

## Ризики розвитку нестабільної стенокардії в жінок із фактором куріння

Т. М. Соломенчук<sup>id</sup>\*A,C-F, А. О. Бедзай<sup>id</sup>B,C,D, В. В. Процько<sup>id</sup>B,C, В. Л. Луцька<sup>id</sup>B,C

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

### Ключові слова:

нестабільна стенокардія, жінки, куріння, відносний ризик.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 446-453

### \*E-mail:

profsolomenchuk@ukr.net

**Мета роботи** – з'ясувати поширеність, взаємозв'язки та прогностичне значення основних факторів ризику (ФР) нестабільної стенокардії (НС) у жінок залежно від статусу куріння.

**Матеріали та методи.** Обстежили 225 осіб жіночої статі (середній вік – 53,80 ± 6,47 року): 150 пацієток із НС (I група) та 75 практично здорових жінок (II група). Залежно від фактора куріння сформовані підгрупи: А (курці, IA – хворі на НС (n = 86), IIA – практично здорові (n = 45)) і Б (некурці, IB – хворі на НС (n = 64), IIB – практично здорові (n = 30)). Програма обстеження включала виявлення основних ФР: артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), ожиріння, дисліпідемії (ДЛП), визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХСЛПНГ) і високої густини (ХСЛПВГ), тригліцеридів (ТГ), аполіпопротеїнів А1 (АпоА1) і В (АпоВ), С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену (ФГ), трансформувального фактора росту (TGF-β2), ендотеліну-1 (ЕТ-1), ендотеліальної NO-синтази (eNOS), малонового діальдегіду (МДА), церулоплазміну (ЦП). Здійснили багатфакторний кореляційно-регресійний аналіз із використанням критерію Фішера (F).

**Результати.** У жінок-курців (IA) вірогідно частіше, ніж у некурців (IB) реєструють такі ФР, як АГ, ЦД, ДЛП та ожиріння (в 1,4–2,5 рази), а також поєднання ≥3 ФР (84,9 % проти 62,5 %) та ≥5 ФР (34,9 % проти 13,9 %). У групі пацієток із фактором куріння (IA) виявляють тяжчу ДЛП, високий ступінь системного запалення та ендотеліальної дисфункції. Ризик розвитку НС у жінок при курінні найтісніше пов'язаний з АГ (BP = 3,49, ДІ = 2,96–4,25), підвищенням рівнів ЗХС >4 ммоль (BP = 12,02, ДІ = 8,12–16,32), ХСЛПНГ >1,8 ммоль/л (BP = 9,32, ДІ = 6,13–12,56), ЕТ-1 >7,87 пг/мл (BP = 7,44, ДІ = 2,89–6,21), СРП >3 мг/л (BP = 3,62, ДІ = 2,15–4,56), МДА >0,45 нмоль/мг (BP = 2,89, ДІ = 1,55–3,91) та ЦП >380 мг/л год (BP = 2,34, ДІ = 1,46–3,25), зниженням ХСЛПВГ <1,2 ммоль/л (BP = 3,91, ДІ = 2,12–5,45), eNOS <180 пг/мл (BP = 3,42, ДІ = 2,16–4,78) і TGF-β2 <168 пг/мл (BP = 4,13; ДІ = 2,78–5,92). У жінок-курців (IA) шанси розвитку НС за означеними показниками у 1,5–2,0 рази вищі порівняно з некурцями (IB), що, ймовірно, пояснює нижчий на 8 років вік виникнення у них НС. Встановили сильний кореляційний зв'язок фактора куріння з рівнями TGF-β2 та ЕТ-1 (R = 0,60, p = 0,000003), а також дуже високий прогнозований ризик розвитку НС при курінні понад 12 років, зниженні рівня TGF β2 <145 пг/мл, підвищенні ІМТ >30 од., ЕТ-1 >30 пг/мл, СРП >14 мг/л.

