

УДК 616.127-005.8-055.2:616.151.5:618.173

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.57342

ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ ЖІНОЧОЇ СТАТІ З ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ІЗ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST В ПОСТМЕНОПАУЗІ ІЗ УРАХУВАННЯМ РІВНІВ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

© Н. В. Нетяженко

В статті наведений результат аналізу параметрів змін коагуляційного гемостазу на тлі знижених рівнів статевих гормонів у жінок. Виявлені протромбогенні зсуви на тлі антитромботичної терапії. Встановлені порогові значення рівнів статевих гормонів, які асоціюються із прокоагуляційними змінами системи плазматичного гемостазу. Ризик атеротромбозу зростає в ранній постменопаузі

Ключові слова: інфаркт міокарда, жіноча стать, тромбози, гемостаз, постменопауза, ішемічна хвороба серця

Aim. To assess the changes of homeostasis parameters in female patients with myocardium infraction with elevation of ST segment in postmenopausal period paying attention to the sex hormones levels.

Materials and methods. There were examined 48 female patients with diagnosed acute myocardium infraction with elevation of ST segment in the period of early postmenopause (MP). In his group there were assessed the levels of sex hormones and its interrelations with homeostasis parameters.

Results. The decrease of estradiol less than 45,14 ng/ml was attended with shortening of duration of activated partially thromboplastin time APTT) and thrombi of the new time (TT) in 61,3 % and 44,7 % of cases respectively, increase of fibrinogene concentration in 51,7 % of cases, decrease of antithrombin activity (AT)III in 62,4 % and porotein C in 42,1 %, growth of concentration of the soluble fibrinmonomeric complexes (SFMC) in 37,5 % and suppression of XIIIa dependent fibrinolysis (DF) in 41,0 % of cases. In patients with content of general progesterone >5 ng/ml in 56,5 % were noticed hyperfibrinogenemia and in 68,2 % – the decrease of ATIII concentration. An importance of estradiol/progesterone ratio (EPR) lower than 12,117 ng/ng was associated with the decrease of protein C activity in 47,4 %, increase of SFMC concentration in 49,2 % and XIIIa DF suppression in 54,3 % of patients.

Conclusions. The period of early PM in women with MI with decrease of the sex hormone levels namely estradiol <45,14 ng/ml, progesterone >5 ng/ml and estradiol/progesterone ratio <12,117 hg/ng was associated with thrombophilic and procoagulative changes of the plasma hemostasis system

Keywords: myocardium infraction, female sex, thrombosis, hemostasis, postmenopause, ischemic heart disease

1. Вступ

Впродовж періоду постменопаузи (ПМ) на тлі зниженої ендогенної продукції естрадіолу виникають метаболічні зрушення, які проявляються дисліпідемією із гіперхолестеринемією, гіперглікемією із розвитком цукрового діабету (ЦД), появою надмірної ваги та розвитком ожиріння, інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом [1].

Постменопауза супроводжується не тільки дефіцитом продукції естрогенів, а і прогестерону, зниження якого теж сприяє прогресуванню атеросклеротичного процесу та в подальшому розвитку атеротромбозу [2, 3].

2. Обґрунтування дослідження

Захворювання серцево-судинної системи довго часно вважались хворобою чоловіків, натомість жінки помилково визнавались захищеними власними статевими гормонами і, отже, не схильними до ризику їх розвитку. Натепер достеменно відомо, що все більше жінок, ніж чоловіків, помирають від серцево-судинних захворювань щороку в США, при тому що вразливим для слабкої статі є будь-який вік [4].

Слід зазначити, що прогноз після перенесенного ІМ у жінок гірше, ніж у чоловіків [5]. Так, летальність в перші 28 днів після ІМ склала 16 % у жінок і 11 % у чоловіків, що пов'язано з наявністю у жінок більшої частоти ускладнень в гострому періоді ІМ: кардіогенний шок, фібриляція шлуночків, АВ-блокада, серцева недостатність. Низький вміст естрадіолу в крові поєднується із локальним ураженням коронарних артерій, що потребує ендovasкулярної ревазуляризації. У той же час при зниженому вмісті естрадіолу збільшується відносний ризик гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії.

