

Abstract

Netyazhenko N.V.

*Bogomolets national medical
university, Peremogy avenue,
34, Kiev, 01004, Ukraine*

PREDICTORS OF ADVERSE CLINICAL COURSE AND CARDIOVASCULAR MORTALITY DURING HOSPITAL PERIOD OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AMONG FEMALE PATIENTS

Aim To identify predictors of adverse course and cardiovascular mortality during hospital period of acute myocardial infarction among female patients. **Materials and Methods** The study included 65 women with myocardial infarction (MI) with elevation segment ST. In order to find predictors of unfavorable development of MI combined end point (CEP) (acute left ventricular failure class III-IV and recurrence by T.Killip MI) and cardiovascular mortality was promoted single-factor analysis, options which were identified fairly significant, used in multivariate stepwise discriminant analysis with determination of the odds ratio (OR).

Results Risk of CET increased in women with MI and presence of following indicators of progress plasma coagulation hemostasis the concentration of soluble complexes fibrynmonomers $> 4 \times 10 \text{ g / l}$ (OR 4.1), reduction of protein C normalized ratio < 0.72 (OR 3.7), the duration activated partial thromboplastin time $< 50 \text{ s}$ (3.0 HS) and thrombin time $< 22 \text{ s}$ (OR 4.4). The most influential parameter functional activity of platelets appeared extent of platelet aggregation induced by arachidonic acid $> 3.3\%$ (OR 5.1) and adenosine diphosphate $> 4.1\%$ (OR 2.2). Microalbuminuria (MAU) with albumin-creatinin ratio (ACR) from 3 to 30 mg / mol in 6 times increased risk of CEP (OR 6.6). In the course of development of complications of MI and impact indicators such as coronary artery disease duration < 3 years (OR 1.8) and hypertension > 5 years (OR 1.6). An adverse effect on course of MI had a duration of postmenopausal period (< 5 years), which is up to 3.9 times increased the likelihood of CEP MI and cardiovascular mortality up to 7.1 times ($p < 0.05$).

Conclusion: The results of indicators plasma coagulation and platelet hemostasis, MAU definition with ACR and a history, especially the duration of postmenopausal period have prognostic value and should be used to differentiate women with MI risk stratification for.

Key words: myocardial infarction, predictors, weather, woman

Corresponding author: *netyazhenko@bigmir.net

Резюме

Нетяженко Н.В.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
проспект Перемоги, 34., Київ,
01004, Україна*

ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СМЕРТНОСТІ ВПРОДОВЖ ГОСПІТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ЖІНОЧОЇ СТАТІ

Мета виявити предиктори розвитку несприятливого перебігу та серцево-судинної смертності госпітального періоду гострого інфаркту міокарда серед пацієнтів жіночої статі.

Матеріали та методи

У дослідження увійшли 65 жінок із інфарктом міокарда (ІМ) із елевацією сегмента ST. З метою пошуку предикторів несприятливого перебігу ІМ із розвитком комбінованої кінцевої точки (ККТ) (гостра лівошлуночкова недостатність III-IV клас за Т.Killip та рецидив ІМ) та серцево-судинної смертності був проведений однофакторний аналіз, параметри якого були визначені достовірно значущими, використовувались в багатофакторному покроковому дискримінантному аналізі з визначенням відношення шансів (ВШ).

Результати У жінок із ІМ ризик розвитку ККТ зростав за наявності зрушень показників коагуляційно-плазматичного гемостазу, серед яких найбільше значення мали збільшення концентрації розчинних фібринмономерних комплексів $>4 \times 10$ г/л (ВШ 4.1), зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С $<0,72$ (ВШ 3.7), тривалості активованого частково тромбoplastинового часу <50 с (ВШ 3.0) і тромбінового часу <22 с (ВШ 4.4). Найбільш впливовим параметром функціональної активності тромбоцитів виявились ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із арахідоновою кислотою $>3,3\%$ (ВШ 5.1) та аденозиндифосфатом $>4,1\%$ (ВШ 2.2). Мікроальбумінурія (МАУ) із альбуміно-креатиніновим співвідношенням (АКС) від 3 до 30 мг/моль в 6 раз збільшувала ризик розвитку ККТ (ВШ 6.6). На перебіг ІМ та розвиток ускладнень впливали такі показники, як тривалість ІХС <3 років (ВШ 1.8) та артеріальної гіпертензії >5 р (ВШ 1.6). Постменопаузальний період <5 років збільшував ймовірність розвитку ККТ при ІМ в 3,9 раз, а серцево-судинної летальності в 7,1 раз ($p < 0,05$).