**Висновки.** Куріння – один із найагресивніших чинників НС у жінок, який зумовлює появу та прогресування інших основних ФР, призводить до посилення ендотеліальної дисфункції та системного запалення, збільшує шанси виникнення гострої ІХС у молодих жінок.

### Key words:

unstable angina, women, smoking, risk factors.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 446-453

## Risks of developing unstable angina in female smokers

T. M. Solomenchuk, A. O. Bedzai, V. V. Protsko, V. L. Lutska

**The aim of the study:** to determine the prevalence, interrelation and prognostic value of the major risk factors (RF) of unstable angina (UA) in women, depending on smoking habits.

**Materials and methods.** 225 women (average age 53.80 ± 6.47 years) were examined: 150 women were patients with UA (group I) and 75 healthy women (group II). Depending on the smoking factor, all women were subdivided into subgroups: A (smokers, IA – patients with UA (n = 86), IIA – almost healthy (n = 45)) and B (non-smokers, IB – patients with UA (n = 64)), IIB were almost healthy (n = 30). The examination included an identification of major RF (hypertension, diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia (DLP), measurement of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL) and high density (HDL), apolipoprotein A1 (ApoA1) and apolipoprotein B (ApoB), C-reactive protein (CRP), fibrinogen (FG), transforming growth factor (TGF-β2), endothelin-1 (ET-1), endothelial NO synthase (eNOS), malonic dialdehyde (MDA), ceruloplasmin (CP). In order to assess the impact of RF on the development of UA, a multifactorial correlation and regression analysis was performed using the Fisher test.

**Results.** Female smokers (IA) were significantly 1.4–2.5 times more likely to have such RF as hypertension, diabetes mellitus, DLP and obesity than non-smokers (IB), as well as a combination of ≥3 RF (84.9 % vs. 62.5 %) and ≥5 RF (34.9 % vs. 13.9 %). Smoker patients showed severe disorders of lipid metabolism, higher activity of systemic inflammation and endothelial dysfunction. In female smokers (IA), the relative risk of developing UA was associated (P < 0.05) with DLP ((total cholesterol >4 mmol (OR = 12.02, CI = 8.12–16.32), LDL >1.8 mmol/l (OR = 9.32, CI = 6.13–12.56), HDL <1.2 mmol/l (OR = 3.91, CI = 2.12–5.45)), hypertension (OR = 3.49, CI = 2.96–4.25); endothelial dysfunction (ET-1 >7.87 pg/ml (OR = 7.44, CI = 2.89–6.21); eNOS <180 pg/ml (OR = 3.42, SI = 2.16–4.78); TGF-β2 <168 pg/ml (OR = 4.13; CI = 2.78–5.92)), systemic inflammation and peroxidation activity (CRP >3 mg/l (OR = 3.62, CI = 2.15–4.56), MDA >0.45 nmol/mg (OR = 2.89, CI = 1.55–3.91), CP >380 mg/year (OR = 2.34, CI = 1.46–3.25). Risks of UA development with regard to the above indicators was 1.5–2 times higher in female smokers (IA) compared to nonsmokers (IB), which might account for UA occurrence approximately 8 years earlier in female smokers (IA) than in non-smokers (IB). A strong multiple correlation was found between TGF-β2 and ET-1 (R = 0.60, at P = 0.000003), as well as a high predicted risk of UA associated with >12 smoking years, ET-1 levels >30 pg/ml, TGF β2 <145 pg/ml, body mass index >30 units and CRP >14 mg/l.

**Conclusions.** Smoking is one of the most aggressive factors of unstable angina in women, contributing to the appearance and progression of other major risk factors, which leads to systemic inflammation, peroxidation, endothelial dysfunction and increases the chances of acute coronary heart disease occurrence even in relatively young women.

