різняться, однак оскільки оцінювалася динаміка на тлі лікування

статинами, то більш пріоритетними, на наш погляд, видаються дані саме динаміки у досліджених групах в порівнянні з абсолютними даними концентрацій досліджених показників.

На основі отриманих даних, можна припустити, що при застосуванні розувастатину 20 мг в порівнянні з аторвастатином 60 мг у пацієнтів з пНС виявлений ряд позитивних тенденцій щодо впливу на фактори системи гемостазу, зокрема коагуляційну ланку системи гемостазу та фібриноліз, що можна розцінювати як прояв внутрішньогрупових відмінності плеiotропних ефектів класу статинів при короткотривалому періоді терапії ними, що продемонстровані як в ряді експериментальних, так і клінічних досліджень. Описані зміни пов'язані й з часом забору контрольного зразка крові, адже саме на цей часовий проміжок припадають прояви «рикошет»-ефекту відміни антикоагулянтів. Хоч ступінь прояву даного феномену значно менш виражений при застосуванні еноксапарину в порівнянні з нефракціонованим гепарином, однак можливі ризики цього періоду, як-от ішемії на тлі відміни антикоагулянтів, все ж слід враховувати.

6.4. Кореляційний аналіз параметрів гемостазу плазми крові та 24-годинного моніторингу електрокардіограми у пацієнтів з пНС

Проаналізовано присутність лінійних взаємозв'язків між дослідженими факторами гемостазу та проявами ішемії та ектопічної активності міокарда за даними 24-годинного ХМ у пацієнтів з пНС.

При аналізі кореляційних зв'язків між факторами коагуляції та показниками ішемії за даними 24-годинного ХМ виявлено ряд сильних лінійних зв'язків. Так, негативний сильний зв'язок між концентрацією РФМК та ЧСС, при якій виникала депресія сегмента ST ($r=-0.715$, $p=0.001$), як наведено на рис. 6.4.1. Крім того, зафіксовано прямий сильний зв'язок між концентрацією ПТП та глибиною депресії сегмента ST понад 2 мм ($r_s=0.656$, $p=0.01$), а також тривалістю найдовшого епізоду депресії сегмента ST ($r=0.647$, $p=0.002$) (рис. 6.4.2).

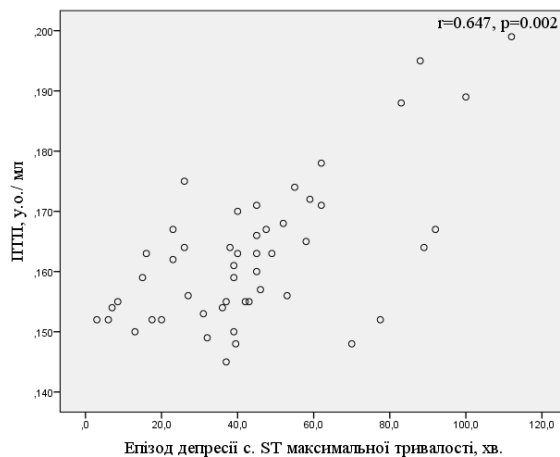
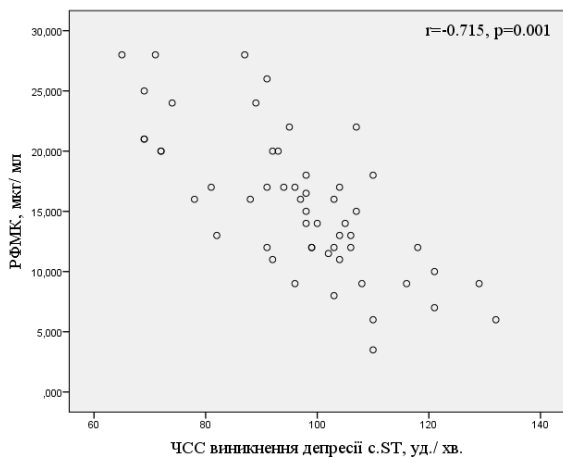


Рис. 6.4.1. Кореляційний зв'язок між концентрацією РФМК та ЧСС, при якій виникала депресія сегмента ST у пацієнтів з пНС

Рис. 6.4.2. Кореляційний зв'язок між концентрацією ПТП та тривалістю найдовшого епізоду сегмента ST у пацієнтів з пНС

Також, на рис. 6.4.3 та рис. 6.4.4 продемонстровані прямі сильні зв'язки між концентрацією ТАП і обома вищезгаданими ознаками ішемії міокарда за даними 24-годинного ХМ протилежного напрямку в порівнянні з факторами коагуляції (ЧСС, при якій виникає депресія сегмента ST і тривалістю найдовшого епізоду депресії сегмента ST: $r=0.694$, $p=0.009$ і $r=-0.552$, $p=0.02$, відповідно).

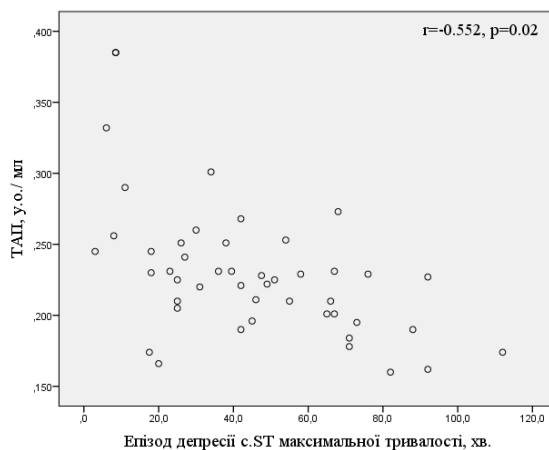
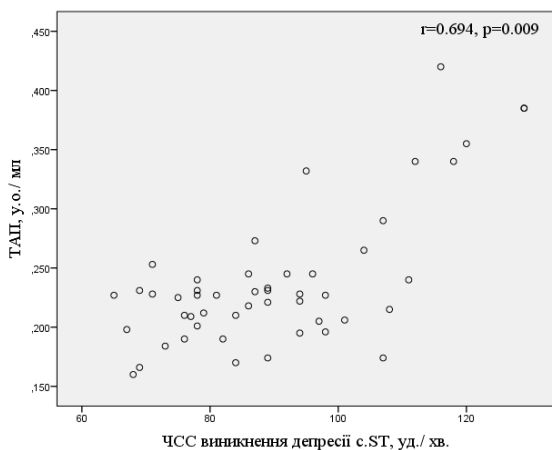


Рис. 6.4.3. Кореляційний зв'язок між концентрацією ТАП і ЧСС, при якій виникала депресія сегмента ST у пацієнтів з пНС

Рис. 6.4.4. Кореляційний зв'язок між концентрацією ТАП та тривалістю найдовшого епізоду сегмента ST у пацієнтів з пНС

Виявлені зв'язки, ймовірно, пов'язані з протромбогенними властивостями досліджених факторів коагуляції та фібринолітичною здатністю ТАП, що й лежить в основі виникнення вищезазначених закономірностей. Варто зауважити, що незважаючи на патогенетичне значення факторів судинно-тромбоцитарної ланки при виникненні ішемії міокарда, зв'язків між концентрацією серотоніну, фВФ та кількісними і якісними характеристиками ішемії міокарда за даними 24-годинного ХМ не було зафіксовано.

При аналізі кореляційних зв'язків між дослідженими факторами системи гемостазу та ектопічною активністю міокарда виявлено лінійні зв'язки між концентраціями ПТП, ТАП та кількістю ШЕ за добу ($r=0.419$, $p=0.02$, і $r=0.388$, $p=0.04$, відповідно), але не з кількістю суправентрикулярних екстрасистол чи видом ШЕ (парні, групові, ранні, поліморфні).

Підсумовуючи вищезазначене у розділі, слід підкреслити три моменти. По-перше, на тлі терапії статинами виявлено зниження загальної тривалості епізодів депресії сегмента ST на 38.0% у групі аторвастатину проти 85.0% у групі розувастатину ($p<0.05$) та зниження тривалості максимального за часом епізоду депресії сегмента ST на 38.0% проти 54.0% у згаданих вище групах ($p<0.05$).

По-друге, зафіксовано кореляційні зв'язки між показниками ішемії міокарда за даними ХМ та концентраціями досліджених факторів системи гемостазу, зокрема між ЧСС, при якій виникає депресія сегмента ST, і концентрацією РФМК ($r=-0.715$, $p=0.001$), між тривалістю найдовшого за часом епізоду депресії сегмента ST та концентрацією ПТП ($r=0.647$, $p=0.002$), а також між обома вищезгаданими показниками ішемії міокарда за даними ХМ та концентрацією ТАП ($r=0.694$, $p=0.009$ і $r=-0.552$, $p=0.02$, відповідно).

По-третє, у групі аторвастатину виявлено зниження концентрації ПТП на 10.3% проти 4.2% у групі розувастатину ($p=0.004$), та підвищення концентрації РФМК на 36.5% в порівнянні зі зниженням її у групі розувастатину ($p=0.007$). У групі аторвастатину виявлено зниження концентрації ТАП на 7.9% проти 5.5% у групі

розувастатину ($p=0.01$), а також підвищення концентрації ПАІ-1 на 6.4% проти 3.0% у групі розувастатину ($p=0.01$).

Виявлені закономірності на тлі лікування статинами дозволяють припустити, що для розувастатину властива більш виражена здатність нівелювання «рикошет-ефекту» після відміни антикоагулянтної терапії у пацієнтів з пНС, в порівнянні з аторвастатином, як прояв сукупності властивих для розувастатину плейотропних ефектів.

Результати досліджень, представлені у розділі 6, опубліковано у роботах:

1. Tyravska Y, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Comparison of plasma coagulability after short-term treatments with rosuvastatin versus atorvastatin in unstable angina patients. World Science. 2020;7(59):68-75. Available from: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092020/7202
2. Lizogub VG, Moshkovska YO, Vovk TB, Raksha NG, Tyravska YV. Changes of some hemostatic parameters after enoxaparin discontinuation in patients with unstable angina. Topical Issues of Modern Science and Education: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference in Lviv (Vol. 1, pp. 5-6). March 2-3, 2020, Lviv, Ukraine: Lviv Scientific Forum.
3. Tyravska YV, Raksha NG, Vovk TB, Plishevych DA, Lizogub VG. Paired analysis of PAI-1, tPA and vWF levels before and after enoxaparin 5 days course in patients with unstable angina. XXII International scientific and practical conference “International trends in science and technology (Vol. 2, pp.14-17). Feb 28, 2020, Warsaw, Poland.
4. Tyravska Y, Savchenko O, Vovk T, Raksha N, Lizogub V. Short-term effects of statins on fibrinolytic potential of blood plasma in patients with unstable angina. Le tendenze e modelli di sviluppodella ricerche scientifici: Raccolta diarticoli scientifici “ΛΟΓΟΣ” con gli atti della Conferenza scientifica e practica internazionale (T. 2, 13-16), Marzo 13, 2020, Roma, Italia: Piattaforma scientifica europea. Available from: <https://doi.org/10.36074/13.03.2020.v2.04>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

НС характеризується невизначеністю перебігу у кожного окремого пацієнта за рахунок багатогранної взаємодії численних факторів. Адже можлива як швидка стабілізація стану за рахунок зворотності ішемії міокарда, що розвивається, так і розвиток життєвонебезпечних та інвалідизуючих ускладнень, зокрема ІМ.

У рекомендаціях ЄТК щодо ведення пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST поміж недостатньо вивчених питань згадані оцінка моделей стратифікації ризиків та необхідність пошуку біомаркерів для швидкого виключення у пацієнтів ГКС (додатково до hs-cTnI) [10]. Крім того, активно впроваджується парадигма персоніфікованого підходу в медицині, що, в тому числі, потребує розробки підходів до вибіркового призначення обраних молекул рекомендованих класів препаратів [253], зокрема це стосується й статинів [19].

За умови атеросклеротичного пошкодження стінки судин, зокрема при дестабілізації атеросклеротичної бляшки, провідну роль відіграє система гемостазу. Каскад патогенетичних реакцій, що виникає, значною мірою обумовлює характер та важкість перебігу процесу [129,130]. При пошкодженні ендотелію тканинний фактор запускає каскад реакцій з утворенням тромбіну з протромбіну. ПТП включає всі молекули, що містять епітопи протромбінового походження [113]. Тромбін сприяє перетворенню фібриногену в фібрин з проміжним етапом – утворенням циркулюючого розчинного фібрину (або фібрин-мономеру - РФМК) [123]. Крім того, запускаються процеси активації тромбоцитів з подальшою їх адгезією та агрегацією, до яких окрім численних інших факторів залучається фВФ [120,121], а також серотонін, що вивільнюється з гранул тромбоцитів при активації останніх [114]. У відповідь запускаються протизгортальні та фібринолітичні системи з метою підтримання балансу між згортанням крові та її рідким станом [102]. В основі функціонування фібринолітичної системи теж лежить принцип підтримання рівноваги між активаторами та інгібіторами плазміногену, зокрема ТАП і ПАІ-1 [125,126]. Таким чином, визначення концентрації таких показників як ПТП, РФМК,

серотонін, фВФ, ТАП і ПАІ-1 дозволить комплексно оцінити стан системи гемостазу.

Метою нашої роботи було удосконалити клініко-лабораторну діагностику і прогнозування перебігу НС на підставі вивчення параметрів гемостазу та їх динаміки в процесі лікування статинами.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості порушень гемостазу і фібринолізу при НС залежно від її клінічних типів.

2. З'ясувати характер і силу взаємозв'язків між факторами гемостазу з клініко-анамнестичними, гемодинамічними та електрокардіографічними показниками у пацієнтів з НС.

3. Розробити моделі опосередкованої оцінки параметрів гемостазу у пацієнтів з НС на основі взаємозв'язків з клініко-анамнестичними, гемодинамічними та електрокардіографічними показниками.

4. Визначити інформативність факторів гемостазу як потенційних критеріїв диференційної діагностики больового синдрому при підозрі на НС.

5. Провести аналіз параметрів гемостазу як можливих предикторів серцево-судинних ускладнень при НС.

6. Встановити на основі порівняльного аналізу внутрішньогрупові особливості впливу статинів на фактори гемостазу і показники ішемії міокарда у пацієнтів з НС.

Загалом у рамках дисертаційної роботи було обстежено 182 особи, серед яких 152 (83.5%) пацієнти поступили в ургентному порядку з підозрою на НС у відділення кардіології КНП «Київська міська клінічна лікарня №12», 20 (11.0%) пацієнтів з СС були госпіталізовані планово в дане відділення, та 10 (5.5%) практично здорових осіб (контрольна група). Робота виконувалася на кафедрі внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри – доктор медичних наук, професор Лизогуб Віктор Григорович). Здійснювалася наукова співпраця з КНП «Київська міська клінічна лікарня №12» (головний лікар – Лобода Таїсія Володимирівна) та кафедрою біохімії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини»

Київського національного університету імені Тараса Шевченка (завідувач кафедри – доктор біологічних наук, професор Савчук Олексій Миколайович), що підтверджено угодами про співпрацю.

Для оптимального виконання поставлених завдань дизайн роботи був побудований на основі декількох типів обсерваційного дослідження, зокрема:

I - крос-секційне для вирішення задачі 1 і 2, у якому взяли участь 130 пацієнтів: група ВНС – 33 пацієнти з ВНС віком 60.0 (56.0-65.0) років (23 чоловіків (69.7%)), група пНС – 67 пацієнтів з пНС віком 63.5 (60.5-68.5) років (42 чоловіки (62.7%)), група СС - 20 пацієнтів з СС (планова госпіталізація) віком 62.5 (59.0-67.5) років (14 чоловіків (70.0%)) та група контролю – 10 практично здорових осіб віком 59.0 (58.0-62.0) років (6 чоловіків (60.0%));

II - крос-секційне для виконання задачі 3, до якого ввійшло 142 пацієнти з підозрою на НС: група 1 – 33 пацієнти з ВНС (аналогічно групі ВНС), група 2 – 20 пацієнти з кардіалгією вертеброгенного походження без підтвердженої ІХС віком 57.0 (55.0-58.2) років (12 чоловіків (60.0%)), група 3 – 67 пацієнтів з пНС (аналогічно групі пНС), група 4 – 22 пацієнти з кардіалгією вертеброгенного походження та СС в анамнезі віком 62.0 (58.0-69.0) років (14 чоловіків (63.6%));

III - когортне проспективне для виконання задачі 4, що включало 110 пацієнтів з НС: група 1(5) – 100 пацієнтів без трансформації НС в ІМ віком 66.0 (60.0-69.0) років (56 чоловіків (56.0%)), група 2(5) – 10 пацієнтів з НС, що прогресувала до ІМ, віком 61.0 (57.0-64.5) років (8 чоловіків (80.0%));

IV - когортне проспективне для виконання задачі 5 і 6, у якому взяли участь 50 пацієнтів з пНС, що були розподілені на дві групи залежно від рекомендованого статину: група А – 26 пацієнтів, що приймали аторвастатин 60 мг 1 раз/ добу (віком 63.0 (60.0-67.3) років, 16 чоловіків (66.7%)), група Р – 24 пацієнти, що приймали розувастатин 20 мг 1 раз/ добу (віком 66.0 (64.0-67.0) років, 13 чоловіків (54.2%)).