Ключові слова: інфаркт міокарду, предиктори, прогноз, жінки

Резюме

Нетяженко Н.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца проспект Победы, 34., Киев, 01004, Украина

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ В ТЕЧЕНИЕ ГОСПИТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА

Целью нашего эксперимента было исследование параметров прочности бедренной кости крыс разного возраста после нанесения дырчатого дефекта и создание экспериментальной 3-D модели. В эксперименте были задействованы крысы-самцы 3-х возрастных групп - молодые, зрелые и старческого возраста в количестве 54 особи. Животным экспериментальной серии в условиях стерильной операционной наносился дырчатый дефект с медиальной поверхности тела средней трети бедренной кости. Крыс выводили из эксперимента на 24 сутки после нанесения травмы.

Для исследования прочностных свойств выделяли бедренную кость с дефектом и проводили определение прочности на разрыв, изгиб и сжатие по стандартным методикам. Для оценки точности эксперимента и сравнения полученных экспериментальных данных с расчетными, проводился расчет костей крыс трех возрастных групп для растяжения, сжатия и изгиба с помощью современных расчетных комплексов Pro / Engineer и Pro / Mechanical.

Использование 3-D моделирования дает возможность визуально оценить распределение нагрузки на кость во время действия внешних нагрузок разного направления и выявить слабые места в органе. С помощью модуля Pro / Engineer можно рассчитать предел прочности с незначительным отклонением от экспериментальных данных. Биоме-



ханическая модель бедренной кости, которая создана на основе реальных исходных параметров органа позволяет с высокой вероятностью рассчитать параметры прочности костной ткани животных разного возраста в условиях повреждения ее целостности.

Ключевые слова: Бедренная кость, параметры прочности, 3-D моделирование

Автор, відповідальний за листування: * netyazhenko@bigmir.net

Вступ

В розвинутих країнах основною причиною смерті серед осіб середнього і похилого віку залишаються захворювання серцево-судинної системи, зокрема інфаркти та інсульти. В середньому зазначена патологія розвивається у жінок із затримкою на 5-10 років порівняно із чоловіками, а кожна 50-ти річна жінка має 46% ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) і 36% ризик смерті від останньої [1]. Встановлено, що жінки, порівняно із чоловіками, мають гірший прогноз та більш високу летальність внаслідок інфаркту міокарда (ІМ) [2,3]. Незважаючи на це, тривалий час жіноча стаття не була представлена в достатній мірі в клінічних дослідженнях, у зв'язку із чим уяві про справжню картину поширеності, перебігу та ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо її гострих форм, серед жінок бракує достатньої оновленої інформації.

За результатами численних досліджень більшість чинників ризику ССЗ та розвитку їх ускладнень є однаковими для чоловіків та жінок. Проте, пошук залежних від статі маркерів несприятливого прогнозу та летальності ІМ, зокрема серед жінок, є надзвичайно актуальним. Нагальним питанням є також прогнозування розвитку основних ускладнень ІМ серед жіночої статі на тлі несприятливих чинників, таких як період постменопаузи та гіпоестрогенії [1,3,4]. Обов'язковому вивченню мають підлягати також і дані акушерсько-гінекологічного анамнезу. Доречним би стало формування груп жінок високого ризику ускладнень та летальності ІМ на ранньому госпітальному етапі з метою їх більш ретельного спостереження та лікування.

Питання особливостей стану тромбоцитарно-коагуляційного гемостазу у пацієнтів жіночої статі із ІМ є маловивченим, проте зважаючи на основну причину розвитку гострих форм ІХС, а саме атеротромбоз, цей фрагмент дослідження є цілком виправданим.

Мета дослідження виявити предиктори розвитку несприятливого перебігу та серцево-

судинної смертності госпітального періоду гострого ІМ серед пацієнтів жіночої статі.