## Риски развития нестабильной стенокардии у женщин с фактором курения

Т. М. Соломенчук, А. О. Бедзай, В. В. Процко, В. Л. Луцкая

**Цель работы** – изучить распространенность, взаимосвязи и прогностическое значение основных факторов риска (ФР) нестабильной стенокардии (НС) у женщин в зависимости от фактора курения.

**Материалы и методы.** Обследованы 225 женщин (средний возраст – 53,80 ± 6,47 года): 150 пациенток с НС (I группа) и 75 практически здоровых лиц (II группа). В зависимости от фактора курения все обследованные были распределены в группы: А (курильщики, IA – больные с НС (n = 86), IIA – практически здоровые (n = 45)) и Б (некурящие, IB – больные с НС (n = 64), IIB – практически здоровые (n = 30)). Определяли наличие основных ФР: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемия (ДЛП), общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) и высокой плотности (ХСЛПВП), триглицериды (ТГ), аполипопротеины А1 (АпоА1) и В (АпоВ), С-реактивный протеин (СРП), фибриноген (ФГ), трансформирующий фактор роста (TGF-β2), эндотелин-1 (ЕТ-1), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), малоновый диальдегид (МДА), церулоплазмин (ЦП). С целью оценки влияния ФР на развитие НС проведен мультифакторный корреляционно-регрессионный анализ с использованием критерия Фишера (F).

**Результаты.** НС у курящих женщин (IA) возникает приблизительно на 8 лет раньше, чем у некурящих (IB). Среди них (IA) в 1,4–2,5 раза достоверно чаще регистрируются АГ, СД, ДЛП и ожирение, сочетание ≥3 ФР (84,9 % против 62,5 %) и ≥5 ФР (34,9 % против 13,9 %). У пациенток с фактором курения выявляются наиболее выраженные нарушения липидного обмена и активность системного воспаления, тяжесть которых прямо коррелирует с привычкой курения. У курящих женщин (IA) относительный риск НС наиболее тесно связан с ДЛП (ОХС >4 ммоль (ОР = 12,02, ДИ = 8,12–16,32), ХСЛПНП > 1,8 ммоль/л (ОР = 9,32, ДИ = 6,13–12,56), ХСЛПВП <1,2 ммоль/л (ОР = 3,91, ДИ = 2,12–5,45)), АГ (ОР = 3,49, ДИ = 2,96–4,25); эндотелиальной дисфункцией (ЕТ-1 >7,87 пг/мл (ОР = 7,44, ДИ = 2,89–6,21); eNOS <180 пг/мл (ОР = 3,42, ДИ = 2,16–4,78); TGF-β2 <168 пг/мл (ОР = 4,13; ДИ = 2,78–5,92)), активностью системного воспаления и пероксидации (СРП >3 мг/л (ОР = 3,62, ДИ = 2,15–4,56), МДА >0,45 нмоль/мг (ОР = 2,89, ДИ = 1,55–3,91), ЦП >380 мг/л.час (ОР = 2,34, ДИ = 1,46–3,25)). Риски развития НС, ассоциированные с перечисленными показателями, в 1,5–2 раза выше у курящих (IA), в сравнении с некурящими (IB). В IA группе выявлена сильная корреляционная связь TGF-β2, ЕТ-1 и курения (R = 0,60, при p = 0,000003), а также высокий прогнозируемый риск развития НС при курении >12 лет, уровнях ЕТ-1 >30 пг/мл, TGF β2 <145 пг/мл, ИМТ >30 од. та СРП >14 мг/л.

**Выводы.** Курение – один из наиболее агрессивных ФР развития острой ИБС у женщин, способствующий появлению и прогрессированию других важных ФР, активизации системного воспаления, пероксидации, эндотелиальной дисфункции и возрастанию шансов возникновения НС даже у относительно молодых женщин.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, женщины, курение, относительный риск.