Кожен з вищезгаданих напрямів дослідження характеризувався своїми відмінними рисами, враховуючи дизайн та завдання.

Обстеження пацієнтів проводилося одразу при поступленні до початку лікування. Зокрема, реєструвалися дані загальноклінічного обстеження,

анамнестичні та антропометричні дані, ЕКГ спокою, проводився забір крові для подальшого визначення концентрацій ПТП, РФМК, серотоніну, фВФ, ТАП і ПАІ-1, а також тропоніну I. На першу добу перебування у стаціонарі виконувалося 24-годинне моніторування ЕКГ. ЕхоКГ, а також забір крові для визначення параметрів загального аналізу крові та основних біохімічних показників (АЛТ, АСТ, креатинін, сечовина, ліпідограма) проводилися згідно графіку лікарні. ВЕМ виконувалася всім пацієнтам групи контролю (напрям I), групи 2 та 4 (напрям II). За пацієнтами проводилося спостереження, реєструвалася ЕКГ спокою в динаміці та при необхідності проводився контроль тропоніну I, а також додаткові методи обстеження (фіброезофагогастроуденоскопія, рентгенографія грудного відділу хребта), консультації суміжних спеціалістів (невролог). Це дозволило сформувати групи пацієнтів напрямів дослідження II та III. Дизайн напрямку дослідження IV окрім контролю предикторів при поступленні передбачав повторне проведення забору крові для визначення концентрацій досліджуваних показників гемостазу і ХМ на 8-й день перебування у стаціонарі.

Концентрації ПТП, фВФ, серотоніну, РФМК, ТАП і ПАІ-1 визначалися на базі лабораторії кафедри біохімії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Визначення ПТП, фВФ, ТАП і ПАІ-1 проводилося за допомогою стандартного імуноферментного аналізу за допомогою мікропланшетного спектрофотометра μ Quant™ із використанням стандартизованих діагностичних наборів із первинних та вторинних антитіл фірми «Santa Cruz Biotechnology» (Каліфорнія, США). Вміст РФМК у плазмі крові визначався за допомогою о-фенантролінового тесту за стандартизованою методикою. Концентрація серотоніну визначалася методом з КМ-сефарозою та вимірювалася за допомогою спектрофлюориметра RF-1501, (Shimadzu). Для аналізу оптичного поглинання застосовувався спектрофотометр SmartSpec™Plus (Bio-Rad). Вміст загального холестерину, ХС ЛПВЩ, ТГ визначався за допомогою багатофункціонального біохімічного аналізатора «Humalyzer» («Human», Німеччина), а концентрація ЛПНЩ-ХС розраховувалася за формулою Фрідевальда. ХМ виконувалося на приладі КАРДІО-СЕНС К («ХАІ-

МЕДІКА», Україна). Ехокардіографічне обстеження проводилося на ультразвуковому апараті Arietta S-70 (HITACHI LTD, ALOKA, Японія). Велоергометричне дослідження виконувалося на діагностичному електрокардіографічному комплексі CARDIOTEST («DX-системи», Україна) на базі кабінету функціональної діагностики кардіологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №12».

Для проведення статистичного аналізу використовувалися комп'ютерні програми IBM SPSS Statistics Base v.22, MedStat версія 5.2. Для кожного напрямку дослідження застосовувалися як загальні описові методики для представлення даних, так і низку специфічних - залежно від задачі, що вирішувалася. Для перевірки типу розподілу застосовувався критерій Шапіро-Уїлка. З урахуванням статистики «малих вибірок» кількісні дані представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q25-Q75), а якісні – в абсолютних одиницях та відсотках (абс.од. (%)). При аналізі даних напрямку дослідження I застосовано критерій Краскела-Уоліса для порівняння кількісних даних 4-х груп з подальшим проведенням пост-хок аналізу із застосуванням критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні-Холма для попарного порівняння. Для аналізу якісних даних використано критерій Chi2 або точний критерій Фішера для таблиць 2x4 з подальшим пост-хок аналізом. Застосовувався критерій Пірсона або Спірмена для виявлення кореляційних зв'язків. За допомогою множинного регресійного аналізу оцінено вплив факторів-предикторів на досліджувані параметри гемостазу та побудовано моделі для їх опосередкованого розрахунку. Для аналізу даних напрямку дослідження II окрім вищезгаданих критеріїв для порівняння 4-х непов'язаних груп показників між собою застосовано бінарну логістичну регресію з метою виявлення параметрів з діагностичним потенціалом з-поміж досліджених. Проведення ROC-аналізу дозволило визначити оптимальні точки відсічення, специфічність та чутливість моделей. Крім того, розраховувалися прогностичні здатності (позитивна та негативна) та співвідношення правдоподібностей, що характеризуються вищим практичним значенням для практикуючого лікаря. Виконання завдання напрямку III дослідження передбачає застосування аналогічних статистичних методик, лиш з тою

відмінністю, що порівнювалися дві групи, тому застосовувався критерій Манна-Уїтні. При вирішенні задачі напряму IV дослідження застосовувався як критерій Вілкоксона при порівнянні двох пов'язаних вибірок, так і критерій Манна-Уїтні (дві непов'язані вибірки), а також критерій Спірмена для виявлення кореляційних зв'язків.

Літературний огляд проведено з урахуванням того, що дисертаційна робота присвячена питанням клініки, диференційної діагностики та прогнозування перебігу НС на підставі визначення концентрацій обраних показників гемостазу та оцінці їх динаміки при диференційованому застосуванні терапії статинами. У зв'язку з цим перший розділ присвячений історії становлення основних постулатів, проблемним питанням сьогодення та їх можливих напрямів розвитку нозологічної одиниці «НС». Також, наведено сучасні погляди на функціонування системи гемостазу. Крім того, висвітлено важливість останньої при розвитку патогенетичних процесів у пацієнтів з НС. Окрема увага приділена аналізу відомих літературних даних щодо впливу статинів на фактори системи гемостазу.

У другому розділі дисертаційної роботи представлено дизайн дослідження, наведено клініко-анамнестичні характеристики обстежених пацієнтів, а також оцінено присутні у них фактори ризику серцево-судинних захворювань. Також, описано методи, що застосовувалися в ході виконання роботи (інструментальні, лабораторні та статистичні).

Розділ 3 присвячений результатам вивчення вибірових показників плазмового гемостазу (ПТП, РФМК, фВФ, серотонін, ТАП, ПАІ-1) у пацієнтів з НС, зокрема її клінічними типами – вНС та пНС, у порівнянні з СС та групою контролю (відносно здорові особи, співставні за віком та статтю). Також, на підставі визначення існуючих взаємозв'язків з клініко-анамнестичними, електрокардіографічними та гемодинамічними показниками запропоновано оптимальні моделі для опосередкованої оцінки рівнів концентрації вищевказаних факторів плазмового гемостазу.

У ході проведеного порівняльного аналізу концентрацій вибірових показників плазмового гемостазу виявлено, що у пацієнтів з ІХС концентрація ПТП,

серотоніну, фВФ, ПАІ-1 на 16.6% ($p < 0.01$), 81.4% ($p < 0.01$), 16.4% ($p < 0.01$), 58.0% ($p < 0.01$), відповідно, а концентрація РФМК – у 4.5 рази ($p < 0.001$), вищі в порівнянні з групою контролю. Водночас статистично значущої відмінності між концентрацією ТАП у пацієнтів з ІХС та групою контролю не виявлено ($p > 0.05$) [254-258]. Отримані результати співзвучні з результатами раніше проведених досліджень. Merlini P. et al. також продемонстрували прокоагулянтний стан крові у пацієнтів з НС та ІМ в порівнянні з групами здорових осіб, а також пацієнтами з СС [259]. Крім того, численні експериментальні роботи вказують на активацію ланки коагуляції та утворення протеаз коагуляції при атеросклерозі, а не лише активацію, адгезію та агрегацію тромбоцитів [137,138,140,260]. Це підтверджує цілісну реакцію різних ланок гемостазу у відповідь на пошкодження [128].

При порівнянні концентрацій досліджених показників у пацієнтів з СС та НС виявлено, що в останній рівні ПТП, РФМК, ПАІ-1 на 7.2% ($p < 0.05$), 74.1% ($p < 0.01$), 29.7% ($p < 0.01$) вищі, а концентрації фВФ і ТАП на 4.3% ($p < 0.05$) і 16.3% ($p < 0.01$) нижчі, відповідно. Виявлені закономірності свідчать про вищу тромбогенність плазми крові у групі пацієнтів з НС, на що додатково вказує і статистично значущо нижчий фібринолітичний потенціал у групі НС [254-258]. Слід додати, що Jude B. et al., результати чийх досліджень співзвучні з отриманими нами, завдяки проведенню аналізу протромбінового компоненту та РФМК не лише в плазмі крові, але й в моноцитах, встановили відмінність цих показників у пацієнтів з НС та СС, але й при ІМ, та акцентували увагу на значенні запального компоненту саме у пацієнтів з НС, але не ІМ [261]. Ця робота у комплексі з дослідженнями протеогліканів та гіалуронану у ерозованих бляшках [161] та їх деградацією [162] вкотре торкнулися питання запальних змін при НС [154]. Manten A. et al. теж зафіксували вищі показники коагуляції та запалення у пацієнтів з НС в порівнянні з СС, однак першість за активністю запалення серед трьох груп за результатами даної роботи взяв ІМ [262]. Це вказує на необхідність проведення подальших досліджень щодо значущості ролі запального процесу при НС та ІМ, особливо якщо врахувати кількість факторів гемостазу, до синтезу яких долучається ендотелій (ТАП, ПАІ-1, фВФ) [127]. Також, отримані нами дані кореспондують з дослідженням Blummel-

Ziedins et al., за результатами якого у пацієнтів з ГКС в порівнянні з групою зі стабільною ІХС виявлено вищі рівні протромбіну (а також FVIII та інгібітору шляху тканинного фактору ($p < 0.01$)) [263], як і з роботами Fiotti N. et al., де порівнювалися фактори коагуляції між групами СС та НС [264]. У дослідженні Jia X. et al. було виявлено нижчий рівень ТАП ($p < 0.01$), а концентрація фВФ була вищою ($p < 0.05$) у пацієнтів як з ІМ, так і з НС в порівнянні зі здоровими особами [265], що співзвучне з нашими результатами.

У пацієнтів з НС виявлено внутрішньогрупові відмінності концентрацій досліджених показників між клінічними типами (вНС і пНС). Зокрема, концентрація фВФ, серотоніну, ТАП і ПАІ-1 у пацієнтів з вНС на 4.5% ($p < 0.05$), 25.4% ($p < 0.01$), 23.0% ($p < 0.01$), 17.2% ($p < 0.01$) нижча в порівнянні з пНС [255-257].

Також, варто зазначити, що у групі вНС фібринолітичний потенціал (ТАП/ПАІ-1) на 9,6% ($p < 0.05$) нижчий в порівнянні з пНС [256], що на тлі вищої на 92,8% ($p < 0.01$) концентрації РФМК вказує на підвищений тромбогенний потенціал даної групи [258]. Водночас, вища концентрація ТАП і ПАІ-1 у пацієнтів з пНС вказує на посилення генералізованої активації прокоагулянтного стану ендотелію даної групи пацієнтів [266]. Доцільність врахування співвідношення між ТАП і ПАІ-1, однак у вигляді ПАІ-1/ТАП, продемонстрували Tsujimoto T. & Kajio H. у пацієнтів з ІХС та ЦД з метою оцінки тромботичного/ тромболітичного балансу для оцінки вибору тактики лікування [167]. Слід враховувати і зв'язок концентрації ПАІ-1 з активністю процесів фіброзу [267] та підтверджений Song C. et al. причинно-наслідковий зв'язок підвищення рівня ПАІ-1 та ризику ІХС [268]. Концентрації ПТП у пацієнтів згаданих клінічних типів НС за нашими даними співставні. Однак, враховуючи згадані результати Jude V. et al. [261], а також дещо неоднозначне їх продовження у роботах Корр С. et al. [269], доцільно було б додатково проаналізувати відмінності між клінічними типами НС залежно від активності запального компоненту.

Таким чином, виявлені у нашій роботі відмінні риси клінічних типів НС на підставі аналізу концентрацій вибіркового показників гемостазу доповнюють

результати дослідження Jia S. et al. щодо серцево-судинних ризиків у пацієнтів з різними клінічними типами НС [35].

Отримані результати щодо серотоніну співставні з дослідженням Sugiura T. et al., де продемонстровано підвищену концентрацію серотоніну в периферичній крові у пацієнтів з ІХС, акцентовано увагу на врахуванні співвідношення концентрацій серотоніну у збідненій на тромбоцити плазмі та цільній крові, а також підкреслено, що серотонін відіграє визначальну роль при розвитку атеросклерозу через серотонін-оксидативний стрес як частина цілісної антиатеротромботичної ланки [270]. Venturinelli M. et al. конкретизували, що у пацієнтів з НС серотонін крові значно вищий у пацієнтів з НС в порівнянні з СС [271]. Водночас за даними Kurano M. et al. не виявлено статистично значущої відмінності рівнів серотоніну у групах пацієнтів з ГКС, СС та без ІХС [272]. Натомість Machado A. et al. згідно результатів дослідження KATUA зафіксували вищу концентрацію серотоніну у пацієнтів з НС та ІМ без елевації сегмента ST [273]. За нашими ж даними хоч групи СС та НС були співставні за концентраціями серотоніну плазми крові ($p > 0.05$), однак клінічні типи НС статистично значущо різняться за цим показником ($p < 0.05$). Висвітлена неоднорідність результатів за даними аналізу літературних джерел підкреслює важливість врахування методики визначення концентрації серотоніну [270], необхідність детально окреслювати популяцію дослідження при плануванні та реалізації [271-273], а також складність оцінки результатів у зв'язку з багатогранністю функцій серотоніну в організмі [116-119].

Крім того, виявлені закономірності концентрацій серотоніну у досліджених групах звертають увагу на необхідність враховувати джерела його синтезу, зберігання, активність вивільнення та елімінацію з кровотоку, які пов'язані з функціонуванням шлунково-кишкового тракту, активністю тромбоцитів, станом ендотелію, зокрема моноамінооксидази, і печінки, а також відповідними рецепторами і транспортерами [146-148, 151-153].

Зниження концентрації фВФ ймовірно пов'язана з феноменом «виснаження» його у плазмі крові та акумуляцією в місцях найбільш активного пошкодження ендотелію [156], де відбувається активація локального тромбоутворення у відповідь

на атеросклеротичне ураження [142]. Останнє змінює біомеханіку току крові та ендотелію [39], впливає на склад тромбів [138], зростає напруга зсуву судинної стінки, що на пряму корелює з тривалістю та інтенсивністю атеросклеротичного ураження [45-49].

Таким чином, за результатами нашого дослідження виявлено вищий рівень тромбогенності плазми крові не лише у пацієнтів з ІХС в порівнянні з групою контролю, у групі НС в порівнянні з СС, але й вНС в порівнянні з пНС.