Маловивченим залишається питання впливу естрадіолу на перебіг гострого коронарного синдрому (ГКС), як однієї із основних причини смерті жінок. Значно менше робіт присвячено впливу на серцево-судинну систему прогестерону, зміни якого є співставними із естрадіолом під час перименопаузального періоду. Існує припущення, що прогестерон в достатній продукції здатний попереджувати ефект альдостерону щодо порушення ендотеліальної функції [2, 6]. За думкою інших авторів, прогестерон про-

тидіє сприятливому впливу естрадіолу щодо збільшення вивільнення в плазмі крові метаболітів оксиду азоту [7]. Враховуючи останнє, доречним би стало вивчення прогностичного значення зниженого рівня прогестерону на ризик виникнення ускладнень ГКС.

Крім того, актуальним є проведення досліджень із ретельним вивченням впливу знижених рівнів, як естрадіолу, так і прогестерону, на перебіг ішемічної хвороби серця, зокрема гострих її станів. Вивчення змін параметрів судинно-тромбоцитарного та плазмового гемостазу, як основних процесів в появі атеротромбозів, серед жінок в періоді ПМ дозволило б виділити групу хворих високого ризику та провести корекцію отриманих змін з подальшою оптимізацією антитромботичного лікування.

3. Мета дослідження

Оцінити зміни параметрів гемостазу у пацієнтів жіночої статі з інфарктом міокарда із елевацією сегмента ST в постменопаузальному періоді із урахуванням рівнів статевих гормонів.

4. Матеріали та методи

Робота базується на вивченні 48 пацієнок жіночої статі (середній вік $58,3 \pm 3,3$ р) із діагнозом інфаркт міокарда із елевацією сегмента ST (IM3ST), встановленим на основі критеріїв чинних рекомендацій [8], які були госпіталізовані у відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. У дослідження включали пацієнтів жіночої статі, віком від 45 до 65 років у ранньому (до 5 років після 12 послідовних місяців природної аменореї) постменопаузальному періоді.

Серед параметрів гемостазу були вивчені наступні: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген, кількість розчинних фібрин мономерних комплексів (РФМК), час ХІа залежного фібринолізу, активність плазмового антитромбіну (АТ) ІІІ, протеїну С [9]. На коагулометрі «Amellung» КС 4А (фірми «Еко-Med-Poll», Австрія) визначали показники плазмового гемостазу з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія). Згідно поставленої мети у всіх жінок оцінювали імуноферментним методом сироватковий вміст загального 17β -естрадіолу та загального прогестерону із використанням наступних тест-систем: естрадіолу – «Estradiol ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина), прогестерон – «Progesterone ELISA» (DAI, США)

Лікування основного захворювання та його ускладнень здійснювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [8].

Статистичний аналіз результатів дослідження виконувався за допомогою версії IBM SPSS Statistics 22. Безперервні змінні виражені у вигляді середнього $\pm \sigma$, де σ – стандартне відхилення; $p < 0,05$ вважалося статистично значущим. Порівняльний аналіз кількісних ознак виконаний із використанням критеріїв Манна-Уїтні. Відмінності безперервних змінних були оцінені за допомогою дисперсійного аналізу або

непарного t-тесту; критерій хі-квадрат використовувався для категоріальних змінних.

5. Результати дослідження

Розвитку IM3ST передували наступні захворювання: артеріальна гіпертензія (АГ) у 52,8 %, гіперхолестеринемія у 25,0 %, цукровий діабет типу 2 та хронічна серцева недостатність у 12,5 % та стенокардія напруги у 14,6 % хворих.

Оцінка параметрів гемостазу була виконана серед пацієнтів жіночої статі в періоді ранньої ПМ із наступними рівнями статевих гормонів: естрадіолу $< 45,14$ пг/мл, прогестерону > 5 нг/мл та естрадіол/прогестеронового співвідношення (ЕПС) $< 12,117$ пг/нг. Нагадаємо, що зазначені рівні вважалися критичними для розвитку комбінованої кінцевої точки та впливали на рівень виживаності пацієнок із ІМ.