Матеріали та методи

В дослідження було включено 65 жінок із гострим ІМ із елевацією сегмента ST. Середній вік пацієнок склав 59±1,0 років. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні в середньому 22±3,7 діб. Клінічний діагноз був встановлений на підставі клінічних, біохімічних даних та ЕКГ-критеріїв згідно останніх рекомендацій [5]. За наявності наступних критеріїв хворі не включались у дослідження: вік старше 75 років, ознаки тяжкої серцевої недостатності, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатії, перикардит, легенева гіпертензія, перенесений геморагічний або ішемічний інсульт, цукровий діабет типу 1 та інсулін-залежний типу 2, порушення гормон-продукуючої функції щитоподібної залози, тяжкі хронічні захворювання нирок та печінки із порушенням їх функцій та інших тяжких супутніх захворювань, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців, хірургічна або передчасна менопауза (до 35 років), вживання замісної гормональної терапії, ознаки тяжкої серцевої недостатності III-IV функціонального класу.

Лікування основного захворювання та його ускладнень здійснювалось згідно із чинною настановою [5].

Вивчення коагуляційно-плазмове гемостазу включало в себе наступні параметри: активований частково тромбoplastиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), концентрація фібриногену, активність антитромбіну III (АТIII) та протеїну С, час XIIа залежного фібринолізу (ЗФ), концентрація розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК). Показники АЧТЧ, ТЧ, АТІ-ІІ, протеїн С визначали на коагулометрі «Amellung» КС 4А (фірми «Еко-Med-Poll», Австрія) з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія). Рівень фібриногену визначали хронометричним методом за Кла-



уссом, РФМК- уніфікованим мануальним методом.

Агрегацію тромбоцитів оцінювали на аналізаторі агрегації АЛАТ-2 (НПФ БИОЛА, Росія). В якості індукторів агрегації використовували АК в дозі 1,0 ммоль, АДФ в дозі 2,5 мкмоль, колаген – 1,25 мг/мл, адреналін – 5 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) [6].

Напівкількісним методом за допомогою набору «MicroalbuPHAN» (Erba Mannheim, Чехія) визначали наявність мікроальбумінурії (МАУ) за вмістом альбуміну та креатиніну в сечі. Для зменшення кількості помилкових результатів враховувались чинники, які могли би вплинути на результати визначення альбуміну в сечі [7].

Вміст загального 17 β-естрадіолу визначали в сироватці крові імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Estradiol» ELISA виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). За допомогою набору реагентів «ДС-ИФА-Стероид –Прогестерон» кількісно визначали вміст загального прогестерону в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу виробництва «НПО «Діагностичні системи» (Російська федерація).

Початком спостереження вважалась дата госпіталізації. Протягом всього госпітального періоду оцінювали час до настання серцево-судинної смерті та комбінованої кінцевої точки (ККТ), яка включала в себе появу основних несприятливих серцево-судинних подій, серед яких гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН) III-IV клас за Т. Killip та рецидив ІМ.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконувався за допомогою версії IBM SPSS Statistics 22. Безперервні змінні виражені у вигляді середнього±σ, де σ-стандартне відхилення. Р-значення 0,05 вважалось статистично значу-

щим. Відмінності безперервних змінних були оцінені за допомогою дисперсійного аналізу або непарного t-тесту; критерій хі-квадрат використовувався для категоріальних змінних. Для аналізу виживаності використовували методи описової статистики: показники виживаності були оцінені за допомогою методу Каплана-Майєра. Метод регресійного аналізу за Коксом із використанням моделей однофакторних та багатфакторних покрокових процедур із оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ) використовували для визначення впливу окремих змінних на результат перебігу ІМ (основні несприятливі події та серцево-судинної смертності).

Результати

В таблиці 1 представлена клінічна характеристика пацієток із ІМ. 76,9% хворих мали надлишкову вагу, при цьому в середньому індекс маси тіла склав 26,3±2,0 кг/м². Більша частина жінок страждала на артеріальну гіпертензію (АГ) (70,7%), у 67,6% була виявлена дисліпідемія, у 13,8% і 16,9% випадків – цукровий діабет та хронічна серцева недостатність. Близько в половині хворих ІМ переважно локалізувався в передній стінці ЛШ (44,6%). З метою лікування АГ та ІХС застосовувались у 32,3% ацетилсаліцилова кислота (АСК), у 58,4% – іАПФ, в 40,0% – бета-адреноблокатори, у 27,6% – статини.