При аналізі кореляційних зв'язків у групі НС виявлено значну їх кількість між різними ланками системи гемостазу, що підкреслює її функціонування як єдиної цілісної системи, ступінь реакції якої на тригери залежить від величини подразника [128]. Зокрема, кореляційні зв'язки у групі НС виявлені між РФМК і ТАП ($r=-0.918$, $p<0.001$), концентраціями серотоніну і ПТП ($r=0.350$, $p=0.01$), серотоніну і ПАІ-1 ($r=0.304$, $p=0.04$), фВФ і ТАП ($r=0.397$, $p=0.006$), ПАІ-1 і ТАП ($r=0.460$, $p=0.009$), ПТП і ТАП ($r=-0.364$, $p=0.01$), РФМК і ПАІ-1 ($r=-0.472$, $p=0.007$). Водночас, у пацієнтів з СС виявлено взаємозв'язки лише між ТАП і фВФ ($r=0.699$, $p=0.001$) та ПАІ-1 і ПТП ($r=0.623$, $p=0.007$), а у групі контролю жодного кореляційного зв'язку не зафіксовано. Натомість у дослідженні Becker R. et al. при аналізі кореляційних зв'язків між факторами коагуляції та ознаками активації тромбоцитів жодних кореляційних зв'язків не зафіксовано, однак до вибірки ввійшли як пацієнти з НС, так і з ІМ [274].

Зафіксовано низку кореляційних зв'язків між факторами системи гемостазу та клініко-анамнестичними, гемодинамічними та електрокардіографічними показниками, що можуть бути легко враховані у приймальному відділенні.

У пацієнтів з НС сильні та середньої сили кореляційні зв'язки виявлено між концентрацією ПТП і САТ ($r=0.635$, $p=0.002$), ПАТ ($r=0.784$, $p<0.001$), концентрацією РФМК і типом НС ($r=0.705$, $p<0.001$), ЧСС ($r=0.678$, $p=0.001$), САТ ($r=0.822$, $p<0.001$) і ДАТ ($r=0.861$, $p<0.001$), ПАТ ($r=0.655$, $p=0.001$), ПД ($r=0.795$, $p<0.001$).

Концентрація фВФ пов'язана сильними та середньої сили лінійними зв'язками з віком ($r=0.522$, $p<0.001$) і типом НС ($r=0.705$, $p<0.001$), а концентрація серотоніну – зв'язком середньої сили з ПАТ ($r=0.576$, $p=0.001$).

Кореляційні сильні та середньої сили зв'язки виявлені між концентрацією ТАП і типом НС ($r=-0.858$, $p<0.001$), ЧСС ($r=-0.684$, $p<0.001$), САТ ($r=-0.848$, $p<0.001$), ДАТ ($r=-0.899$, $p<0.001$), ПАТ ($r=-0.668$, $p=0.001$), ПД ($r=-0.823$, $p<0.001$), а концентрація ПАІ-1 пов'язана лінійним зв'язком помірної сили з типом НС ($r=-0.627$, $p<0.001$) і депресією сегмента ST ($r=0.542$, $p<0.001$) [275].

Узагальнюючи вищезазначені закономірності, звертає на себе увагу те, що найактивніше фактори гемостазу корелюють з показниками АТ, пульсу і клінічним типом НС, тобто характеристиками, варіація яких відбулася поряд зі зміною системи гемостазу при дестабілізації стану. Водночас сила зв'язків факторів гемостазу з відносно більш сталими характеристиками, як-от вік, куріння, стать, ІМТ, індекс Соколова-Лайона, значно менша. До прикладу, виявлено слабкі кореляційні зв'язки між концентрацією ПТП та курінням ($r=0.297$, $p=0.04$), концентрацією РФМК та статтю ($r=0.397$; $p=0.006$) і курінням ($r=0.319$; $p=0.03$), концентрацією серотоніну та віком ($r=-0.440$; $p=0.01$) і курінням ($r=0.358$; $p=0.01$), концентрацією фВФ і статтю ($r=-0.330$; $p=0.02$) та курінням ($r=0.296$; $p=0.04$), ІМТ ($r=0.438$; $p=0.01$), індексом Соколова-Лайона ($r=-0.359$; $p=0.01$), концентрацією ТАП і статтю ($r=-0.336$; $p=0.02$), курінням ($r=-0.353$; $p=0.01$), концентрацією ПАІ-1 та віком ($r=-0.499$; $p<0.001$) [275].

Для кожного з факторів гемостазу зафіксовані лінійні зв'язки переважно слабкі чи середньої сили з ішемічними змінами на ЕКГ (депресія сегмента ST, варіабельність зубця Т). Так, концентрація ПТП взаємопов'язана з депресією сегмента ST ($r=0.419$, $p<0.001$), РФМК - з варіабельністю зубця Т ($r=0.259$, $p=0.01$), блокадою лівої ніжки пучка Гіса ($r=-0.253$, $p=0.01$), концентрація серотоніну - з депресією сегмента ST ($r=0.315$, $p=0.002$), концентрація фВФ - з депресією сегмента ST ($r=0.315$, $p<0.001$). Лінійний зв'язок виявлено між концентрацією ТАП і депресією сегмента ST ($r=0.344$, $p=0.001$), варіабельністю зубця Т ($r=-0.497$, $p=0.02$),

а також концентрацією ПАІ-1 та варіабельністю зубця Т ($r=-0.353$, $p=0.02$), аритміями ($r=0.210$, $p=0.03$) [275].

Dolan J. et al. у експерименті продемонстрували, що хронічно високий тиск крові викликає ремоделювання стінки артерій. Це пов'язане з реакцією ендотеліоцитів на напругу зсуву судинної стінки, що проявляється зокрема і змінами експресії гену ТАП [276], що доповнює концепцію впливу біомеханіки току крові на ендотелій [39] та напруги зсуву судинної стінки на продукцію факторів гемостазу [45-49]. У дослідженні Whyte C. et al. продемонстровано, що тромби, які формуються в умовах високої напруги зсуву стінки судин, характеризуються меншою кількістю ТАП і плазміногену та підвищеним вмістом ПАІ-1, що посилює стійкість тромбу до деградації [277]. Взаємозв'язки між ТАП і АТ, ймовірно, пов'язані не лише з впливом сил току крові на ендотелій стінки судин, але і з прямою моделюючою властивістю ТАП на тонус судин, зокрема викликати вазодилатацію, що наведено у дослідженні Neuman S. et al. [278]. У дослідженні Liu T. et al. за умови статистично вищої концентрації ПАІ-1 в плазмі крові у пацієнтів з ІХС в порівнянні з групою без ІХС на відміну від отриманих нами результатів у групі ІХС не виявлено кореляційних зв'язків між ПАІ-1 та курінням, САТ, ДАТ [279]. Водночас у дослідженні Liu W. et al., що присвячене виявленню взаємозв'язків між адипокінами та базовими серцево-судинними показниками у пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, виявлено зворотній кореляційний зв'язок між ПАІ-1 і АТ [280] на противагу результатам нашого дослідження. Це вкотре підкреслює наскільки тонко змінюються взаємозв'язки між факторами гемостазу та іншими параметрами організму залежно від присутності ендо- чи екзогенних тригерів та особливостей вибірки пацієнтів.

З урахуванням всіх виявлених кореляційних зв'язків побудовано оптимальні мультिवаріантні регресійні моделі для опосередкованого визначення концентрацій факторів гемостазу з урахуванням можливих параметрів з-поміж 16 досліджених. Для визначення концентрації серотоніну оптимальною виявилася модель з урахуванням ПАТ і клінічного типу НС ($R^2_{\text{скорег.}}=86.7\%$, $p<0.001$). Модель для розрахунку фВФ включала ІМТ, депресію сегмента ST, вік, куріння

(R^2 скорег.=65.2%, $p<0.001$). Врахування ПАТ і наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса дозволяє пояснити 95.8% показників концентрації ПТП ($p<0.001$). При оцінці концентрації РФМК доцільним є враховувати рівні ПАТ, ЧСС, варіабельність зубця Т і стать (R^2 скорег.=96.4%, $p<0.001$). Для опосередкованого розрахунку концентрацій ТАП і ПАІ-1 оптимальним є врахування САТ і клінічного типу НС (R^2 скорег.=65.0%, $p<0.001$ та R^2 скорег.=42.7%, $p<0.001$, відповідно) [275]. Низька оцінювальна здатність окремих моделей, ймовірно, пов'язана з присутністю інших факторів, окрім досліджених, що слід враховувати. Зокрема, це стосується ТАП, ПАІ-1 і фВФ.

Таким чином, у пацієнтів з НС згадані показники, в тому числі клінічний тип НС, досить тісно взаємопов'язані зі станом системи гемостазу, а отже і впливають на важкість стану пацієнта при дестабілізації коронарного току.

Розділ 4 дисертаційної роботи присвячений дослідженню діагностичного потенціалу вибірових факторів гемостазу з метою диференціювання генезу больового синдрому у пацієнтів з підозрою на НС. На основі проведення бінарного логістичного аналізу та побудови ROC-кривих виявлено, що ряд факторів гемостазу продемонстрував діагностичний потенціал при необхідності диференціювання больового синдрому ішемічного та не ішемічного (вертеброгенного) походження у пацієнтів з підозрою на НС.

Зокрема, при підвищенні концентрації ПТП понад 0.158 у.о./ мл зростає ймовірність виявлення у пацієнта НС на 21.0% ($p<0.05$), а концентрації РФМК понад 13.5 мкг/ мл – на 16.0% ($p<0.05$). Derhaschnig U. et al. також підтвердили доцільність застосування іншого можливого фактора коагуляції – РФМК - у відділенні невідкладної допомоги з метою ранньої діагностики ГКС, особливо у пацієнтів з підозрою на НС з недіагностичною ЕКГ [281]. Наразі, у науковій спільності обговорюється питання про вищу доцільність застосування РФМК в порівнянні з Д-димером при підозрі на гіперактивацію коагуляції та вторинного фібринолізу [282]. Згідно наших даних, РФМК доцільно розглядати маркером для проведення диференційної діагностики больового синдрому, однак його чутливість та

специфічність виявилися значно нижчими у порівнянні з ПТП (69.0% та 50.0%, $p < 0.001$, проти 80.3% та 68.1%, $p < 0.001$).

Якщо зафіксовано концентрацію ПАІ-1 понад 0.343 у.о./ мл, то врахування даного критерію додатково до загальноприйнятих підвищує ймовірність підтвердження у пацієнта НС на 28.0% ($p < 0.05$) [283,284]. Однак для швидкого виключення у пацієнта болю вертеброгенного походження краще застосовувати співвідношення ТАП/ПАІ-1. Виявлений диференційно-діагностичний потенціал досліджених параметрів, ймовірно пов'язаний із активністю залучення кожного окремого фактору гемостазу (а також ланки гемостазу) в каскад патофізіологічних змін із залученням компенсаторних адаптаційних реакцій на дестабілізацію атеросклеротичної бляшки при різному ступені пошкодження ендотелію. Важливим є врахування тривалості перебігу атеросклеротичного процесу, що в тому числі обумовлює й інтенсивність та поширеність пошкодження. Варто згадати, що значення ПАІ-1 виявлене не лише для розвитку ГКС, в т. ч. НС, але й при розвитку остеодистрофічних процесів, чим, ймовірно, обумовлений досить високий його потенціал як диференційно-діагностичного маркера. Можна припустити, що це пов'язане із залучення ПАІ-1 до перебігу ряду інших процесів в організмі, як от запалення, ремоделювання тканин, ангиогенез, імунна відповідь, неврологічні розлади, а не лише забезпечення підтримання прохідності судинного русла [285]. Відомо, що запальний процес є одним з провідним патофізіологічних механізмів як при ІХС [286], так і у випадку розвитку остеодеструктивних захворювань [287]. Більше того, за даними Kendir S. et al. виявлено зв'язок між ІХС та остеоартритом [251]. Це пов'язане з тим, що активація ендотеліоцитів при запальному процесі може проходити за двома сценаріями. Якщо швидкий, але транзиторний, тип I запалення характерних для взаємодії між ендотеліоцитами та активованими тромбоцитами, то більш повільний персистуючий тип II запального процесу відповідає за експресію прозапальних цитокінів у випадку остеодеструктивних захворювань [286]. Rahman M. et al. зафіксували підвищений ризик виникнення стенокардії у пацієнтів з остеоартритом [252], що підвищує актуальність

удосконалення диференційно діагностичного процесу у пацієнтів з болем в грудні клітці.

У розділі 5 висвітлено можливості застосування визначення концентрацій вибіркового параметрів гемостазу з метою раннього прогнозування розвитку ускладнень, зокрема ІМ, у пацієнтів з НС. Проведення бінарного логістичного аналізу з подальшою побудовою ROC-кривих дозволило доповнити результати низки наукових робіт, у яких продемонстровано, що окремі фактори гемостазу можуть виступати незалежними прогностичними предикторами розвитку ускладнень при ГКС [166,288,289,290,291].

За нашими даними, у пацієнтів з НС при концентрації ПТП менш як 0.158 у.о./ мл зростає ймовірність трансформації НС в ІМ на 68.0% ($p < 0.05$). Ймовірно, це може бути пов'язане з трансформацією протромбіну в тромбін, що веде до виснаження ПТП після «тромбінового вибуху». Комплексна оцінка даного показника разом з тенденціями динаміки концентрацій РФМК, а також ТАП і ПАІ-1, підтверджує вищезгаданий сценарій. Розбіжності щодо прогностичної частини роботи Fiotti N. et al. [264], результати якої значною мірою співставні з нашими, ймовірно пов'язані з відмінностями у часі виникнення ускладнень, а також часом звернення за допомогою досліджених осіб з моменту виникнення перших симптомів ГКС. Це припущення співдоповнює результати Biasucci L. et al. про необов'язкове існування узгодженості між «тромбіновим вибухом» та епізодами ішемії [292]

Згідно з отриманими нами результатами, серотонін також доцільно розглянути як ще один предиктор ускладненого перебігу НС, адже нами виявлено, що при концентрації серотоніну понад 21.575 мкг/мл ймовірність розвитку ІМ у пацієнтів з НС зростає на 60.7% ($p < 0.05$) [293]. Наші результати співзвучні з дослідженням Williams M. et al., що продемонстрували вищий ризик розвитку великих і малих серцево-судинних подій та підвищення кількості серотонінових рецепторів у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями [288]. Крім того, Odaka Y. et al. звернули увагу на значення серотоніну як біомаркера коронарної мікрovasкулярної дисфункції [150] Willerson J. et al. пов'язують це з двояконапрямленим впливом серотоніну на тонус судин. За умови цілісності судинної стінки серотонін реалізовує

вазодилатуючий ефект, водночас при атеросклеротичному пошкодженні артеріальної стінки, в той час коли активовані тромбоцити сприяють тромбоутворенню у місці пошкодження, серотонін, що вивільнився, додатково посилює вазоконстрикцію [294].

Виявлення у пацієнта з НС концентрації фВФ менш як 0.114 у.о./ мл підвищує ймовірність трансформації НС в ІМ на 59.7% ($p < 0.05$) [293]. Щодо фВФ отримано дещо на перший погляд контраверсійні результати, адже у мета-аналізі Fan M. et al., до якого включено 15 досліджень, виявлено, що саме підвищення фВФ у пацієнтів з ІХС ймовірно є незалежним прогностичним фактором виникнення великих серцево-судинних подій. Слід звернути увагу, що йде мова про наростання рівня фВФ впродовж 48 годин з моменту поступлення. Крім того, самі ж автори акцентують на високій гетерогенності дослідженої популяції, а також відсутності конкретизації авторами досліджень часових проміжків виникнення ускладнень (ранні чи пізні) [289]. Montalescot G. et al. продемонстрували, що зростання рівня фВФ, ймовірно, може виступати незалежним предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ІХС впродовж наступного року [290].