Запорожский  
медичинський журнал.  
2020. Т. 22, № 4(121).  
С. 446-453

Нестабільна стенокардія (НС) – одна з найважливіших клінічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), що загрожує розвитком інфаркту міокарда (ІМ) або призводить до раптової смерті. Чималу увагу наукової та практичної спільноти кардіологів привертають пацієнти жіночої статі, оскільки в останні десятиліття реєструється суттєве збільшення серед них поширеності гострих коронарних синдромів (ГКС), зокрема НС, і вища частота ускладнень порівняно з чоловіками [1,2]. Доведено, наприклад, що впродовж першого та в наступні 5 років після першого ІМ помирає майже у півтора раза більше жінок, ніж чоловіків. У жінок частіше діагностують ГКС без елевачії сегмента ST, що зумовлений коронарним спазмом або спонтанним розшаруванням коронарної артерії (КА). Ризик пізньої госпіталізації, виникнення серцевої недостатності та інших ускладнень також вищий серед жінок. Окремо обговорюється преморбідний метаболічний статус жінок: висока поширеність таких факторів ризику (ФР), як цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія (ДЛП), ожиріння, депресія. Згідно з результатами дослідження INTERHEART, поряд із ДЛП найвагомим ФР розвитку гострих форм ІХС у відносно молодому віці є куріння [1–3].

Куріння входить до трійки ключових ФР розвитку ГКС незалежно від статі, а за результатами дванадцятирічного спостереження Finnmark Study воно назване головною причиною ІМ у жінок, які молодші за 55 років

[1,4]. З кожним роком частка жінок-курців у світі зростає. Наприклад, в Україні вона збільшилась втричі за останні тридцять років [5]. У деяких європейських країнах також констатують високі рівні поширеності куріння серед жінок (17 % у популяції [6], 36 % – серед пацієток з ІМ [7]), що пов'язують зі зростанням серцево-судинної захворюваності та смертності в жіночій популяції. Навіть неінтенсивне активне чи пасивне куріння підвищує ймовірність розвитку ІМ в осіб жіночої статі, причому у молодшому віці [1,7], хоча цей зв'язок міцнішає зі збільшенням тривалості куріння та кількості вичурених сигарет. Куріння впливає на всі основні ланки патогенезу ГКС, погіршує його перебіг і прогноз [1,7–11]. Але залишаються остаточно не з'ясованими питання прогностичного значення куріння в розвитку НС серед жінок.

### Мета роботи

З'ясувати поширеність, взаємозв'язки та прогностичне значення основних факторів ризику НС у жінок залежно від фактора куріння.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідження включили 225 жінок, серед них – 150 пацієток із НС (I група) (середній вік – 55,73 ± 1,95 року) та 75 практично здорових жінок (II група) (середній вік –

**Таблиця 1.** Поширеність основних факторів ризику та середні значення показників у пацієнток із НС (ІА, ІБ) і здорових жінок (ІІА, ІІБ) залежно від звички куріння

Фактори ризику	Підгрупа ІА n = 86	Підгрупа ІБ n = 64	Підгрупа ІІА n = 45	Підгрупа ІІБ n = 30
АГ, %	77,90*#Δ	51,56	17,78*	6,67
ДЛП, %	88,37*#Δ	60,94	53,33	43,33
ОТ >88 см, %	74,42*#Δ	62,83	33,33*	60,00
ОТ, см	98,43 ± 1,55*#Δ	94,21 ± 2,13	83,36 ± 3,45	85,55 ± 2,67
ОТ/ОС >0,85 од, %	65,12*#Δ	46,88	35,56*	43,33
ОТ/ОС, од	0,96 ± 0,02	0,87 ± 0,01	0,81 ± 0,01	0,78 ± 0,01
ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , %	34,88*#Δ	21,88	17,78*	23,34
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,56 ± 1,33*#Δ	27,43 ± 1,98	24,46 ± 4,21*	26,12 ± 2,54
ЦД, %	34,88*#Δ	18,75	0,00	0,00

\*: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп А та Б; #: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп ІА та ІІА; Δ: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп ІА та ІІБ.