Згідно отриманих даних результатів дослідження нами встановлені чинники ризику розвитку несприятливого перебігу ІМ з досягненням ККТ (рис. 1) та серцево-судинної смертності (рис. 2) у пацієнтів жіночої статі. Параметри, які були визначені достовірно значущими під час проведення однофакторного аналізу були використані в багатфакторному покроковому дискримінантному аналізі.

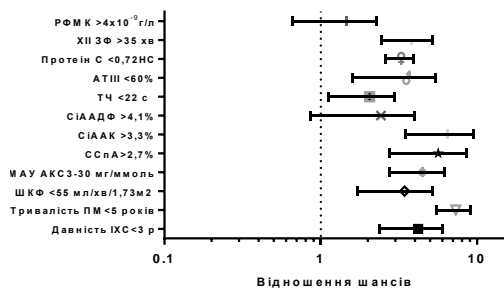


Рисунок 1.
Предиктори несприятливого перебігу ІМ із досягненням ККТ впродовж госпітального періоду серед жінок за показником ВШ.

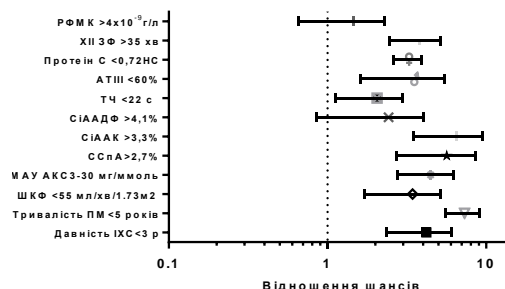


Рисунок 2.
Предиктори розвитку серцево-судинної смертності серед жінок із ІМ впродовж госпітального періоду за показником відношення шансів.



У пацієнтів жіночої статі ризик розвитку ККТ зростав за наявності наступних зрушень показників коагуляційно-плазмове гемостазу: збільшення концентрації РФМК більше 4x10 г/л (ВШ 4,1 95%ДІ 2,5-6,2, p=0,02), фібриногену >5 г/л (ВШ 2,2; 95%ДІ 1,8-4,1, p<0,04), тривалості ХПа ЗФ>35 хв (ВШ 2,5; 95%ДІ 1,9-4,0, p=0,008), зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С<0,72 (ВШ 3,70; 95%ДІ 1,30-14,0, p=0,046) та тривалості АЧТЧ <50 с (ВШ 3,0; 95%ДІ 1,15-3,80, p=0,036) і ТЧ <22с (ВШ 4,4; 95%ДІ 2,22-5,10, p=0,026). Найбільш впливовим параметром функціональної активності тромбоцитів виявились ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АК>3,3% (ВШ 5,1; 95%ДІ 3,2-8,1, p=0,01) та АДФ >4,1% (ВШ 2,2; 95%ДІ 0,67-

7,8, p=0,03). В той час, як зниження ШКФ <55 мл/хв/1,73м² виявилось статистично незначущим серед жінок з ІМ (p>0,05), несприятливим прогностичним чинником розвитку ККТ виявилась МАУ із альбуміно-креатиніновим співвідношенням (АКС) від 3 до 30 мг/моль (ВШ 6,6; 95%ДІ 2,6-8,0, p=0,02). На перебіг ІМ та розвиток ускладнень впливали такі показники, як тривалість ІХС <3 років (ВШ 1,8; 95%ДІ 1,1-2,6, p=0,023) та АГ >5 р (ВШ 1,6; 95%ДІ 0,9-5,5, p=0,01). Знахідкою виявився несприятливий вплив тривалості постменопаузального періоду, який в терміни до 5 років збільшував ймовірність розвитку ККТ при ІМ в 3,9 рази (95% ДІ 2,4-6,0, p=0,03).