За даними нашого дослідження при концентрації ТАП нижче 0.170 у.о./ мл ризик трансформації НС в ІМ зростає на 60.0% ($p < 0.05$). У проспективному дослідженні, що тривало 2 роки та аналізувало фактори фібринолізу (ПАІ-1 і ТАП) в якості можливих прогностичних маркерів розвитку ІМ чи раптової смерті у пацієнтів з СС, Juhan-Vaque I. et al. виявили підвищену частоту подій за умови вищої концентрації ТАП і ПАІ-1 у пацієнтів з СС. Слід додати, що у цьому дослідженні прогностичне значення ПАІ-1 пов'язали з інсулінорезистентністю, а ТАП – переважно із запаленням і пошкодженням ендотелію [166]. Хоч Galvani M. et al. розглядають саме продукти утворення та деградації фібрину, як можливі найбільш багатообіцяючі маркери стратифікації ризиків у пацієнтів з ГКС [291], за даними нашої роботи не виявлено статистично значущої відмінності між концентрацією РФМК у групах пацієнтів з НС без та з трансформацією в ІМ. Однак, взявши до уваги результати Juhan-Vaque I. et al. [166] та Galvani M. et al. [291], ми проаналізували співвідношення між ТАП/ПАІ-1 з метою оцінки фібринолітичного

потенціалу плазми крові у групах пацієнтів з НС з та без ускладнень, що продемонструвало зниження фібринолітичної активності плазми крові у пацієнтів з трансформацією НС в ІМ. Більше того, співвідношення РФМК/ТАП/ПАІ-1 статистично значуще вище у пацієнтів з прогресуванням НС в ІМ в порівнянні з групою НС без розвитку ускладнень. Отримані результати вказують на необхідність проведення подальших досліджень у цьому напрямі із залученням більшої вибірки, адже можливо саме комплексний розрахунковий показник дасть можливість покращити якість прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів з НС.

Слід додати, що на користь застосування фВФ і фібриногену в якості прогностичних маркерів розвитку ІМ у пацієнтів з діагностованою ІХС (однак не НС) свідчать результати роботи Villmann J-M. et al., в якій окрім згаданих аналізували ще середній об'єм тромбоцитів та їх кількість. Науковці дійшли висновку, що прогностичним потенціалом володіють лише гострофазні білки [294], що співзвучне з результатами нашого дослідження.

Розділ 6 присвячений дослідженню порівняння динаміки концентрацій параметрів гемостазу та епізодів ішемії за даними ХМ у пацієнтів з пНС у групах терапії аторвастатином чи розувастатином на тлі стандартної терапії.

Особливістю нашого дослідження є короткий час спостереження. Контроль предикторів до початку лікування та на 8-ий день, тобто через 72 години після відміни еноксапарину. Одразу важливо відмітити декілька моментів, зокрема акцентувати увагу, що проведення нашого дослідження щодо вивчення впливу статинів на фактори системи гемостазу впродовж такого досить короткого часу спостереження має своє підґрунтя. Адже Sanguingi V. et al. та Undas A. et al. продемонстрували, що плеiotропні ефекти статинів щодо впливу на параметри гемостазу проявляються вже на третю добу їх прийому [185,186]. По-друге, вплив еноксапарину на динаміку факторів гемостазу до та під час лікування антикоагулянтам досить ретельно вивчений [295], однак значно рідше у дослідженнях проводився контроль показників гемостазу після його відміни, а особливо через 48-72 години – в час, коли описані найбільш виражені прояви «рикошет-ефекту» при лікуванні гепарином. За даними літератури, ефект

«рикошету» після відміни антикоагулянту спостерігається не лише після припинення терапії гепарином, але й еноксапарином, як і низкою інших низькомолекулярних гепаринів, хоч і в меншій мірі [296-299], що також підтверджене результатами нашого дослідження [300,301].

У групі аторвастатину виявлено зниження концентрації ПТП на 10.3% проти 4.2% у групі розувастатину ($p=0.004$), та підвищення РФМК на 36.5% в порівнянні з їх зниженням на 8.4% у групі розувастатину ($p=0.007$) [302]. Хоч на перший погляд зниження концентрації ПТП ймовірно може свідчити про зменшення активності процесів коагуляції, однак підвищення концентрації РФМК у групі аторвастатину насторожує, оскільки є ознакою протромбогенного стану плазми крові.

Крім того, зареєстроване зниження концентрації ТАП на 7.9% у групі аторвастатину проти 5.5% у групі розувастатину ($p=0.01$), а також підвищення концентрації ПАІ-1 на 6.4% проти 3.0% у групі розувастатину ($p=0.01$) [303]. Аналізуючи отримані дані в цілому, можна припустити, що така динаміка свідчить не лише про збереження прокоагулянтного стану крові, зниження фібринолітичного потенціалу, що в комплексі можуть бути ознаками «рикошет-ефекту» після відміни антикоагулянту, який в більшій мірі виражений на тлі прийому аторвастатину в порівнянні з розувастатином. Разом ці дані вказують на зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові в групі аторвастатину. Можна провести паралель з дослідженням START, згідно якого у пацієнтів з венозною тромбоемболією, що після відміни антикоагулянту отримували розувастатин виявили підвищення фібринолітичного потенціалу [190].

Вплив на концентрацію фВФ у групах аторвастатину та розувастатину співставні ($p>0.05$ для обох груп), що узгоджується з результатами мета-аналізу Sahebkar A. et al., згідно якого не було зафіксовано статистично значущих ефектів впливу саме цих двох статинів на фВФ (на відміну від симвастатину і правастатину). Крім того, згідно мета-аналізу виявлено, що міра впливу статинів на фВФ більш виражена при тривалішому їх прийомі [188].

Отримані дані співзвучні з попередньо проведеним експериментальним дослідженням Maciejak A. et al., де продемонстрована присутність відмінних рис

між аторвастатином та розувастатином стосовно впливу на експресію генів та синтез білків, що пов'язані з нестероловим ізопреноїдним шляхом (коензим Q, доліхоловий синтез, преніляція білків) [218].

За даними нашого дослідження у пацієнтів з пНС на тлі стандартної терапії виявлено зниження загальної тривалості епізодів депресії сегмента ST на 38.0% у групі аторвастатину проти 85.0% у групі розувастатину ($p < 0.05$) та зниження тривалості максимального за часом епізоду депресії сегмента ST на 38.0% проти 54.0% у згаданих вище групах порівняння ($p < 0.05$). Зафіксовано кореляційні зв'язки між показниками ішемії міокарда за даними 24-годинного ХМ та концентраціями досліджених факторів системи гемостазу, зокрема між ЧСС, при якій виникає депресія сегмента ST, і концентрацією РФМК ($r = -0.715$, $p = 0.001$), між тривалістю найдовшого за часом епізоду депресії сегмента ST та концентрацією ПТП ($r = 0.647$, $p = 0.002$), а також між обома вищезгаданими показниками ішемії міокарда за даними 24-годинного моніторингу ЕКГ та концентрацією ТАП ($r = 0.694$, $p = 0.009$ і $r = -0.552$, $p = 0.02$, відповідно). Однак варто враховувати, що згідно згаданої роботи *Viasucci L. et al.* «тромбіновий вибух» та епізоди ішемії не завжди корелюють. Це спостереження, ймовірно, можна екстраполювати й на інші ланки гемостазу [292].

Три зазначені вище моменти, а саме динаміка показників ішемії міокарда за даними ХМ, виявлені взаємозв'язки між показниками ішемії міокарда та концентраціями низки факторів системи гемостазу та порівняльна характеристика динаміки останніх на тлі терапії статинами, дозволяють припустити, що для розувастатину властива більш виражена здатність нівелювання «рикошет-ефекту» після відміни антикоагулянтної терапії у пацієнтів з пНС, в порівнянні з аторвастатином, як прояв сукупності плейотропних ефектів.

Отже, в дисертаційній роботі було досліджено клініко-гемостатичні зміни та оцінено їх діагностично-прогностичний потенціал у пацієнтів з НС. У роботі виконано порівняння динаміки вибіркового параметрів плазматичного гемостазу та показників ішемії міокарда у пацієнтів з пНС, що отримували аторвастатин чи розувастатин у еквівалентних дозах на тлі іншої співставної базової медикаментозної терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної внутрішньої медицини – удосконалення клініко-лабораторної діагностики та прогнозування перебігу НС, а також обґрунтування вибору статину як складової базової терапії пацієнтів з пНС на підставі комплексного аналізу клініко-анамнестичних, гемодинамічних, електрокардіографічних показників, вибіркового параметрів гемостазу та з урахуванням клінічного типу НС.

1. Пацієнти з НС характеризуються підвищеною тромбогенністю плазми крові порівняно з хворими на СС, що проявляється вищою концентрацією факторів коагуляції ($\delta_{\text{ПТП}}=7.2\%$, $p<0.05$, та $\delta_{\text{РФМК}}=74.1\%$, $p<0.01$), нижчими фібринолітичним потенціалом ($\delta_{\text{ТАП}}=-16.3\%$, $p<0.01$, і $\delta_{\text{ПАІ-1}}=29.7\%$, $p<0.01$) та вмістом фВФ ($\delta_{\text{фВФ}}=-4.3\%$, $p<0.05$). Водночас, вища тромбогенність плазми крові властива для пацієнтів з вНС в порівнянні з пНС, про що свідчить вища концентрація РФМК ($\delta_{\text{РФМК}}=92.8\%$, $p<0.001$) та нижчий рівень фібринолітичного потенціалу ($\delta_{\text{ТАП}}=-23.0\%$, $p<0.01$, і $\delta_{\text{ПАІ-1}}=17.2\%$, $p<0.01$), як і концентрація фВФ ($\delta_{\text{фВФ}}=-4.5\%$, $p<0.05$) у групі пацієнтів з вНС.

2. АТ, ЧСС та клінічний тип НС визначено як найвагомші фактори, що впливають на характер і виразність порушень гемостазу при НС. Найбільш сильні кореляції з-поміж встановлених для кожного з факторів гемостазу виявлені між ПТП і ПАТ ($r=0.784$, $p<0.001$), концентрацією РФМК та ДАТ ($r=0.861$, $p<0.001$), концентрацією фВФ і типом НС ($r=0.705$, $p<0.001$), концентрацією серотоніну і ПАТ ($r=0.576$, $p=0.001$), концентрацією ТАП і ДАТ ($r=-0.899$, $p<0.001$), концентрацією ПАІ-1 і типом НС ($r=-0.627$, $p<0.001$).

3. Побудовано мультиваріантні регресійні моделі для опосередкованої оцінки стану системи гемостазу за низкою гемодинамічних, електрокардіографічних та клініко-анамнестичних показників. Математичні моделі з високою оцінювальною здатністю створено для розрахунку концентрацій РФМК (ПАТ + ЧСС + варіабельність зубця Т + стать, $R^2_{\text{скорег.}}=96.4\%$, $p<0.001$) та ПТП (ПАТ + БЛНПГ, $R^2_{\text{скорег.}}=95.8\%$, $p<0.001$).

4. З'ясовано, що врахування концентрації ПТП, РФМК, ПАІ-1 підвищує точність виявлення у пацієнта НС на 21.0% ($Se=80.3\%$, $Sp=68.1\%$, $p<0.05$), 16.0% ($Se=100.0\%$, $Sp=90.1\%$, $p<0.05$) та 28.0% ($Se=100.0$, $Sp=77.1\%$, $p<0.05$) відповідно, що збільшує ефективність диференційної діагностики генезу больового синдрому у пацієнтів з підозрою на НС.

5. Розроблені логістичні моделі прогнозування трансформації НС в ІМ на основі додаткового визначення концентрації серотоніну, фВФ, ПТП і ТАП, кожна з яких підвищує точність визначення групи ризику на 63.9% ($p<0.05$), 62.0% ($p<0.05$), 58.0% ($p<0.05$) і 54.0% ($p<0.05$), відповідно.

6. Оптимальним визначене застосування розувастатину в порівнянні з аторвастатином у комплексній терапії пацієнтів з пНС. На це вказує зменшення тромбогенності плазми крові у групі розувастатину, про що свідчить динаміка концентрацій РФМК (-8.4% проти +36.5%, $p<0.01$), ТАП (-5.5% проти -7.9%, $p<0.01$) і ПАІ-1 (+3.0% проти +6.4%, $p<0.01$), а також більш значуще зниження загальної тривалості епізодів депресії сегмента ST та тривалості максимального за часом епізоду депресії сегмента ST (на 85.0% проти 58.0%, $p<0.05$, та 54.0% проти 38.0%, $p<0.05$, відповідно) в порівнянні з групою аторвастатину.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для опосередкованої оцінки стану системи гемостазу у пацієнтів з НС рекомендовано використовувати розроблені математичні моделі, що враховують клінічний тип НС, показники АТ, ЧСС та зміни на ЕКГ в момент поступлення (депресія сегмента ST, варіабельність зубця T, БЛНПГ).

2. При підозрі на НС рекомендовано визначати вміст ПТП, РФМК та ПАІ-1, що надає додаткові можливості для точності проведення диференційної діагностики генезу больового синдрому. При концентрації ПТП понад 0.158 у.о./ мл, а РФМК понад 22.5 мкг/ мл ймовірність НС зростає на 21.0% ($p<0.01$) і 16.0% ($p<0.01$), відповідно. Якщо ж концентрація ПАІ-1 перевищує 0.343 у.о./ мл, то врахування даного критерію додатково до загальноприйнятих підвищує ймовірність підтвердження у пацієнта НС на 28.0% ($p<0.01$).

3. Для стратифікації ризику розвитку ІМ у пацієнтів з НС доцільним є визначення концентрацій серотоніну, фВФ, ПТП і ТАП. При рівні серотоніну понад 21.575 мкг/ мл, фВФ менше 0.114 у.о./ мл, ПТП менше 0.158 у.о./ мл та ТАП менше 0.170 у.о./ мл ризик ІМ зростає на 63.9% ($p<0.01$), 62.0% ($p<0.01$), 58.0% ($p<0.01$) та 54.0% ($p<0.01$), відповідно.

4. Пацієнтам з пНС доцільно розглянути призначення розувастатину у добовій дозі 60мг з метою попередження виникнення «рикошет-ефекту» після відміни антикоагулянтної терапії.