Зниження естрадіолу менше $45,14$ пг/мл в сироватці крові супроводжувалось вираженими протромбогенними змінами, які проявлялись вкороченням тривалості АЧТЧ (< 50 с) та ТЧ (< 45 с) у 61,3 % та 44,7 % випадків, відповідно, підвищенням концентрації фібриногену (> 4 г/л) в 51,7 % випадків, зниження активності АТ ІІІ ($< 80,0$ %) в 62,4 % та протеїну С ($< 0,7$ нормалізаційне співвідношення) в 42,1 %, зростанням концентрації РФМК ($> 4 \times 10^{-2}$ г/л) в 37,5 % та пригніченням ХІа 3Ф (> 12 хв) в 41,0 % випадків. У пацієнок із вмістом загального прогестерону > 5 нг/мл у 56,5 % спостерігалась гіперфібриногенемія і в 68,2 % – зниження концентрації АТІІІ в 68,2 % хворих. Значення ЕПС нижче $12,117$ пг/нг асоціювалось із зниженням активності протеїну С в 47,4 % зростанням концентрації РФМК в 49,2 % та пригніченням ХІа 3Ф в 54,3 % пацієнтів.

За даними дослідження у жінок старших 55 років зростала ймовірність протромбогенних змін плазмового гемостазу (ВШ 0.32; 95 % ДІ 0.11–0.66, $p = 0.03$). Тривалість постменопаузального періоду теж мала достовірну значущість за даними багатофакторного аналізу (ВШ 1.66; ДІ 95 % 1.15–2.22, $p = 0.048$).

6. Обговорення результатів

Естроген-дефіцитний стан в періоді ПМ викликає зрушення гемостазу прискорюючи процеси тромбоутворення, а з цим і зростання ускладнень перебігу гострого ІМ [5, 6, 10]. Вплив на систему гемостазу зміненого впродовж фізіологічної аменореї рівня прогестерону, а саме його прокоагуляційний ефект, вперше був продемонстрований в рамках даного дослідження

Виявлені результати даного дослідження дозволили підтвердити, що зниження статевих гормонів впродовж ранньої ПМ є додатковими чинниками ризику прокоагуляційних зсувів плазмового гемостазу [4], а саме вкорочення тривалості АЧТЧ та ТЧ, гіперфібриногенемії, виснаження природних антикоагулянтів, та пригніченням фібринолітичної здатності крові. Варто підкреслити, що вказані результати були отримані серед пацієнтів, яким всім

без винятку була проведена фібринолітична терапія та призначена антитромботична терапія.

В даному дослідженні саме рання ПМ була виділена додатковим чинником ризику тромбофілічних зсувів плазмового гемостазу попри загальноприйнятту думку несприятливого впливу менопаузи в цілому.

Новим напрямленням розвитку охорони здоров'я є 4 П медицина: предиктивність, превентивність, персоналізація, заснованої на індивідуальному підході до пацієнта та партисипативність. Дослідження пацієнтів, а в нашому випадку жінок в ранній ПМ, може дозволити на ранньому етапі виявляти осіб високого ризику тромботичних ускладнень та запобігти летальним наслідкам ІМ. Дотримання вимог «4П Медицини» у жінок із ІМ варто здійснювати із ретельним вивченням показників плазмового гемостазу.

7. Висновки

Дослідження плазмово-коагуляційного гемостазу у жінок із ІМзST, який розвинувся в періоді ранньої ПМ, дозволило виявити протромбогенні зміни, які проявлялись вкороченням тривалості АЧТЧ та ТЧ, гіперфібриногенемією, виснаженням природніх антикоагулянтів, та пригніченням фібринолітичної здатності крові, визначених на тлі призначеної терапії прямими антикоагулянтами та антитромбоцитарними препаратами.