**Таблиця 2.** Середні рівні основних показників ліпідного спектра крові, вуглеводного обміну, ендотеліальної дисфункції та запалення у групах хворих на НС (ІА, ІБ) і практично здорових жінок (ІІА, ІІБ) залежно від звички куріння

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа ІА n = 86	Підгрупа ІБ n = 64	Підгрупа ІІА n = 45	Підгрупа ІІБ n = 30
ЗХС, ммоль/л	6,72 ± 0,23*#Δ	5,96 ± 0,34	5,12 ± 0,26*	5,03 ± 0,14
ХСЛПВГ, моль/л	0,94 ± 0,02*#Δ	1,04 ± 0,02	1,18 ± 0,02	1,23 ± 0,03
ХСЛПНГ, моль/л	4,38 ± 0,16*#Δ	3,64 ± 0,28	2,15 ± 0,23*	1,98 ± 0,18
АпоВ, г/л	1,60 ± 0,02*Δ	1,25 ± 0,02	1,14 ± 0,03	1,11 ± 0,06
АпоА1, г/л	0,79 ± 0,01*#Δ	0,93 ± 0,01	0,99 ± 0,06	1,07 ± 0,05
АпоВ/АпоА1, од.	2,09 ± 0,01*#Δ	1,36 ± 0,02	1,39 ± 0,18*	1,30 ± 0,21
НЬА1с, %	6,58 ± 0,10*#Δ	6,22 ± 0,12	5,72 ± 0,10	5,39 ± 0,07
TGF-β2, пг/мл	172,02 ± 4,53*#Δ	213,36 ± 6,87	242,31 ± 4,25	257,15 ± 7,94
eNOS, пг/мл	127,97 ± 1,30*#Δ	185,50 ± 3,68	195,53 ± 5,67	230,27 ± 6,32
ЕТ-1, пг/мл	17,22 ± 1,07*#Δ	9,92 ± 0,08	7,12 ± 0,45	6,82 ± 0,21
МДА, нмоль/мл	0,73 ± 0,01*#Δ	0,63 ± 0,01	0,60 ± 0,01	0,51 ± 0,01
ЦП, мг/л.год	461,62 ± 7,14*#Δ	421,42 ± 14,01	402,08 ± 15,8	393,01 ± 20,42
СРП, мг/мл	7,86 ± 0,51*#Δ	5,54 ± 0,16	2,50 ± 0,14*	1,20 ± 0,08
ФГ, г/л	5,77 ± 0,15*#Δ	4,78 ± 0,14	3,85 ± 0,01*	2,78 ± 0,05

\*: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп А та Б; #: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп ІА та ІІА; Δ: p < 0,05 – різниця між показниками підгруп ІА та ІІБ.

53,38 ± 2,91 року). Діагноз НС встановлювали згідно з рекомендаціями ESC із лікування ГКС без стійкої елевації сегмента ST (2015) та положеннями клінічного протоколу «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST» (2016) [12,13]. Залежно від статусу курця всіх обстежених поділили на підгрупи: А – курці, Б – некурці. У результаті сформували чотири підгрупи: ІА – жінки-курці, які хворі на НС (n = 86, середній вік – 51,47 ± 2,34 року), ІБ – жінки-некурці, які хворі на НС (n = 64, середній вік – 59,57 ± 3,48 року), ІІА – практично здорові жінки-курці (n = 45, середній вік – 52,78 ± 2,52 року), ІІБ – практично здорові жінки-некурці (n = 30, середній вік – 54,81 ± 3,21 року).