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів жіночої статі із ІМ

<i>Клінічна характеристика</i>	<i>Пацієнти (n=65)</i>
Вік (роки) (M± σ)	58,3±3,3, зорушення
Індекс маси тіла (M± σ)	26,3±2,0
Надлишкова вага	50 (76,9%)
Цукровий діабет 2 типу (n,%)	9 (13,8%)
Артеріальна гіпертензія (n,%)	46 (70,7%)
Куріння (n,%)	5 (7,6%)
Дисліпідемія (n,%)	44 (67,6%)
Хронічна серцева недостатність (n,%)	11 (16,9%)
Тривалість ІХС, роки (M± σ)	3,8±1,4
Стенокардія II-IV ФК	13 (20,0%)
Локалізація ІМ: передньої стінки ЛШ	29 (44,6%)
Лікування до ІМ	
АСК	21 (32,3%)
Клопідогрел	10 (15,3%)
іАПФ	38 (58,4%)
Бета-адреноблокатори	26 (40,0%)
Діуретики	6 (9,2%)
Блокатори кальцієвих каналів	12 (18,4%)
Нітрати	4 (6,1%)
Статини	18 (27,6%)

Скорочення: ІХС – ішемічна хвороба серця, ФК – функціональний клас, ЛШ – лівий шлуночок

При аналізі параметрів коагуляційного гемостазу значущими щодо впливу на розвиток смертності виявились наступні: збільшення тривалості ХПа ЗФ>35 хв (ВШ 3,7; 95%ДІ 2,5-5,2, p=0,03), зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С<0,72 (ВШ 3,11; 95%ДІ 2,70-4,0, p=0,046), концентрації АТІІІ <60% (ВШ 4,0; 95%ДІ 1,41-5,15, p=0,036) та тривалості ТЧ <22с (ВШ 1,99; 95%ДІ 1,15-5,10, p=0,03). Ймовірність розвитку серцево-судинної смертності зростала в 7,1 раз при ступені індукованої агрегації з АК >3,3% (95%ДІ 3,2-9,1, p=0,037) і в 2,2 рази із АДФ >4,1% (95%ДІ 0,98-4,10,

p=0,016). Ступінь спонтанної агрегації >2,7% теж виявилось незалежним предиктором розвитку серцево-судинної смертності (ВШ 6,5; 95%ДІ 2,4-8,00, p=0,021). На перебіг ІМ впливала наявність зниженої ШКФ <55мл/хв/1,73м² (ВШ 3,1 95%ДІ 1,9-5,3, p=0,028) і МАУ із виявленим АКС в сечі (ВШ 3,9; 95%ДІ 3,1-6,40, p=0,015). Із анамнестичних даних значущими виявились тривалість періоду менопаузи <3 років (ВШ 7,1; 95%ДІ 5,6-9,2, p=0,046) та давність встановлення ІХС <3 років (ВШ 4,6; 95%ДІ 2,2-5,8, p=0,02).



Обговорення результатів

Даний фрагмент роботи був присвячений визначенню основних предикторів несприятливого перебігу ІМ у пацієнтів жіночої статі з розвитком ККТ та серцево-судинної смертності. Задля визначення чинників ризику ускладнень нами були вивчені анамнестичні дані, дані об'єктивного дослідження, параметри плазмового та тромбоцитарного гемостазу.

Виявлені критичні рівні параметрів згортуючої, протизгортуючої та фібринолітичної систем, при змінах яких зростають ризики розвитку несприятливого перебігу ІМ у жінок. Слід зазначити, що збільшення концентрації РФМК більше 4×10 г/л фібриногену >5 г/л, тривалості ХПа ЗФ >35 хв, зменшення нормалізаційного співвідношення протеїну С $<0,72$ та тривалості АЧТЧ <50 с і ТЧ <22 с) виявились впливовим щодо розвитку ускладнень ІМ, в той час, як в чинних рекомендаціях вже тривалий час наголошується на недоцільності контролю за вказаними параметрами коагуляційного гемостазу [5]. Заслуговує увагу і той факт, що в лікуванні ІМ серед наших пацієнток переважно використовувались низькомолекулярні гепарини, ефективність лікування яких на даний час не передбачено.

Подібні зміни стосуються і показників тромбоцитарного гемостазу, проте тільки ступінь спонтанної агрегації та індукованої із АК та АДФ збільшували ймовірність розвитку ККТ

серцево-судинної смертності. Як і у випадку із плазмовим гемостазом, незважаючи на зростаючий інтерес вчених до ефективності антитромбоцитарних препаратів, контроль антиагрегаційного лікувального ефекту зазначений лише для пацієнтів високого ризику, які підлягають виконанню інтервенційного втручання [5].