Період ранньої ПМ у жінок із ІМ із зниженням рівнів статевих гормонів, а саме естрадіолу <45,14 пг/мл, прогестерону >5 нг/мл та естрадіол/прогестеронового співвідношення <12,117 пг/нг асоціюються із тромбофілічними та прокоагуляційними змінами системи плазмового гемостазу.

Література

1. Берковская, М. А. Распространенность нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе [Текст] / М. А. Берковская, С. А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2010. – Т. 3. – С. 21–27.
2. Чазова, И. Е. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов [Текст] / И. Е. Чазова и др. // Практическая медицина. – 2009. – Т. 34. – С. 5–18.
3. Goodman, N. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause [Text] / N. Goodman, R. Cobin, S. Ginzburg, I. Katz, D. Woode // Endocrine Practice. – 2011. – Vol. 17, Issue 6. – P. 1–25. doi: 10.4158/EP.17.S6.1
4. Shufelt, C. Female-specific factors for IHD: Across the reproductive lifespan [Text] / C. Shufelt, T. Waldman, E. Wang, C. N. B. Merz // Current atherosclerosis reports. – 2015. – Vol. 17, Issue 2. – P. 1–9. doi: 10.1007/s11883-014-0481-6
5. Sipilä, S. Estrogen Influences on Neuromuscular Function in Postmenopausal Women [Text] / S. Sipilä, T. Finni, V. Kovanen // Calcified tissue international. – 2015. – Vol. 96, Issue 3. – P. 222–233. doi: 10.1007/s00223-014-9924-x
6. Purohit, A. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women [Text] / A. Purohit, M. J. Reed // Steroids. –

2002. – Vol. 67, Issue 12. – P. 979–983. doi: 10.1016/s0039-128x(02)00046-6

7. Tantry, U. S. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding [Text] / U. S. Tantry, L. Bonello, D. Aradi, M. J. Price, Y.-H. Jeong, D. J. Angiolillo et. al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62, Issue 24. – P. 2261–2273. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.101

8. Steg, P. G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [Text] / P. G. Steg, S. K. James, D. Atar, L. P. Badano, C. B. Lundqvist, M. A. Borger et. al. // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, Issue 20. – P. 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215

9. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушенного гемостаза [Текст] / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: Ньюдиамед-АО, 2008. – 292 с.

10. Prior, J. C. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women [Text] / J. C. Prior, T. G. Elliott, E. Norman, V. Stajic, C. L. Hitchcock // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, Issue 1. – P. 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0084698

References

1. Berkovskaia, M. A., Butrova, S. A. (2010). Rasprostranennost narusheni svvertivaiushchei i protyvosvertivaiushchei system krovy u zhenshchyn s metabolycheskym syndromom v postmenopauze. Ozhirenye y metabolyzm, 3, 21–27.
2. Chazova, Y. E., Smetnyk, V. P., Balan, V. E., Zaidyeva, Ya. Z., Maichuk, E. Iu., Michka, V. B., Yureneva, S. V. (2009). Vedenye zhenshchyn s serdechno-sosudystim ryskom v pery i postmenopauze: konsensus rossyiskykh kardyolohov y hynekolohov. Praktycheskaia medytsyna, 34, 5–18.
3. Goodman, N., Cobin, R., Ginzburg, S., Katz, I., Woode, D. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. Endocrine Practice, 17 (6), 1–25.
4. Shufelt, C., Waldman, T., Wang, E., Merz, C. N. B. (2015). Female-Specific Factors for IHD: Across the Reproductive Lifespan. Current atherosclerosis reports, 17 (2), 1–9. doi: 10.1007/s11883-014-0481-6
5. Sipilä, S., Finni, T., Kovanen, V. (2015). Estrogen influences on neuromuscular function in postmenopausal women. Calcified tissue international, 96 (3), 222–233. doi: 10.1007/s00223-014-9924-x
6. Purohit, A., Reed, M. J. (2002). Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. Steroids, 67 (12), 979–983. doi: 10.1016/s0039-128x(02)00046-6
7. Tantry, U. S., Bonello, L., Aradi, D., Price, M. J., Jeong, Y.-H., Angiolillo, D. J. et. al. (2013). Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. Journal of the American College of Cardiology, 62 (24), 2261–2273. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.101
8. Steg, P. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L. P., Lundqvist, C. B., Borger, M. A. et. al. (2012). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the

European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, 33 (20), 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215

9. Barkahan, Z. S., Momot, A. P. (2008). Dyagnostyka i terapiya u kontrolyruemaia terapiya narusheni hemostaza. Moscow: «Niudyamed-AO», 292.