У всіх обстежених проводили детальний збір анамнезу та комплекс клінічних методів дослідження з метою з'ясування ФР, метаболічного статусу та статусу курця. Згідно з критеріями The Behavioral Risk Factor Surveillance System, курцями вважають осіб, які курять щодня чи іноді та викурили більше ніж 100 сигарет протягом життя [14,15]. Визначали основні показники ліпідного та вуглеводного обміну: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів низької (ХСЛПНГ) і високої густини (ХСЛПВГ), тригліцериди (ТГ), аполіпропротеїни А1 (АпоА1) і В (АпоВ), рівень сечової

кислоти (СК) і глікозильованого гемоглобіну (НЬА1с), концентрацію у крові трансформувального фактора росту (TGF-β2), С-реактивного протеїну (СРП), ендотеліну-1 (ЕТ-1), ендотеліальної NO-синтази (eNOS), загального фібриногену (ФГ), церулоплазміну (ЦП) тамалонового діальдегіду (МДА). Вимірювали окружність стегон (ОС, см) та окружність талії (ОТ, см), обчислювали співвідношення ОТ/ОС та індекс маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup>).

Статистично опрацювали результати за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel 2016 і Statistics ver. 10. Для оцінювання міжгрупової різниці між показниками використовувалась кореляційний аналіз за методом Пірсона. Вплив ФР оцінювали за показником відносного ризику (ВР) із розрахунком 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Вірогідно вважали різницю при p < 0,05. Проведено багатофакторний кореляційно-регресійний аналіз для оцінювання сумарного впливу факторів ризику та ступеня впливу на розвиток НС кожного з введених у мультифакторну модель чинників. Перевірку статистичної значущості результатів здійснили за допомогою обчислення критерію Фішера (F), результати якого зрівняли зі стандартними таблицями Фішера: F фактичне > F табл. свідчило про адекватність побудованої моделі.

## Результати

Розподіл пацієнток із НС за статусом курця дав можливість встановити: в жінок-курців (ІА, середній вік 51,47 ± 2,34 року) НС виникає приблизно на 8,1 року вірогідно раніше, ніж у жінок-некурців (ІБ, середній вік – 59,57 ± 3,48 року). Аналіз поширеності ФР у підгрупах показав, що порівняно з хворими на НС без звички куріння (ІБ) серед жінок, які курили (ІА), реєструється вірогідно більша частка осіб із ДЛП (88,37 % (ІА) проти 60,94 % (ІБ)), АГ (77,90 % (ІА) проти 51,56 % (ІБ)), ЦД (34,88 % (ІА) проти 18,75 % (ІБ)) та ожирінням (34,88 % (ІА) проти 21,88 % (ІБ)) (табл. 1).

Частка осіб з АГ і ДЛП виявилась вірогідно більшою в підгрупах курців порівняно з некурцями. Серед пацієнток із НС відсоток хворих на ЦД також вірогідно переважав у підгрупі жінок із фактором куріння (ІА). Поширенішим серед пацієнток-курців (ІА) було й ожиріння (ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>). Водночас серед практично здорових жінок, навпаки, частка осіб з ожирінням у групі курців (ІІА) була вірогідно на третину меншою, ніж у жінок без фактора куріння (ІІБ). Подібна тенденція спостерігалась і під час аналізу показників абдомінального типу ожиріння (табл. 1). Серед пацієнток, які курили (ІА), у 84,9 % випадків виявляли поєднання понад три ФР (проти 62,5 % (ІБ), p < 0,05), а у 34,9 % з них – понад п'ять, що в 1,4–2,5 рази більше, ніж серед жінок без цього чинника (ІБ) (13,9 %, p < 0,05).

Щодо порушень ліпідного обміну, то більш несприятливі зміни у вигляді підвищення рівня ЗХС, ХСЛПНГ, ТГ, АпоВ і співвідношення АпоВ/АпоА1, зниження вмісту ХСЛПВГ та АпоА1 спостерігали в пацієнток із НС (ІА, ІБ) порівняно зі здоровими (ІІА, ІІБ). Виразність цих змін була прямо пов'язана із фактором куріння, причому як серед хворих на НС (ІА), так і серед відносно здорових жінок-курців (ІІА). Вірогідно найвищі середні рівні атерогенних фракцій ліпідів і найбільша частка осіб із порушеннями ліпідного обміну виявлені в жінок ІА групи, тобто у хворих на НС із фактором куріння (табл. 2).