ПОСИЛАННЯ

1. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The Global Burden of Ischemic Heart Disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Apr 8;129(14):1493-1501. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004046>
2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SK, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;12(7):e9349. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
3. Державна служба статистики України. Кількість померлих за окремими причинами смерті у січні-жовтні 2020 року [Інтернет]. 2020 [цитовано 2021 Січ. 20]. Доступно на: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/ds/krops/krops_u/arh_krops2020_u.html
4. World Health Organisation. The top 10 causes of death [Internet]. 2018 May 24 [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. Roth GA, Mensah GA, Jonson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
6. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from Ischemic Heart Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* [Internet]. 2019 June 4 [cited 2021 Jan 20];12(6):e005375. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>
7. Державна служба статистики України. Відповідальна за випуск О.О. Кармазіна. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році. Статистичний збірник. Київ. 2018 [цитовано 2021 Січ. 20]. Доступно на: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/06/zb_zoz_17.pdf

8. Puelacher C, Gugala M, Adamson PD, Shah A, Chapman AR, Anand A, et al. Incidence and Outcomes of Unstable Angina Compared with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Heart*. 2019 Sep;105(18):1423-1431. Available from: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314305>
9. Alabas OA, Jernberg T, Pujades-Rodriguez M, Rutherford MJ, West RM, Hall M, et al. Statistics on Mortality Following Acute Myocardial Infarction in 842 897 Europeans. *Cardiovascular Research*. 2020 Jan 1;116(1):149-157. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz197>
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
11. Mourad G, Alwin J, Strömberg A, Jaarsma T. Societal Costs of Non-Cardiac Chest Pain Compared with Ischemic Heart Disease--a Longitudinal Study. *BMC Health Serv Res*. 2013 Oct 9;13:403. Available from: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-13-403>
12. Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, Wright SM, Korenstein D. 2017 Update on Medical Overuse: A Systematic Review [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2018 Jan 1;178(1):157]. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):110-115. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4361>
13. Torralba F, Navarro A, la Hoz JC, Ortiz C, Botero A, Alarcón F, et al. HEART, TIMI, and GRACE Scores for Prediction of 30-Day Major Adverse Cardiovascular Events in the Era of High-Sensitivity Troponin. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Mar 13;114(5):795-802. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20190206>
14. Summers SM, Long B, April MD, Koyfman A, Hunter CJ. High Sensitivity Troponin: The Sisyphean Pursuit of Zero Percent Miss Rate for Acute Coronary Syndrome in the ED. *Am J Emerg Med*. 2018 Jun;36(6):1088-1097. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.075>

15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
16. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
17. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017 Jan 6;120(1):229-243. Available from: <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308537>
18. Frikke-Schmidt R, Tselepis AD, Catapano AL, Ray KK, Tokgozoglu L, et al. Taking Action: European Atherosclerosis Society Targets the United Nations Sustainable Development Goals 2030 Agenda to Fight Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Europe. *Atherosclerosis: EAS Updates*. 2021 Apr 1;322:77-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.007>
19. Wong ND, Toth PP, Amsterdam EA; American Society for Preventive Cardiology. Most Important Advances in Preventive Cardiology during This Past Decade: Viewpoint from the American Society for Preventive Cardiology. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Jan;31(1):49-56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.11.013>
20. Liang L, Su W, Zhou L, Cao Y, Zhou X, Liu S, et al. Statin Downregulation of miR-652-3p Protects Endothelium from Dyslipidemia by Promoting ISL1 Expression. *Metabolism*. 2020 Apr 8;107:154226. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154226>
21. Sahebkar A, Catena C, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Reiner Ž, Sechi LA, Colussi G. Impact of Statin Therapy on Plasma Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Thromb Haemost*. 2016 Jul 4;116(1):162-171. Available from: <https://doi.org/10.1160/th15-10-0770>

22. Asada Y, Yamashita A, Sato Y, Hatakeyama K. Pathophysiology of Atherothrombosis: Mechanisms of Thrombus Formation on Disrupted Atherosclerotic Plaques. *Pathology International*. 2020;70(6), 309-322. Available from: <https://doi.org/10.1111/pin.12921>
23. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013 Jun 18;127(24):2452-2457. Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.001258>
24. Fladseth K, Kristensen A, Mannsverk J, Trovik T, Schirmer H. Pre-test Characteristics of Unstable Angina Patients with Obstructive Coronary Artery Disease Confirmed by Coronary Angiography. *Open Heart*. 2018;5:e000888. Available from: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000888>
25. Maciejewska-Skrendo A, Pawlik A, Sawczuk M, Rać M, Kusak A, Safranow K, Dziedziejko V. PPARA, PPARD and PPARG Gene Polymorphisms in Patients with Unstable Angina. *Gene*. 2019 Aug 30;711:143947. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.143947>
26. Gallone G, Magnoni M, Vergani V, Ceriotti F, Angeloni G, Scarano P, et al. Short-term Prognosis of Unstable Angina in the Era of High-sensitivity Cardiac Troponin: Insights for Early Rule-out Strategies. *Coron Artery Dis*. 2020 Dec;31(8):687-693. Available from: <https://doi.org/10.1097/mca.0000000000000906>
27. Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation*. 1971 Nov;44(5):755-758. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.44.5.755>
28. Heberden W. Some account of disorder of the breast. 1772. Cited by: Ndrepepa G. Atherosclerosis and ischaemic heart disease: Here to stay or gone tomorrow. *Indian J Med Res*. 2017 Sep;146(3):293-297. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793461/>
29. Osler W. "The Lumleian lectures on angina pectoris." *The Lancet*. 1910:697-702. Available from: <https://digitalcommons.library.tmc.edu/osler/3/>

30. Sampson JJ, Eliaser M. The diagnosis of impending acute coronary artery occlusion. *Am Heart J.* 1937 Jan-June;13(6):675-686. Available from: <https://archive.org/details/in.ernet.dli.2015.50628/page/n767/mode/2up>
31. Feil H. Preliminary pain in coronary thrombosis. *Am J Med Scie.* 1937;193(1), 42-48. Cited by: Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation.* 2013 Jun 18;127(24):2452-2457. Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.001258>
32. Conti CR, Brawley RK, Griffith LS, Pitt B, Humphries JO, Gott VL, Ross RS. Unstable angina pectoris: morbidity and mortality in 57 consecutive patients evaluated angiographically. *Am J Cardiol.* 1973 Nov;32(6):745-750. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(73\)80001-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(73)80001-3)
33. Braunwald E. Unstable angina: A Classification. *Circulation.* 1989;80(2):410-414. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.CIR.80.2.410>
34. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994;90:613-622. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.1.613>
35. Jia S, Yuan J. A re-evaluation of unstable angina braunwald classification in chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018;104(7):A26. Available from: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-ICS.35>
36. Virchow R. Die Cellularpathologir in ihrer Begrundung auf physiologische und pathologische Gewebelehre: Zwanzig Vorlessungen. Berlin. 1859. Available from: <https://archive.org/details/diecellularpatho00virc/page/n8/mode/2up>
37. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J.* 1983 Aug;50(2):127-134. Available from: <https://doi.org/10.1136/hrt.50.2.127>
38. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J.* 1985 Apr;53(4):363-373. Available from: <https://doi.org/10.1136/hrt.53.4.363>

39. Costopoulos C, Timmins LH, Huang Y, Hung OY, Molony DS, Brown AJ, et al. Impact of combined plaque structural stress and wall shear stress on coronary plaque progression, regression, and changes in composition. *Eur Heart J*. 2019 May 7;40(18):1411-1422. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz132>
40. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 4;50(10):940-949. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.086>
41. Brown AJ, Teng Z, Calvert PA, Rajani NK, Hennessy O, Nerlekar N, et al. Plaque Structural Stress Estimations Improve Prediction of Future Major Adverse Cardiovascular Events After Intracoronary Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;9(6):e004172. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004172>
42. Timmins LH, Molony DS, Eshtehardi P, McDaniel MC, Oshinski JN, Giddens DP, Samady H. Oscillatory wall shear stress is a dominant flow characteristic affecting lesion progression patterns and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *J R Soc Interface*. 2017 Feb;14(127):20160972. Available from: <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0972>
43. Brown AJ, Teng Z, Evans PC, Gillard JH, Samady H, Bennett MR. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Apr;13(4):210-220. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.203>
44. Gijzen F, Katagiri Y, Barlis P, Bourantas C, Collet C, Coskun U, et al. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(41):3421-3433. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093%2Feurheartj%2Fehz551>
45. Xu S, Li X, La Penna KB, Yokota SD, Huke S, He P. New insights into shear stress-induced endothelial signalling and barrier function: cell-free fluid versus blood flow. *Cardiovasc Res*. 2017 Apr 1;113(5):508-518. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx021>

46. Zhang H, Yang Z, Wang J, Wang X, Zhao Y, Zhu F. Wall shear stress promotes intimal hyperplasia through the paracrine H₂O₂-mediated NOX-AKT-SVV axis. *Life Sci.* 2018 Aug;207:61-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.05.045>
47. Okhota S, Melnikov I, Avtaeva Y, Kozlov S, Gabbasov Z. Shear Stress-Induced Activation of von Willebrand Factor and Cardiovascular Pathology. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7804. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms21207804>
48. Zhang C, Kelkar A, Neelamegham S. von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain. *Blood Adv.* 2019 Apr 9;3(7):957-968. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030122>
49. Lancellotti S, Sacco M, Basso M, De Cristofaro R. Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomol Concepts.* 2019 Nov 27;10(1):194-208. Available from: <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0022>
50. Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, Dhawan SS, Maynard C, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2011 Aug 16;124(7):779-788. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.021824>
51. Vergallo R, Papafaklis MI, Yonetsu T, Bourantas CV, Andreou I, Wang Z, et al. Endothelial shear stress and coronary plaque characteristics in humans: combined frequency-domain optical coherence tomography and computational fluid dynamics study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Nov;7(6):905-911. Available from: <https://doi.org/10.1161/circimaging.114.001932>
52. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):115-126. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm199901143400207>
53. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers.* 2017;2017:3041565. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/3041565>
54. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, Lyisoy A. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clin Appl*

Thrombosis/Hemostasis. 2015 Feb 9;22(5):405-411. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F1076029615569568>

55. Zaremba YH, Smaliukh OV, Zaremba-Fedchyshyn OV, Zaremba OV, Kost AS, Lapovets LY, et al. Indicators of inflammation in the pathogenesis of unstable angina. *Wiad Lek.* 2020;73(3):569-573. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285836/>

56. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med.* 1959 Sep;27:375-388. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(59)90003-8)

57. Maseri A, L'Abbate A, Chierchia S, Parodi O, Severi S, Biagini A, et al. Significance of spasm in the pathogenesis of ischemic heart disease. *Am J Cardiology.* 1979 Oct;44(5):788-792. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(79\)90198-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(79)90198-X)

58. Miasnikov AL. Atherosclerosis: occurrence, clinical forms, therapy. Extensive Review (Russian and Western) with Bibliography. A Translation from Russian (sponsored and distributed by National Heart Institute). U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service. University of Michigan Libraries. Bethesda 14, Md. 1962.

59. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, Campelo-Parada F, Elbaz M, Carrié D, Roncalli J. Coronary Artery Spasm: New Insights. *J Interv Cardiol.* 2020 May 14;2020:5894586. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/5894586>

60. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019 Jan;112(1):44-55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.08.002>

61. Benamer H, Millien V. Angor spastique : un défi diagnostique et thérapeutique [Coronary spasm a diagnostic and therapeutic challenge]. *Presse Med.* 2018 Sep;47(9):798-803. French. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.08.004>

62. Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm - Clinical features, pathogenesis and treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2019;95(2):53-66. Available from: <https://doi.org/10.2183/pjab.95.005>

63. Ebashi S, Kodama A, Ebashi F. Troponin: 1. Preparation and Physiological Function. *J Biochemistry*. 1968 Oct;64(4):465-477. Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a128918>
64. Haider DG, Klemenz T, Fiedler GM, Nakas CT, Exadaktylos AK, Leichtle AB. High sensitive cardiac troponin T: Testing the test. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:779-783. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.043>
65. Carlton E, Greenslade J, Cullen L, Body R, Than M, Pickering JW, et al. Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol*. 2016 Jul 1;1(4):405-412. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016>
66. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992 Jul 16;327(3):146-150. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199207163270302>
67. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable Angina in the Era of Cardiac Troponin Assays with Improved Sensitivity-A Clinical Dilemma. *Am J Med*. 2017 Dec; 130(12):1423-1430.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.05.037>
68. Deckers JW, Zijlstra F. Diagnose 'onstabiele angina pectoris' is achterhaald [Unstable angina: a diagnosis of the past]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:A9599. Dutch. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26840937/>
69. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
70. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1956. Werner Forssmann – Nobel Lecture [Internet cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1956/forssmann/lecture/>
71. Sones FM Jr. Acquired heart disease: symposium on present and future of cineangiography. *Am J Cardiol*. 1959;3:710. Cited by: Ryan TJ. The Coronary Angiogram

and Its Seminal Contributions to Cardiovascular Medicine Over Five Decades. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):752-756. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000024109.12658.D4>

72. Unstable angina pectoris: National Cooperative Study Group to Compare Surgical and Medical Therapy. *Am J Cardiol*. 1978 Nov;42(5):839-848. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(78\)90105-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(78)90105-4)

73. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916;41:250-257. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1916.41.2.250>

74. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus*. 2016 Mar;14(2):175-184. Available from: <https://doi.org/10.2450/2015.0096-15>

75. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019 Feb;113:1-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008>

76. Pultar J, Wadowski PP, Panzer S, Gremmel T. Oral antiplatelet agents in cardiovascular disease. *Vasa*. 2019 Jul;48(4):291-302. Available from: <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000753>

77. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther*. 2020 Mar 16;2020:8703627. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8703627>

78. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1682-1687. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000091201.39590.cb>

79. Rocha BM, de Cunha GJ, Aguiar CM. A narrative review of low-dose rivaroxaban in patients with atherothrombotic cardiovascular disease: vascular protection beyond anticoagulation. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb;11(1):130-141. Available from: <https://doi.org/10.21037/cdt-20-859>

80. Conti CR. The Jeremiah Metzger Lecture: Evolution of management of acute coronary syndromes (unstable angina/non ST elevation myocardial infarction). *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2005;116:41-53. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1473128/#_ffn_sectitle
81. Berlin R. Historical aspects of nitrate therapy. *Drugs.* 1987;33 Suppl 4:1-4. Available from: <https://doi.org/10.2165/00003495-198700334-00003>
82. Oliver E, Mayor FJ, D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspectives and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol.* 2019 Oct;72:853-862. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>
83. Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Front Pharmacol.* 2017 May 29;8:286. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00286>
84. Bhalla V, Blish CA, South AM. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *J Hum Hypertens.* 2020 Dec 14. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00459-3>
85. Anitschkow N. Uber die Veranderungen der Kannichenaorta bei experimentaeller Cholesterinsteatose. *Beitrz Path Anatalllg Pathol.* 1913;56:379-404. Cited by: Murphy C, Deplazes E, Cranfield CG, Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 19;21(22):e8745. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21228745>
86. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, van Buchem FS, Buzina R, Djordjević BD, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl.* 1966;460:1-392. Cited in: <https://www.sevencountriesstudy.com/study-findings/publications/>
87. Kannek WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961 Jul;55:33-50. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-55-1-33>
88. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Jan-Mar;15(1):23-31. Available from: <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-23>

89. W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet*. 1980 Aug 23;2(8191):379-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6105515/>
90. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Dec;8(6):1245-1255. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80293-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80293-5)
91. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984 Jan 20;251(3):351-364. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03340270029025>
92. Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. *Nat Med*. 2008 Oct;14(10):1050-1052. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm1008-1050>
93. Strandberg TE. Role of Statin Therapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 May 20;21(8):28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0793-7>
94. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018 Apr 7;39(14):1172-1180. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx566>
95. Hlatky MA. A Pound of Prevention? Assessing the Value of New Cholesterol-Lowering Drugs. *Ann Intern Med*. 2019 Feb 19;170(4):264-265. Available from: <https://doi.org/10.7326/M18-3632>
96. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
97. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al.; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of

Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1527-1539. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>

98. Dyrbuś K, Gąsior M, Penson P, Ray KK, Banach M. Inclisiran-New hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol.* 2020 Jan-Feb;14(1):16-27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.11.001>

99. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al.; REDUCE-IT Investigators. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 11;73(22):2791-2802. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.032>

100. Yang J. Bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020 Jul;18(7):373-380. Available from: <https://doi.org/10.1080/14779072.2020>

101. Langsted A, Nordestgaard BG. Antisense Oligonucleotides Targeting Lipoprotein(a). *Curr Atheroscler Rep.* 2019 May 20;21(8):30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0792-8>

102. Стацишин ОВ. Сучасний погляд на функцію системи гемостазу. Український медичний часопис. 2020;6(140):1-3. Доступно на: <https://www.umj.com.ua/article/194994/suchasnij-poglyad-na-funktsiyu-sistemi-gemostazu>

103. Schastlivtse IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Mkrtychev D. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Meditinskiy sovet = Med. Council.* 2019;16:72-77. Available from: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>

104. Kapur R, Semple JW. Platelet Functions Beyond Hemostasis. Schulze H, Italiano J. (eds) *Molecular and Cellular Biology of Platelet Formation.* Springer, Cham. 2017 Feb 08. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-39562-3_10

105. Gupta S, Konradt C, Corken A, Ware J, Nieswandt B, Di Paola G, et al. Hemostasis vs. homeostasis: Platelets are essential for preserving vascular barrier function in the absence of injury or inflammation. *PNAS.* 2020 Sep 29;117(39):24316-24325. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.2007642117>

106. La Pelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis. [Updated 2020 Jul 10]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/>
107. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964;202:498-499. Available from: <https://doi.org/10.1038/202498a0>
108. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001;85(6):958-965. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615947>
109. Dahlbäck B. Pro- and anticoagulant properties of factor V in pathogenesis of thrombosis and bleeding disorders. *Int J Lab Hematol*. 2016 May;38 Suppl 1:4-11. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12508>
110. Hsu E, Moosavi L. Biochemistry, Antithrombin III. 2020 Sep 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545295/>
111. Estevez B, Du X. New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signaling. *Physiology (Bethesda)*. 2017 Mar;32(2):162-177. Available from: <https://doi.org/10.1152/physiol.00020.2016>
112. Kiouptsi K, Reinhardt C. Physiological Roles of the von Willebrand Factor-Factor VIII Interaction. *Subcell Biochem*. 2020;94:437-464. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_18
113. Mann KG. The coagulation explosion. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Apr 18;714:265-269. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb12053.x>
114. Sharda A, Flaumenhaft R. The life cycle of platelet granules. *F1000Res*. 2018 Feb 28;7:236. Available from: <https://doi.org/10.12688/f1000research.13283.1>
115. Chen Y, Yuan Y, Li W. Sorting machineries: how platelet-dense granules differ from α -granules. *Biosci Rep*. 2018 Sep 7;38(5):BSR20180458. Available from: <https://doi.org/10.1042/bsr20180458>
116. Conio B, Martino M, Magioncalda P, Escelsior A, Inglese M, Amore M, Northoff G. Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review

and implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2020 Jan;25(1):82-93. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0406-4>