10. Prior, J. C., Elliott, T. G., Norman, E., Stajic, V., Hitchcock, C. L. (2014). Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women. PLoS One, 9 (1), 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0084698.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Мальчевська Т. Й.
Дата надходження рукопису 16.11.2015.*

Нетяженко Нонна Василівна, кандидат медичних наук, асистент, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, пр. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000
E-mail: netyazhenko@bigmir.net

УДК 616.216.1-002:614.253.8:616.89-001:616-079.4
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.57345

СМЕШАННАЯ ФОРМА ЯТРОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНОСИТА (КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ)

© С. Д. Варжапетян

Проведена систематизация и сопоставление основных симптомов смешанной формы ятрогенного синусита. Выявлено, что для дифференциации данной формы синусита от других достаточно присутствия признака «наличие инородного тела в синусе». Другие симптомы синусита здесь лишь определяют тяжесть клинического течения. «Отек слизистой оболочки верхнечелюстного синуса» (59,4 %) превалирует над другими рентгенологическими признаками

Ключевые слова: верхнечелюстной синусит, ятрогенный гайморит, дифференциальная диагностика, клиническая симптоматика, рентгенологические признаки

Introduction. *The one of the factors that determine the character of pathomorphologic and biochemical changes in the mucous tunic of maxillary sinusitis is the nature of foreign body (root fragment, filling material, implant and so on) found in its lumen.*

Although the detection of the foreign body in the sinus lumen is not very difficult the results of the study of the special features of clinical manifestations of the mixed form of iatrogenic sinusitis can be the ground of differential diagnostics and elaboration of the complex treatment of the different forms of maxillary sinusitis.

Aim of research. *An improvement of differential diagnostics of the different forms of iatrogenic maxillary sinusitis of stomatogenic origin by systematization and comparison of the main mixed form symptoms.*

Materials and methods of research. *There were examined 32 patients: the final objectivization of the foreign bodies was carried out by intraoperative method at revision of maxillary sinus. There was carried out clinical analysis and assessment of diagnostic value of the found symptoms.*

Results of research. *At the mixed form of iatrogenic sinusitis there were found 19 clinical and radiographic signs of sinusitis. At the mixed form of iatrogenic sinusitis it is possible the manifestation of all symptoms that have differential and diagnostic value at the other forms of sinusitis. In this case these symptoms determine the severity of the clinical course. The sign that indicate the presence of foreign body in the sinus lumen (100,0 %) is enough for mixed form differential diagnostics of iatrogenic maxillary sinusitis. At this form of disease the edema of mucous tunic of the maxillary sinus (59,4 %) prevails over other radiographic manifestations of inflammatory injury of the Schneider membrane*

Keywords: *maxillary sinusitis, iatrogenic maxillary sinusitis, differential diagnostics, clinical symptomatology, radiographic signs*

1. Введение

В процессе изучения проблемы верхнечелюстных синуситов была обнаружена причинно-следственная связь между патологическим очагом воспаления в синусе и различного рода стоматологическими вмешательствами, даже при отсутствии явных признаков допущения врачебных ошибок и осложнений лечения, или присутствия инородного тела в синусе. Отмечено превалирование числа

ятрогенных синуситов над гайморитами другой этиологии [1]. Стоматологическое лечение корневых каналов и верхушечного периодонта приводит к локальному изменению состава микрофлоры, биохимических и иммунологических показателей [2, 3]. Естественно, что в силу качественных различий этиологических факторов верхнечелюстные синуситы, развившиеся при распространении инфекции из периапикальных очагов раннее леченных зубов будут