Серед включених у дослідження жінок вищі показники вільнорадикального окиснення, активності системного запалення та найменший рівень ендотеліального захисту також виявляли в підгрупах осіб із фактором куріння (IA, IIA) порівняно з некурцями (IB, IIB). Водночас найвищі середні значення МДА, ЦП, ET-1, СРП та ФГ, а також найбільший відсоток осіб із перевищенням референтних значень цих показників відзначали в групі жінок-курців із НС (IA) (табл. 2). Отже, в цій же групі пацієнок реєстрували і найнижчі значення TGF- $\beta$ 2 й eNOS, а також найменший відсоток осіб із нижчими за припустимі рівні цих показників. Результати, що отримали, підтверджують несприятливий вплив куріння як чинника, що істотно збільшує ризик розвитку НС, порівняно з жінками без цього ФР.

Здійснили оцінювання прогностичного значення окремих чинників щодо їхнього впливу на ризик виникнення НС у жінок залежно від статусу куріння (табл. 3).

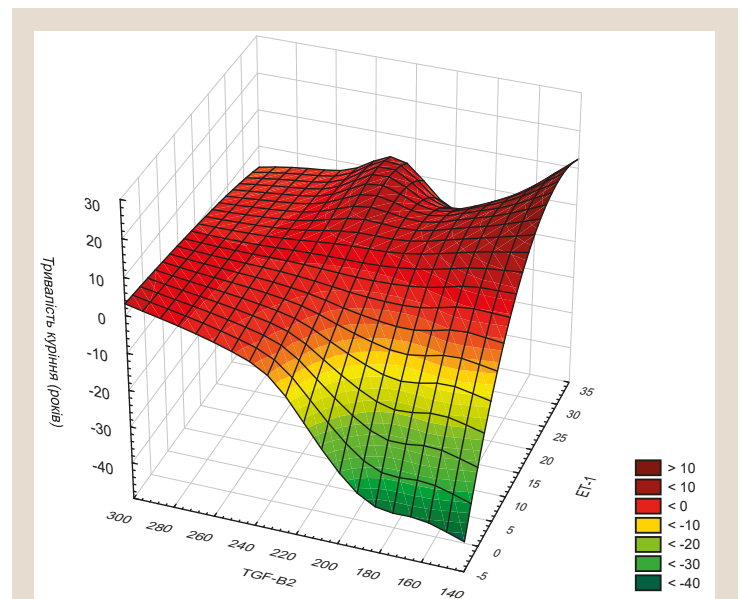
Встановлено, що в пацієнок-курців (IA) ризик НС найчастіше пов'язаний із порушеннями ліпідного обміну атерогенного характеру. Зокрема, підвищення рівнів ЗХС >4 ммоль/л і ХСЛПНГ >1,8 ммоль/л збільшує шанси розвитку НС у 9,3–12,0 раза (відповідно, ВР = 12,02, ДІ = 8,12–16,32, та ВР = 9,32, ДІ = 6,13–12,56,  $p < 0,05$ ), зниження ХСЛПВГ <1,2 ммоль/л – майже в 4 рази (ВР = 3,91, ДІ = 2,12–5,45,  $p < 0,05$ ).