117. Nanthakumaran S, Sridharan S, Somagutta MR, Arnold AA, May V, Pagad S, Malik BH. The Gut-Brain Axis and Its Role in Depression. *Cureus*. 2020 Sep 6;12(9):e10280. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.10280>

118. Schoenichen C, Bode C, Duerschmied D. Role of platelet serotonin in innate immune cell recruitment. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019 Jan 1;24:514-526. Available from: <http://www.bioscience.org/2019/v24/af/4732/fulltext.htm>

119. Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1092-1107. Available from: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>

120. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2019-2028. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-528406>

121. Bhogal P, Jensen M, Hart D, Makalanda L, Collins GB, Spooner O, Jaffer O. Von Willebrand factor. *Clin Med (Lond)*. 2020 Nov;20(6):e279. Available from: <https://doi.org/10.7861/clinmed.let.20.6.3>

122. Luo GP, Ni B, Yang X, Wu YZ. von Willebrand factor: more than a regulator of hemostasis and thrombosis. *Acta Haematol*. 2012;128(3):158-169. Available from: <https://doi.org/10.1159/000339426>

123. Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem*. 2017;82:405-456. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13

124. Amiral J, Seghatchian J. Revisiting the activated protein C-protein S-thrombomodulin ternary pathway: Impact of new understanding on its laboratory investigation. *Transfus Apher Sci*. 2019 Aug;58(4):538-544. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.008>

125. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, Sano H, Honkura N, Castellino FJ. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr*

Drug Targets. 2019;20(16):1695-1701. Available from: <https://doi.org/10.2174/1389450120666190715102510>

126. Gurewich V. Fibrinolysis: a Misunderstood Natural Defense Whose Therapeutic Potential Is Unknown. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019 Dec;33(6):749-753. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06923-8>

127. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res.* 2021 May 20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2>

128. Grinenko T, Yusova O, Revka O, Patalakh I, Yatsenko T. Fibrinolysis regulation by platelets retaining plasminogen and tissue-type plasminogen activator on their surface. *Ukr. Biochem. J.* 2019 Nov-Dec; 91(6):38-48. Available from: <https://doi.org/10.15407/ubj91.06.038>

129. Foo RS, De Bono DP. Concepts in acute coronary syndromes. *Singapore Med J.* 2000 Dec;41(12):606-610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296789/>

130. Elbaz M, Rioufol G, Carrié D, Alibelli MJ, Finet G. Aspects morphologiques et fonctionnels de l'artère coronaire coupable d'un syndrome coronaire aigu [Morphological and functional characteristics of the culprit coronary artery in acute coronary syndrome]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005 Nov;98(11):1050-1056. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16379098/>

131. Целуйко ВЙ, редактор. Курс лекцій з клінічної кардіології. Київ: ТОВ «Бібліотека «Здоров'я України»; 2020. 75-82 сс.

132. Constantinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J Atherosclerosis Research.* 1966;6(1): 1-17. Cite by: Chai CK. Biomechanical properties of atherosclerotic plaques. Technische Universiteit Eindhoven. 2015 Jan 1. Available from: <https://pure.tue.nl/ws/files/3992336/784633.pdf>

133. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995 Aug 1;92(3):657-671. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.657>

134. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation.* 1989 Jul;80(1):198-205. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.1.198>

135. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
136. Rentrop KP. Thrombi in acute coronary syndromes : revisited and revised. *Circulation*. 2000 Apr 4;101(13):1619-1626. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.13.1619>
137. Marutsuka K, Sumiyoshi A, Asada Y. Proportion of fibrin and platelets differs in thrombi on ruptured and eroded coronary atherosclerotic plaques in humans. *Heart*. 2005 Apr;91(4):526-530. Available from: <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.034058>
138. Welsh JD, Poventud-Fuentes I, Sampietro S, Diamond SL, Stalker TJ, Brass LF. Hierarchical organization of the hemostatic response to penetrating injuries in the mouse macrovasculature. *J Thromb Haemost*. 2017 Mar;15(3):526-537. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.13600>
139. Van der Meijden PE, Heemskerk JW. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Mar;16(3):166-179. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>
140. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021 Mar;46:100733. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100733>
141. Jaberi N, Soleimani A, Pashirzad M, Abdeahad H, Mohammadi F, Khoshakhlagh M, et al. Role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Cell Biochem*. 2019 Apr;120(4):4757-4765. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcb.27771>
142. Hatakeyama K, Asada Y, Marutsuka K, Sato Y, Kamikubo Y, Sumiyoshi A. Localization and activity of tissue factor in human aortic atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*. 1997 Sep;133(2):213-219. Available from: [https://doi.org/10.1016/s00219150\(97\)00132-9](https://doi.org/10.1016/s00219150(97)00132-9)
143. Lindmark E, Wallentin L, Siegbahn A. Blood Cell Activation, Coagulation, and Inflammation in Men and Women With Coronary Artery Disease. *Thrombosis*

Research. 2001 Aug 1;103(3):249-259. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(01\)00313-9](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(01)00313-9)

144. Gerotziapas G, Zafiropoulos A, van Dreden P, Karavaggeli E, Goutzoumas N, Nikolaidis P, et al. Inhibition of factor VIIa generation and Prothrombin activation by treatment with enoxaparin in patients with unstable angina. *B J Haem.* 2003 Feb 14; 120(4):611-617. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04146.x>

145. Oldgren J, Linder R, Grip R, Siegbahn A, Wallentin L. Coagulation Activity and Clinical Outcome in Unstable Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Jun;21:1059-1064. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.21.6.1059>

146. Han D, Choi JH, Kim S, Park SM, Shin DG, Kang MK, et al. Changes in serum serotonin levels in patients with acute coronary syndrome and stable angina undergoing percutaneous coronary intervention. *J Int Med Res.* 2020 Dec;48(12): 300060520970104. Available from: <https://doi.org/10.1177/0300060520970104>

147. Mauler M, Herr N, Schoenichen C, Witsch T, Marchini T, Härdtner C, et al. Platelet Serotonin Aggravates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Neutrophil Degranulation. *Circulation.* 2019 Feb 12;139(7):918-931. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033942>

148. Williams MS, Yanek L, Ziegelstein RC, McCann U, Faraday N. Racial differences in platelet serotonin polymorphisms in acute coronary syndrome. *Thromb Res.* 2021 Apr;200:115-120. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.027>

149. Sanner JE, Frazier L. The role of serotonin in depression and clotting in the coronary artery disease population. *J Cardiovasc Nurs.* 2011 Sep 1;26(5):423-429. Available from: <https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e3182076a81>

150. Odaka Y, Takahashi J, Tsuburaya R, Nishimiya K, Hao K, Matsumoto Y, et al. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries. *Eur. Heart J.* 2017 Feb 14;38(7):489-496. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw448>

151. Vrints CJ, Bult H, Bosmans J, Herman AG, Snoeck JP. Paradoxical vasoconstriction as result of acetylcholine and serotonin in diseased human coronary

arteries. *Eur Heart J*. 1992 Jun;13(6):824-831. Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060264>

152. Fraer M, Kilic F. Serotonin: a different player in hypertension-associated thrombosis. *Hypertension*. 2015 May;65(5):942-948. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05061>

153. Fu LW, Longhurst JC. Regulation of cardiac afferent excitability in ischemia. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(194):185-225. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-540-79090-7_6

154. Lytvyn OI, Kopitsa MP, Petyunina OV. Interaction between inflammation and thrombosis in acute coronary syndrome. *Kardiol Pol*. 2004 Aug;61(8):110-116. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15457277/>

155. Gallogly S, Fujisawa T, Hung JD, Brittan M, Skinner EM, Mitchell AJ, et al. Generation of a Novel In Vitro Model to Study Endothelial Dysfunction from Atherothrombotic Specimens. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Feb 20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07151-9>

156. Feys HB, van Aelst B, Devloo R, Vandekerckhove P, Compernelle V. The contribution of von Willebrand factor-GPIIb interactions to persistent aggregate formation in apheresis platelet concentrates. *Vox Sang*. 2015;110(4):344-351. Available from: <https://doi.org/10.1111/vox.12365>

157. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May;20(5):1262-1275. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.5.1262>

158. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4 Suppl S):15-22. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02834-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02834-6)

159. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013; 34:719–728. Available from: <https://doi.org.10.1093/eurheartj/ehs411>

160. White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thromb Haemost*. 2016 Mar;115(3):509-519. Available from: <https://doi.org/10.1160/TH15-09-0765>

161. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, Wight TN, Virmani R. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler Throm Vasc Biol*. 2002;22:1642-1648. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000034021.92658.4c>

162. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J*. 2015;36:1394-1404. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv044>

163. Quillard T, Franck G, Mawson T, Folco E, Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol*. 2017 Oct;28(5):434-441. Available from: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000440>

164. Sumaya W, Wallentin L, James SK, Siegbahn A, Gabrysch K, Bertilsson M, et al. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: a PLATO substudy. *Eur Heart J*. 2018 Apr 1;39(13):1078-1085. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy013>

165. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in Cardiovascular Disease: Structural Insights Into PAI-1 Functionality and Inhibition. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:622473. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms18091850>

166. Juhan-Vague I, Pyke S, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson S. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation*. 1996;94(9):2057-2063. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.9.2057>

167. Tsujimoto T, Kajio H. Thrombotic/Thrombolytic Balance as a Cardiac Treatment Determinant in Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jan 22;8(2):e011207. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011207>

168. Wan H, Fan X, Wu Z, Lie Z, Li D, Su S. Prevalence and impact of fibrinolytic dysregulation in patients with acute coronary syndromes. *Thromb J*. 2021 May 22;19(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00288-5>
169. Lee KW, Blann AD, Lip GY. Inter-relationship of indices of endothelial damage/dysfunction [circulating endothelial cells, von Willebrand factor and flow-mediated dilation] to tissue factor and interleukin-6 in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2006 Aug 10;111(2):302-308. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.10.014>
170. Walsh A, Perrem L, Khashan AS, Henry MT, Ni Chroinin M. Statins versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;7:CD011959. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011959.pub2>
171. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):1-10. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00525-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00525-2)
172. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*. 2000 Jan 18;101(2):207-213. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.2.207>
173. Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Farkhondeh T, Samarghandian S. Modulatory effects of statins on the autophagy: A therapeutic perspectives. *J Cell Phys*. 2019 Oct 2;235(4). Available from: <https://doi.org/10.1002/jcp.29227>
174. Sørensen AL, Hasselbalch HC, Nielsen CH, Poulsen HE, Ellervik C. Statin treatment, oxidative stress and inflammation in a Danish population. *Redox Biol*. 2019 Feb;21:101088. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101088>
175. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*. 2018 May 23;150(10):398-402. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030>
176. Im E, Cho YH, Suh Y, Cho DK, Her AY, Kim YH, et al. High-intensity Statin Treatments in Clinically Stable Patients on Aspirin Monotherapy 12 Months After Drug-eluting Stent Implantation: A Randomized Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Jun;71(6):423-431. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.06.008>

177. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Anticoagulant effects of statins and their clinical implications. *Thromb Haemost.* 2014 Mar 3;111(3):392-400. Available from: <https://doi.org/10.1160/TH13-08-0720>
178. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2003 Mar;167(1):1-13. Available from: [https://doi.org.10.1016/s0021-9150\(02\)00251-4](https://doi.org.10.1016/s0021-9150(02)00251-4)
179. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Fluvastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Feb;17(2):265-272. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.2.265>
180. Ferro D, Basili S, Alessandri C, Mantovani B, Cordova C, Violi F. Simvastatin reduces monocyte-tissue-factor expression type IIa hypercholesterolaemia. *Lancet.* 1997 Oct 25;350(9086):1222. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63452-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63452-6)
181. Krysiak R, Okopien B. Effect of simvastatin on hemostasis in patients with isolated hypertriglyceridemia. *Pharmacology.* 2013;92(3-4):187-190. Available from: <https://doi.org/10.1159/000341909>
182. Ruszkowski P, Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. Effects of combined statin and ACE inhibitor therapy on endothelial function and blood pressure in essential hypertension - a randomised double-blind, placebo controlled crossover study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2019 Jul-Sep;20(3):1470320319868890. Available from: <https://doi.org/10.1177/1470320319868890>
183. Van Rein N, Biedermann JS, Bonafacio SM, Kruip MJ, van der Meer FJ, Lijfering WM. Statin use decreases coagulation in users of vitamin K antagonists. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 Dec;72(12):1441-1447. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2138-6>
184. Mobarrez F, He S, Bröijersen A, Wiklund B, Antovic A, Antovic J, et al. Atorvastatin reduces thrombin generation and expression of tissue factor, P-selectin and GPIIIa on platelet-derived microparticles in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Thromb Haemost.* 2011 Aug;106(2):344-352. Available from: <https://doi.org/10.1160/TH10-12-0810>

185. Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L, Ferro D, Bellia A, Carnevale R, et al. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):412-419. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153810.81187.7D>
186. Undas A, Celinska-Löwenhoff M, Brummel-Ziedins KE, Brozek J, Szczeklik A, Mann KG. Simvastatin given for 3 days can inhibit thrombin generation and activation of factor V and enhance factor Va inactivation in hypercholesterolemic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005 Jul 1;25(7):1524-1525. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000168913.25278.38>
187. Park HS, Gu JY, Yoo HJ, Han SE, Park CH, Kim YI, et al. Thrombin Generation Assay Detects Moderate-Intensity Statin-Induced Reduction of Hypercoagulability in Diabetes. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Oct;24(7):1095-1101. Available from: <https://doi.org/10.1177/1076029618766254>
188. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Mikhailidis DP, Undas A, Lip GY, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost*. 2016 Mar;115(3):520-532. Available from: <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0620>
189. Verbree-Willemsen L, Zhang YN, Gijsberts CM, Schoneveld AH, Wang JW, Lam CSP, et al.; METEOR Study Group. LDL extracellular vesicle coagulation protein levels change after initiation of statin therapy. Findings from the METEOR trial. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15;271:247-253. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.098>
190. Schol-Gelok S, de Maat MP, Biedermann JS, van Gelder T, Leebeek FW, Lijfering WM, et al. Rosuvastatin use increases plasma fibrinolytic potential: a randomised clinical trial. *Br J Haematol*. 2020 Sep;190(6):916-922. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16648>
191. Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S, Mirea C, Stephan D. Statins and prevention of venous thromboembolism: Myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Mar;109(3):216-222. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.11.007>

192. Panes O, González C, Hidalgo P, Valderas JP, Acevedo M, Contreras S, et al. Platelet tissue factor activity and membrane cholesterol are increased in hypercholesterolemia and normalized by rosuvastatin, but not by atorvastatin. *Atherosclerosis*. 2017 Feb;257:164-171. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.019>
193. Zhao Q, Li M, Chen M, Zhou L, Zhao L, Hu R, et al. Lovastatin induces platelet apoptosis. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016 Mar;42:69-75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.01.002>
194. Akyüz A, Akkoyun DÇ, Değirmenci H, Oran M. Rosuvastatin Decreases Mean Platelet Volume in Patients With Diabetes Mellitus. *Angiology*. 2016 Feb;67(2):116-120. Available from: <https://doi.org/10.1177/0003319715584725>
195. Vogt K, Mahajan-Thakur S, Wolf R, Bröderdorf S, Vogel C, Böhm A, et al. Release of Platelet-Derived Sphingosine-1-Phosphate Involves Multidrug Resistance Protein 4 (MRP4/ABCC4) and Is Inhibited by Statins. *Thromb Haemost*. 2018 Jan;118(1):132-142. Available from: <https://doi.org/10.1160/TH17-04-0291>
196. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Nardin M, Schaffer A, Barbieri L, et al.; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of high-dose statins on vitamin D levels and platelet function in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2017 Feb;150:90-95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.12.019>
197. Slhessarenko JR, Hirata M, Sousa A, Bastos GM, Higa EMS, Mouro MG, et al. Effect of Preloading With High Dose of Rosuvastatin on Serum Levels of Inflammatory Markers After Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol*. 2020 Sep;32(9):335-341. Epub 2020 Jun 22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32568096/>
198. Tetik S, Ak K, Sahin Y, Gulsoy O, Isbir S, Arsan S, Yardimci T. Postoperative statin therapy attenuates the intensity of systemic inflammation and increases fibrinolysis after coronary artery bypass grafting. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Oct;17(5):526-531. Available from: <https://doi.org/10.1177/1076029610379398>