Проведення багатофакторного аналізу дозволило виявити значущий вплив зниженої функціональної активності нирок, і, хоча, лише МАУ із АКС 30-30 мг/моль впливала на розвиток ККТ серед жінок з ІМ, то при аналізі смертності значущим виявилась і ШКФ <55 мл/хв/1,73м². Такі порогові значення ШКФ та АКС за даними літератури, хоча і належать до патологічних, однак, не є критичними [3]. Можливим поясненням цьому може бути той факт, що дослідження по оцінці функції нирок окремо у чоловіків та жінок із ІМ не виконувались.

Цікавим виявились і результати анамнестичних даних, як у випадку дослідження ККТ, так, і у випадку смерті від ІМ, впливовою виявилась тривалість періоду пост менопаузи до 3 років. Таким чином, постменопауза має несприятливий вплив на розвиток ІХС та перебігу її гострих форм не впродовж всього періоду [8,9], а в своєму ранньому періоді є додатковим чинником ризиком несприятливого перебігу ІМ, що дозволяє стратифікувати жінок на цьому етапі до групи високого ризику ускладнень.

Висновки

1. Всім жінкам із ІМ з метою первинної стратифікації ризику доцільно визначати показники плазмово-коагуляційного гемостазу. Чинниками ризику, які збільшують ймовірність розвитку ускладнень та смертності слід вважати наступні: концентрація РФМК більше 4×10 г/л, фібриногену >5 г/л, тривалості ХПа ЗФ >35 хв, нормалізаційне співвідношення протеїну С $<0,72$ та тривалість АЧТЧ <50 с. При стратифікації ризику жінок із ІМ слід визначати стан функці-

ональної активності тромбоцитів. Предикторами несприятливого перебігу ІМ слід вважати ступінь індукованої агрегації тромбоцитів із АК $>3,3\%$ та АДФ $>4,1\%$.

2. МАУ із АКС від 3 до 30 мг/моль є чинником ризику розвитку ККТ і серцево-судинної смертності серед жінок із ІМ. ШКФ <55 мл/хв/1,73м² є впливовим щодо розвитку серцево-судинної смертності.

3. Постменопаузальний період підвищує ризик несприятливого перебігу ІМ в 7,1 раз.

References (список літератури)

1. Neufeld IV, Bobylev IV, Skupova JH [Risk factors for heart disease in postmenopausal women according to body mass index]. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2012; V.2 (12). 994-996.
2. Jackson E.A., Moscucci M., Smith D.E., Share D., Dixon S., Greenbaum A., Gurm H.S. The association of sex with outcomes among pa-

- tients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in the contemporary era: Insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *American heart journal*. 2011;161(1):106-112.
3. Shufelt C., Waldman T., Wang E., Merz C. N. B. Female-Specific Factors for IHD: Across the



- Reproductive Lifespan. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(2):481.
4. Maas A.H., van der Schouw Y.T., Regitz-Zagrosek V., Swahn E., Appelman Y.E., Pasterkamp G., Ten Cate H., Nilsson P.M., Huisman M.V., Stam H.C., Eizema K., Stramba-Badiale M. Red alert for women's hearts: The urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. Proceedings of the workshop held in Brussels on 'Gender Differences on Cardiovascular Disease'. *Eur Heart J.* 2011 Jun;32(11):1362-8.
 5. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)¹, Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömsstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012 ;33(20):2569-619.
 6. Harrison P., Mackie I., Mumford A., Briggs C., Liesner R., Winter M., Machin S.; British Committee for Standards in Haematology.. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *British journal of haematology.* 2011; 155 (1): 30-44.
 7. Inker L.A., Astor B.C., Fox C.H., Isakova T., Lash J.P., Peralta C.A., Kurella Tamura M., Feldman H.I. Inker L.A. et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2014 May;63(5):713-35.
 8. Chen Y., Zeleniuch-Jacquotte A., Arslan A.A., Wojcik O., Toniolo P., Shore R.E., Levitz M., Koenig K.L. Endogenous hormones and coronary heart disease in postmenopausal women *Atherosclerosis.* 2011;216(2):414-9.
 9. Yahagi K., Harry R. Davis, Arbustini E. et al. Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations. *Atherosclerosis.* 2015; Vol. 239.:260-267.

(received 16.09.2015, published online 30.09.2015)

(отримано 16.09.2015, опубліковано 30.09.2015)