199. He F, Zhao J, Guo R, Liang Y. Effects of rosuvastatin on fibrinolytic system of human umbilical vein endothelial cells in vitro. *Am J Med Sci*. 2014 Oct;348(4):319-23. Available from: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000251>
200. Bergh N, Larsson P, Ulfhammer E, Jern S. Effect of shear stress, statins and TNF- α on hemostatic genes in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Mar 30;420(1):166-171. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.02.136>
201. George R, Sivadasanpillai H, Jayakumari N, Bhatt A, Thulaseedharan JV, Tharakan JA. Circulating Thrombotic Risk Factors in Young Patients with Coronary Artery Disease Who Are on Statins and Anti-platelet Drugs. *Indian J Clin Biochem*. 2016 Jul;31(3):302-309. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0540-y>
202. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990 Feb 1;343(6257):425-430. Available from: <https://doi.org/10.1038/343425a0>
203. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev*. 1997 Sep 15;11(18):2295-2322. Available from: <https://doi.org/10.1101/gad.11.18.2295>
204. Cho KJ, Hill MM, Chigurupati S, Du G, Parton RG, Hancock JF. Therapeutic levels of the hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor lovastatin activate ras signaling via phospholipase D2. *Mol Cell Biol*. 2011 Mar;31(6):1110-1120. Available from: <https://doi.org/10.1128/MCB.00989-10>
205. Dunoyer-Geindre S, Fish RJ, Kruihof EK. Regulation of the endothelial plasminogen activator system by fluvastatin. Role of Rho family proteins, actin polymerisation and p38 MAP kinase. *Thromb Haemost*. 2011 Mar;105(3):461-472. Available from: <https://doi.org/10.1160/TH10-07-0444>
206. Muhammad RN, Sallam N, El-Abhar HS. Activated ROCK/Akt/eNOS and ET-1/ERK pathways in 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity: modulation by simvastatin. *Sci Rep*. 2020;10:14693. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71531-8>
207. Niedzielski M, Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Woźniak E. New possible pharmacological targets for statins and ezetimibe. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Sep;129. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110388>

208. Yi R, Xiao-Ping G, Hui L. Atorvastatin prevents angiotensin II-induced high permeability of human arterial endothelial cell monolayers via ROCK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Mar 27;459(1):94-99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.076>
209. Owens AP 3rd, Passam FH, Antoniak S, Marshall SM, McDaniel A, Rudel L, et al. Monocyte tissue factor-dependent activation of coagulation in hypercholesterolemic mice and monkeys is inhibited by simvastatin. *J Clin Invest*. 2012 Feb;122(2):558-568. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI58969>
210. Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, Cangemi R, Napoleone L, Bartimoccia S, et al. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2. *Circulation*. 2012;126:92–103. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095554>
211. Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, Hatzis G, Mourouzis K, Chrysohoou C, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):159-164. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.014>
212. De Faria CA, Zanette DL, Silva WA Jr, Ribeiro-Paes JT. PAI-1 inhibition by simvastatin as a positive adjuvant in cell therapy. *Mol Biol Rep*. 2019 Feb;46(1):1511-1517. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4562-4>
213. Pontremoli M, Brioschi M, Baetta R, Ghilardi S, Banfi C. Identification of DKK-1 as a novel mediator of statin effects in human endothelial cells. *Sci Rep*. 2018 Nov 12;8(1):16671. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35119-7>
214. Fan Y, Lu H, Liang W, Hu W, Zhang J, Chen YE. Krüppel-like factors and vascular wall homeostasis. *J Mol Cell Biol*. 2017 Aug 23;9(5):352-363. Available from: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjx037>
215. Berezin AE, Berezin AA. Platelet-derived vesicles: diagnostic and predictive value in cardiovascular diseases. *J Unexpected Med Data*. 2019 May 15;4:4. Available from: <https://doi.org/10.20517/2572-8180.2019.05>

216. Howe K, Sanat F, Thumser AE, Coleman T, Plant N. The statin class of HMG-CoA reductase inhibitors demonstrate differential activation of the nuclear receptors PXR, CAR and FXR, as well as their downstream target genes. *Xenobiotica*. 2011 Jul;41(7):519-529. Available from: <https://doi.org/10.3109/00498254.2011.569773>
217. Swales KE, Moore R, Truss NJ, Tucker A, Warner TD, Negishi M, Bishop-Bailey D. Pregnane X receptor regulates drug metabolism and transport in the vasculature and protects from oxidative stress. *Cardiovasc Research*. 2012 Mar 15;93(4):674-681. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr330>
218. Maciejak A, Leszczynska A, Warchol I, Gora M, Kaminska J, Plochocka D, et al. The effects of statins on the mevalonic acid pathway in recombinant yeast strains expressing human HMG-CoA reductase. *BMC Biotechnol*. 2013 Aug 30;13:68. Available from: <https://doi.org/10.1186/1472-6750-13-68>
219. Tonu S, Dewan J, Hasnat F, Jahan B. Comparison Between Atorvastatin and Rosuvastatin on Anti- Thrombogenic Effect in Patients with Hyperlipidemia. *JEMC*. 2018 Oct 28;8(3):153-158. Available from: <https://doi.org/10.3329/jemc.v8i3.38365>
220. Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, Latib A, Colombo A, Libby P, Giannini F. Medical Therapy for Long-Term Prevention of Atherothrombosis Following an Acute Coronary Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 11;72(23 Pt A):2886-2903. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.052>
221. Liu ZJ, Hu GP, Fei MY, Yin Z, Shi QX, Sun F. Effects of Short-term High Dose Atorvastatin on Left Ventricular Remodeling in Patients with First Time Attack of Anterior Acute Myocardial Infarction. *Chin Med Sci J*. 2018 Jun 30;33(2):84-90. Available from: <https://doi.org/10.24920/11810>
222. Bianconi V, Sahebkar A, Banach M, Pirro M. Statins, haemostatic factors and thrombotic risk. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Jul;32(4):460-466. Available from: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000397>
223. Violi F, Calvieri C, Ferro D, Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation*. 2013 Jan 15;127(2):251-257. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.145334>

224. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної, третинної медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST» [Інтернет]. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 3.03.2016 №164. WebCardio. 2016 Січ 15 [цитовано 20 Січ 2021]. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25691>

225. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Стабільна ішемічна хвороба серця [Інтернет]. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 №152 (зі змінами 23.09.2016 №994) [цитовано 20 Січ 2021]. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ukpmd_ihs.pdf

226. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(7):744-747. Available from: <https://doi.org/10.1177/2047487315598710>

227. Мітченко ОІ, Мамедов МН, Колесник ТВ, Деєв АД, Романов ВЮ, Кулик ОЮ, Шкрюба АО. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал ІЕЖ. 2015;3(67):13-19. Доступне з: http://irbis-nbu.gov.uz/cgi-bin/irbis_nbu/

228. Pencina MJ, Navar AM, Woydyla D, Sanchez R, Khan I, Ellassal J, et al. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. Circulation. 2019 Mar 26;139(13):1603-1611.

229. Ades PA, Savage PD. Obesity in coronary heart disease: An underaddressed behavioral risk factor. Prev Med. 2017 Nov;104:117-119.

230. Lizogub VG, Kramarova VN, Polonska LN, Kaminska IO, Melnychuk IO, **Тыравська** YV. Dietary correction of hyperinsulinemia and hemostasis parameters in overweight arterial hypertension patients. World of Medicine and Biology. 2020;3(73):65-69. Available from: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-3-73-65-69>

231. Colantonio LD, Rosenson RS, Deng L, Monda KL, Dai Y, Farkouh ME, Safford MM, Philip K, Mues KE, Muntner P. Adherence to Statin Therapy Among US

Adults Between 2007 and 2014. J Am Heart Assoc. 2019 Jan 8;8(1):e010376. Available from: <https://dx.doi.org/10.1161%2FJAHNA.118.010376>

232. Сичов ОС, Фуркало МК, Гетьман ТВ, Дзяк СІ. Основи електрокардіографії [Інтернет]. Взято з: Коваленко ВМ, редактор. Настанови з кардіології. 2009 [ЦИТОВАНО 2021 Січ 20]. Доступне з: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-5-uk/glava-1-osnovi-elektrokardiografiyi/>

233. Бобров ВО, Жарінов ОЙ, Куць ВО, Сороківський МС, Черняга-Ройко УП, Тхок НВ, та ін. Амбулаторне моніторування ЕКГ. Сучасні технології, діагностичні можливості, показання. Метод. посібник. КМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. Київ. 2004. 68 с. Доступне з: <http://msvitu.com/pages/medical-books/holter/Holter.pdf>

234. Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise Stress Testing: Indications and Common Questions. Am Fam Physician. 2017 Sep 1;96(5):293-299. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2017/0901/p293.html>

235. Fletcher F, Ades PA, Klingfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise Standards for Testing and Training. Circulation. 2013 Jul 22;128(8):873-934. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829b5b44>

236. Жарінов ОЙ, Куць ВО, Тхор НВ. Проби з дозованим фізичним навантаженням. 2007. Доступне з: http://www.journal.ukrcardio.org/cardio_archive/2007/3/zharinov.htm

237. Borg GAV. Borg's perceived exertion and pain scales. USA: Human Kinetics. 1998. Available from: https://www.researchgate.net/publication/306039034_Borg%27s_Perceived_Exertion_And_Pain_Scales#fullTextFileContent

238. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Flachskamp FA, Foster E, Golstein SA, Kuznetsova T, Lancelotti P, Muraru D, Picard MH, Ristzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. JASE. 2015 Jan 1;28(1):1-39.E14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

239. Burton RF. Estimating body surface area from mass and height: theory and the formula of Du Bois and Du Bois. *Ann Hum Biol.* 2008 Mar-Apr;35(2):170-184. Available from: <https://doi.org/10.1080/03014460801908439>
240. Сиволап ВВ, Новіков ЄВ, Лисенко ВА, Богун АО. Особливості оцінювання геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Патологія.* 2017;3(41):257-262. Доступне з: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.3.118306>
241. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Jun;19(7):1550-1558. Available from: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90617-v](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90617-v)
242. Katrii TB, Vovk TB, Halenova TI, Raksha NG, Sanchuk OM, Ostapchenko LI. Difference in coagulation markers in acute and one year post acute ischemic stroke. *Periodicum Biologorum.* 2017;119(3):189-198. Available from: <https://doi.org/10.18054/pb.v119i3.5230>
243. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides.* 2015 Oct;72:4-15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.04.012>
244. Maksimenko E, Savchenko V. The level of tryptophan and serotonin in the convulsive readiness conditions of cerebrum [Internet]. *Journal KhNU 1* [cited 2020 Dec 1];(1):44-47. Available from: <https://periodicals.karazin.ua/medicine/article/view/7454>
245. Udenfriend S, Weissbach H, Clark CT. The estimation of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in biological tissues. *J. Biol. Chem.* 1955;215(1):337-344. Available from: <https://www.jbc.org/content/215/1/337.short>
246. Tremblay AJ, Morrissette H, Gagné JM, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population. *Clin Biochem.* 2004 Sep;37(9):785-790. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.03.008>
247. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative

ultracentrifuge. Clin Chem. 1972 Jun;18(6):499-502. Cited by: Knopfholz J, Disserol CC, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, et al. Validation of the friedewald formula in patients with metabolic syndrome. Cholesterol. 2014;2014:261878. Available from: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2014%2F261878>

248. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. Scandinavian Journal of Statistics. 1979;6(2):65-70. Available from: <http://www.jstor.org/stable/4615733>

249. Hurst JW, Morris DC. Chest pain. Armonk N.Y: Futura Pub; Wiley 514p. 2001.

250. Fruergaard P, Launbjerg J, Hesse B, Jørgensen F, Petri A, Eiken P, et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. Eur. Heart J. 1996 Jul;17(7):1028-1034. Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014998>

251. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. Eur J Gen Pract. 2018;24(1):45-50. Available from: <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1398318>

252. Rahman MM, Kopec JA, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study. BMJ Open 2013;3:e002624. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002624>

253. Goetz LH, Schork NG. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress. Fertil Steril. 2018 June;109(6):952-963. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.006>

254. **Tyravska Y**, Katrii T, Lizogub V, Savchuk O. New potential marker for the analysis of the organism state under the cardiovascular disorders. ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. Pp. 1424-1425. July, 2017. Wiley. wileyonlinelibrary.com/journal/rth2

255. **Tyravska Y**, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Differentiation of coagulation parameters in patients with acute coronary syndrome. ISTH. Research and Practice in

Thrombosis and Haemostasis. (2:S1, p. 184). July, 2018. Wiley. wileyonlinelibrary.com/journal/rth2

256. **Tyravska Y**, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Plasma levels of some hemostatic markers in patients with acute coronary syndromes. 23th Congress of the European Hematology Association: abstract book “HemaSphere”. (2:S1, pp. 1101-1102). June 14-17, 2018. Stockholm, Sweden.

257. **Tyravska Y**, Vovk T, Lizogub V, Savchuk O. Changes of tPA and PAI-1 in patients with coronary artery disease. 24th Congress of the European Hematology Association: abstract book “HemaSphere” (3:S1, p. 1077). June 13-16, 2019. Amsterdam, The Netherlands.

258. **Tyravska Y**, Pliskevych D, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Changes of Soluble Fibrin Monomer Complex Concentration in Different Types of Coronary Artery Disease. ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (4:S1, p. 8). July, 2020. Wiley. Available from: <https://doi.org/10.1002/rth2.12393>

259. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):61-8. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.1.61>

260. Posma JJ, Grover SP, Hisada Y, Owens AP 3rd, Antoniak S, Spronk HM, Mackman N. Roles of Coagulation Proteases and PARs (Protease-Activated Receptors) in Mouse Models of Inflammatory Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Jan;39(1):13-24. Available from: <https://dx.doi.org/10.1161%2FATVBAHA.118.311655>

261. Jude B, Agraou B, McFadden EP, Susen S, Bauters C, Lepelley P, et al. Evidence for time-dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1662-1668. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1662>

262. Manten A, de Winter RJ, Minnema MC, ten Cate H, Lijmer JG, Adams R, Peters RJ, van Deventer SJ. Procoagulant and proinflammatory activity in acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res*. 1998 Nov;40(2):389-395. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(98\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(98)00130-8)

263. Brummel-Ziedins K, Undas A, Orfeo T, Gissel M, Butenas S, Zmudka K, Mann KG. Thrombin generation in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease: dependence on plasma factor composition. *J Thromb Haemost.* 2008 Jan;6(1):104-10. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02799.x>
264. Fiotti N, Di Chiara A, Altamura N, Miccio M, Fioretti P, Guarnieri G, Giansante C. Coagulation indicators in chronic stable effort angina and unstable angina: relationship with acute phase reactants and clinical outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002 Apr;13(3):247-255. Available from: <https://doi.org/10.1097/00001721-200204000-00011>
265. Jia XQ, Dong CM, Qin J, Zhang L. [Changes in coagulation and fibrinolysis in the patients with coronary heart disease in acute period and effect of drug intervention]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2012 Apr;24(4):225-228. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464576/>
266. Munkvad S. Fibrinolysis in patients with acute ischaemic heart disease. With particular reference to systemic effects of tissue-type plasminogen activator treatment on fibrinolysis, coagulation and complement pathways. *Dan Med Bull.* 1993 Sep;40(4):383-408. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8222763/>
267. Flevaris P, Vaughan D. The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 in Fibrosis. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Mar;43(2):169-177. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586228>
268. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017 May 26;6(6):e004918. Available from: <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004918>
269. Kopp CW, Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Minar E, Maurer G, Huber K. Platelet-monocyte cross talk and tissue factor expression in stable angina vs. unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Platelets.* 2011;22(7):530-536. Available from: <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.573599>
270. Sugiura T, Dohi Y, Yamashita S, Hirowatari Y, Fujii S, Ohte N. Serotonin in peripheral blood reflects oxidative stress and plays a crucial role in atherosclerosis: Novel

insights toward holistic anti-atherothrombotic strategy. *Atherosclerosis*. 2016;246:157-160. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.015>

271. Venturinelli ML, Hovnan A, Soeiro Ade M, Nicolau JC, Ramires JA, D'Amico EA, Serrano CV Jr. Platelet activation in different clinical forms of the coronary artery disease (role of P-selectin and others platelet markers in stable and unstable angina). *Arq Bras Cardiol*. 2006 Oct;87(4):446-450. Available from: <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2006001700008>

272. Kurano M, Dohi T, Nojiri T, Kobayashi T, Hiriwatari Y, Inoue A. Blood Levels of serotonin are specifically correlated with plasma lysophosphatidylserine among the glycerol-lysophospholipids. *BBA Clinical*. 2015 Dec; 4:92-98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.08.003>

273. Machado AP, Saavedra JA, Ribeiro C. Insights into the role of thromboxane A2 and serotonin in the pathogenesis of unstable angina. *Rev Port Cardiol*. 1994 Dec;13(12):935-946. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7873224/>

274. Becker RC, Bovill EG, Corrao JM, Ball SP, Ault K, Mann KG, Tracy RP. Dynamic Nature of Thrombin Generation, Fibrin Formation, and Platelet Activation in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2(1):57-64. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf01063163>

275. **Tyravska Y**, Bondarchuk O, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Some fibrinolytic parameters in coronary artery disease patients: focus on unstable angina subgroups. *Eastern Ukrainian Med J*. 2021;9(1):54-65. Available from: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(1\):54-65](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(1):54-65)

276. Dolan JM, Sim FJ, Meng H, Kolega J. Endothelial cells express a unique transcriptional profile under very high wall shear stress known to induce expansive arterial remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012 Apr 15;302(8):C1109-18. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00369.2011>

277. Whyte CS, Mostefai HA, Baeten KM, Lucking AJ, Newby DE, Booth NA, Mutch NJ. Role of Shear Stress and tPA Concentration in the Fibrinolytic Potential of Thrombi. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 20;22:2115. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22042115>

278. Heyman SN, Hanna Z, Nassar T, Shina A, Akkawi S, Goldfarb M, et al. The fibrinolytic system attenuates vascular tone: effects of tissue plasminogen activator (tPA) and aminocaproic acid on renal microcirculation. *Br J Pharmacol.* 2004 Mar;141(6):971-978. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705714>

279. Liu T, Han C, Sun L, Ding Z, Shi F, Wang R, et al. Association between new circulating proinflammatory and anti-inflammatory adipocytokines with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2019 Nov;30(7):528-535. Available from: <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000778>

280. Liu W, Jiang L, Chen J, Gao C, Zhou J, Zhou J, et al. Association of adipokines with blood pressure, arterial elasticity and cardiac markers in dialysis patients: cross-sectional analysis of baseline data from a cohort study. *Nutr Metab.* 2017 May 10;14:34. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0185-3>

281. Derhaschnig U, Laggner AN, Röggl M, Hirschl MM, Kapiotis S, Marsik C, Jilma B. Evaluation of coagulation markers for early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency room. *Clin Chem.* 2002 Nov;48(11):1924-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406977/>

282. Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d-Dimer in Patients With Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Jul;23(5):460-465. Available from: <https://doi.org/10.1177/1076029615615959>

283. Лизогуб ВГ, **Тиравська ЮВ.** Можливості параметрів фібринолітичної системи для діагностики кардіалгії у пацієнтів з коронарною хворобою серця. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (8-9 жовтня 2020 року). Тернопіль: Укрмедкнига. 2020:28-31. Available from: <https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/16969/%d0%9c%d0%b0%d1%82%d0%b5%d1%80%d1%96%d0%b0%d0%bb%d0%b8%20%d0%ba%d0%be%d0%bd%d1%84%d0%b5%d1%80%d0%b5%d0%bd%d1%86%d1%96%d1%97.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

284. **Tyravska YV,** Bondarchuk OM, Savchenko OV, Moshkovska YO, Raksha NG, Lizogub VG, Savchuk OM. Some fibrinolytic factors for differentiation ischemic

chest pain from non-cardiogenic one in patients with ischemic heart disease history. International scientific and practical conference, dedicated to the world health day 2021 (Apr 2, 2021, Kyiv, Ukraine). *Wiadomosci Lekarskie*. Abstract book. 2021 Apr;807. Available from: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202103242.pdf>

285. Lin H, Xu L, Yu S, Hong W, Huang M, Xu P. Therapeutics targeting the fibrinolytic system. *Exp Mol Med*. 2020;52:367–379. Available from: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0397-x>

286. Katsiari CG, Bogdanos DP, Sakkas LI. Inflammation and cardiovascular disease. *World J Transl Med*. 2019;8(1):1-8. Available from: <https://doi.org/10.5528/wjtm.v8.i1.1>

287. Fadi S, Krychun I. Some markers of systemic inflammatory response and endothelial dysfunction in patients with neurologic manifestations of lumbar osteochondrosis. *Technology Transfer: Innovative Solutions In Medicine*. 2017:35-37. Available from: <http://dx.doi.org/10.21303/2585-663.2017.00461>

288. Williams MS, Ziegelstein RC, McCann UD, Gould NF, Ashvetiya T, Vaidya D. Platelet Serotonin Signaling in Patients With Cardiovascular Disease and Comorbid Depression. *Psychosom Med*. 2019;81(4):352-362. Available from: <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000689>

289. Fan M, Wang X, Peng X, Feng S, Zhao J, Liao L, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Feb 10;20(1):72. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01375-7>

290. Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Ankri A, Thomas D. A rise of troponin and/or von Willebrand factor over the first 48 h is associated with a poorer 1-year outcome in unstable angina patients. *Int J Cardiol*. 2000 Feb 15;72(3):293-294. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(99\)00202-8](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(99)00202-8)

291. Galvani M, Ferrini D, Ottani F, Eisenberg PR. Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. *Int J Cardiol*. 1999 Apr 10;68 Suppl 1:S55-61. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(98\)00292-7](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(98)00292-7)

292. Biasucci LM, Liuzzo G, Caligiuri G, Quaranta G, Andreotti F, Sperti G, et al. Temporal relation between ischemic episodes and activation of the coagulation system in unstable angina. *Circulation*. 1996 Jun 15;93(12):2121-2127. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.12.2121>
293. **Tyravska Y**, Savchenko O, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Blood plasma serotonin and von Willebrand factor as biomarkers of unstable angina progression toward myocardial infarction. *Galician Med J*. 2021;28(1):21-27. Available from: <https://doi.org/10.21802/gmj.2021.1.2>
294. Villmann JM, Burkhardt R, Teren A, Villmann T, Thiery J, Drogies T. Atherosclerosis, myocardial infarction and primary hemostasis: Impact of platelets, von Willebrand factor and soluble glycoprotein VI. *Thromb Res*. 2019 Aug;180:98-104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.06.014>
295. Gori AM, Fedi S, Pepe G, Falciani M, Rogolino A, Prisco D, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in unstable angina patients during short-term low-molecular-weight heparin administration. *Br J Haematol*. 2002 Jun;117(3):693-698. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03522.x>
296. Goodman SG, Barr A, Sobtchouk A, Cohen M, Fromell GJ, Laperrière L, et al. Low molecular weight heparin decreases rebound ischemia in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: the Canadian ESSENCE ST segment monitoring substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 1;36(5):1507-1513. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00915-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00915-3)
297. Gionis MN, Ioannou CV, Kontopodis N, Balalis K, Elalamy I, Gerotziafas GT. Heparin resistance and coagulation activation rebound effect after anticoagulant withdrawal: beneficiary effect of adjuvant antiplatelet therapy. *Int Angiol*. 2016 Apr;35(2):170-177. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765915/>
298. Ernofsson M, Strekerud F, Toss H, Abildgaard U, Wallentin L, Siegbahn A. Low-molecular weight heparin reduces the generation and activity of thrombin in unstable coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 1998 Mar;79(3):491-494. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9531028/>

299. Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, Tijssen JG, Buller HR, Levi M, Peters RJ. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina: A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *J Am Col Card.* 2002;39(5):811-817. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01825-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01825-3)

300. Lizogub VG, Moshkovska YO, Vovk TB, Raksha NG, **Tyravska YV**. Changes of some hemostatic parameters after enoxaparin discontinuation in patients with unstable angina. *Topical Issues of Modern Science and Education: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference in Lviv (Vol. 1, pp. 5-6). March 2-3, 2020, Lviv, Ukraine: Lviv Scientific Forum.*

301. **Tyravska YV**, Raksha NG, Vovk TB, Plishevych DA, Lizogub VG. Paired analysis of PAI-1, tPA and vWF levels before and after enoxaparin 5 days course in patients with unstable angina. *XXII International scientific and practical conference “International trends in science and technology (Vol. 2, pp.14-17). Feb 28, 2020, Warsaw, Poland.*

302. **Tyravska Y**, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Comparison of plasma coagulability after short-term treatments with rosuvastatin versus atorvastatin in unstable angina patients. *World Science.* 2020;7(59):68-75. Available from: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092020/7202

303. **Tyravska Y**, Savchenko O, Vovk T, Raksha N, Lizogub V. Short-term effects of statins on fibrinolytic potential of blood plasma in patients with unstable angina. *Le tendenze e modelli di sviluppodella ricerche scientifici: Raccolta diarticoli scientifici “ΛΟΓΟΣ” con gli atti della Conferenza scientifica e pratica internazionale (T. 2, 13-16), Marzo 13, 2020, Roma, Italia: Piattaforma scientifica europea. Available from: <https://doi.org/10.36074/13.03.2020.v2.04>*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Tyravska Y**, Savchenko O, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Blood plasma serotonin and von Willebrand factor as biomarkers of unstable angina progression toward myocardial infarction. *Galician Med J.* 2021;28(1):21-27. DOI: 10.21802/gmj.2021.1.2 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).
2. **Tyravska Y**, Bondarchuk O, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Some fibrinolytic parameters in coronary artery disease patients: focus on unstable angina subgroups. *Eastern Ukrainian Med J.* 2021;9(1):54-65. DOI: 10.21272/eumj.2021;9(1):54-65 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).
3. **Tyravska Y**, Raksha N, Lizogub V, Savchuk O. Comparison of plasma coagulability after short-term treatments with rosuvastatin versus atorvastatin in unstable angina patients. *World Science.* 2020;7(59):68-75. DOI: 10.31435/rsglobal_ws/30092020/7202 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).
4. Lizogub VG, Kramarova VN, Polonska LN, Kaminska IO, Melnychuk IO, **Tyravska YV**. Dietary correction of hyperinsulinemia and hemostasis parameters in overweight arterial hypertension patients. *World of Medicine and Biology.* 2020;3(73):65-69. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-65-69 (Автором проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання

- даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано статтю до друку).
5. **Tyravska Y, Katrii T, Lizogub V, Savchuk O.** New potential marker for the analysis of the organism state under the cardiovascular disorders. *ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. Pp. 1424-1425. July, 2017. Willey. wileyonlinelibrary.com/journal/rth2 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
 6. **Tyravska Y, Raksha N, Vovk T, Lizogub V.** Differentiation of coagulation parameters in patients with acute coronary syndrome. *ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. (2:S1, p. 184). July, 2018. Willey. wileyonlinelibrary.com/journal/rth2 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
 7. **Tyravska Y, Raksha N, Vovk T, Lizogub V.** Plasma levels of some hemostatic markers in patients with acute coronary syndromes. 23th Congress of the European Hematology Association: abstract book "HemaSphere". (2:S1, pp. 1101-1102). June 14-17, 2018. Stockholm, Sweden. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
 8. **Tyravska Y, Vovk T, Lizogub V, Savchuk O.** Changes of tPA and PAI-1 in patients with coronary artery disease. 24th Congress of the European Hematology Association: abstract book "HemaSphere" (3:S1, p. 1077). June 13-16, 2019. Amsterdam, The Netherlands. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).

9. Lizogub VG, Moshkovska YO, Vovk TB, Raksha NG, **Tyravska YV**. Changes of some hemostatic parameters after enoxaparin discontinuation in patients with unstable angina. Topical Issues of Modern Science and Education: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference in Lviv (Vol. 1, pp. 5-6). March 2-3, 2020, Lviv, Ukraine: Lviv Scientific Forum. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
10. **Tyravska YV**, Raksha NG, Vovk TB, Plishevych DA, Lizogub VG. Paired analysis of PAI-1, tPA and vWF levels before and after enoxaparin 5 days course in patients with unstable angina. XXII International scientific and practical conference "International trends in science and technology (Vol. 2, pp.14-17). Feb 28, 2020, Warsaw, Poland. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
11. **Tyravska Y**, Savchenko O, Vovk T, Raksha N, Lizogub V. Short-term effects of statins on fibrinolytic potential of blood plasma in patients with unstable angina. Le tendenze e modelli di sviluppodella ricerche scientifici: Raccolta diarticoli scientifici "ΛΟΓΟΣ" con gli atti della Conferenza scientifica e practica internazionale (T. 2, 13-16), Marzo 13, 2020, Roma, Italia: Piattaforma scientifica europea. DOI: 10.36074/13.03.2020.v2.04 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).
12. **Tyravska Y**, Plishevych D, Raksha N, Vovk T, Lizogub V. Changes of Soluble Fibrin Monomer Complex Concentration in Different Types of Coronary Artery Disease. ISTH. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (4:S1, p. 8). July, 2020. Willey. DOI: 10.1002/rth2.12393 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне

опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).

13. Лизогуб ВГ, **Тиравська ЮВ**. Можливості параметрів фібринолітичної системи для діагностики кардіалгії у пацієнтів з коронарною хворобою серця. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (8-9 жовтня 2020 року). Тернопіль: Укрмедкнига. 2020:28-31.

<https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/16969/%d0%9c%d0%b0%d1%82%d0%b5%d1%80%d1%96%d0%b0%d0%bb%d0%b8%20%d0%ba%d0%be%d0%bd%d1%84%d0%b5%d1%80%d0%b5%d0%bd%d1%86%d1%96%d1%97.pdf?sequence=2&isAllowed=y> (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).

14. **Tyravska YV**, Bondarchuk OM, Savchenko OV, Moshkovska YO, Raksha NG, Lizogub VG, Savchuk OM. Some fibrinolytic factors for differentiation ischemic chest pain from non-cardiogenic one in patients with ischemic heart disease history. International scientific and practical conference, dedicated to the world health day 2021 (Apr 2, 2021, Kyiv, Ukraine). Wiadomosci Lekarskie. Abstract book. 2021 Apr;807. Available from: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202103242.pdf> (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовано текст тез до друку).

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

1. XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Paris, France, July 8–13, 2017);
2. The 63th Annual Meeting of the Scientific Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (Berlin, Germany, July 7-12, 2018);
3. The 23th Congress of the European Hematology Association (Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018);
4. The 24th Congress of the European Hematology Association (Amsterdam, The Netherlands, June 13-16, 2019);
5. Міжнародна науково-практична конференція «Львівський науковий форум» (Львів, Україна, 2-3 березня, 2020);
6. XXII International scientific and practical conference “International trends in science and technology” (Warsaw, Poland, Feb 28, 2020);
7. Conferenza scientifica e pratica internazionale “Le tendenze e modelli di sviluppo della ricerche scientifiche” (Roma, Italia, Marzo 13, 2020);
8. Virtual Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Carrboro NC, USA, July 12-14, 2020);
9. Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, Україна, 8-9 жовтня 2020 року);
10. Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього дня здоров'я (Київ, Україна, 2 квітня 2021 року).