Достовірно високі шанси розвитку НС в осіб із фактором куріння реєструються за наявності АГ (ВР = 3,49, ДІ = 2,96–4,25); розвитку вираженої ендотеліальної дисфункції (ET-1 >7,87 пг/мл (ВР = 7,44, ДІ = 2,89–6,21); eNOS <180 пг/мл (ВР = 3,42, ДІ = 2,16–4,78); TGF- $\beta$ 2 <168 пг/мл (ВР = 4,13; ДІ = 2,78–5,92)), підвищенні ПОЛ (МДА >0,45 нмоль/мг (ВР = 2,89, ДІ = 1,55–3,91), ЦП >380 мг/л.год (ВР = 2,34, ДІ = 1,46–3,25)) та активності системного запалення (СРП >3 мг/л (ВР = 3,62, ДІ = 2,15–4,56)) (табл. 3). У осіб, які курять (IA), ризики розвитку НС, що пов'язані з переліченими показниками, у 1,5–2 рази вищі, ніж у жінок статусу курця (IB). Фактор куріння як самостійний чинник збільшує ризик розвитку НС у 4 рази (ВР = 4,10, ДІ = 2,18–6,12) (табл. 3).

Аналіз кореляційних зв'язків засвідчив: у жінок-курців (IA) ступінь проатерогенних змін ліпідного обміну прямо пов'язаний із вираженістю ендотеліальної дисфункції та зниженням рівня TGF- $\beta$ 2. Зокрема, в жінок IA підгрупи рівень ХСЛПНГ вірогідно прямо корелював зі співвідношенням АпоВ/АпоА1 ( $r = 0,67$ ), Апо В ( $r = 0,45$ ), ET-1 ( $r = 0,57$ ), МДА ( $r = 0,31$ ), ЦП ( $r = 0,25$ ), тоді як рівень ХСЛПВГ – із вмістом у крові eNOS, TGF- $\beta$ 2 та АпоА1 (відповідно,  $r = 0,51$ ,  $r = 0,52$ ,  $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ), та обернено – зі співвідношенням АпоВ/АпоА1, АпоВ, ET-1, ЦП та МДА (відповідно,  $r = -0,44$ ,  $r = -0,37$ ,  $r = -0,43$ ,  $r = -0,31$ ,  $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ). Отже, у хворих на НС жінок-курців (IA) виявлені вірогідні прями кореляційні зв'язки високої та середньої сили між порушеннями ліпідтранспортної системи (АпоВ/АпоА1), ступенем активності системного запалення та ПОЛ, схильністю до вазоспазму (ET-1). Тобто куріння сприяє збільшенню виразності системного запалення поряд із погіршенням ліпідного обміну та поглибленням ендотеліальної дисфункції (табл. 4). У підгрупі хворих на НС без фактора куріння (IB) кореляційні зв'язки між аналізованими показниками були істотно слабшої сили або ж відсутні.

**Таблиця 3.** Співвідношення шансів виникнення НС у пацієнок IA та IB підгруп порівняно зі здоровими жінками (IIA та IIB) залежно від окремих факторів ризику

Фактори ризику	Підгрупа IA, n = 86		Підгрупа IB, n = 64	
	ВР	95 % ДІ	ВР	95 % ДІ
Куріння	4,10	2,18–6,12	–	–
АГ	3,49	2,96–4,25	2,41	1,51–3,62
ЗХС >4 ммоль/л	12,02	8,12–15,92	4,21	2,13–6,72
ХСЛПВГ <1,2 ммоль/л	3,91	2,12–5,45	1,83	0,92–3,02
ХСЛПНГ >1,8 ммоль/л	9,32	6,13–12,56	3,56	2,12–4,91
TG >1,7 ммоль/л	1,81	0,93–3,11	1,07	0,34–2,14
АпоВ/АпоА1 >0,85	2,69	1,15–4,21	1,35	0,52–2,34
ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	2,54	1,54–3,54	1,61	0,65–2,71
ОТ/ОС >0,85 од	2,19	1,12–3,19	1,83	0,81–2,91
ЦД	2,23	1,22–3,24	1,56	0,85–2,97
НьА1с >6,1 %	3,02	1,89–4,35	2,08	1,21–2,98
TGF- $\beta$ 2 <168 пг/мл	4,13	2,78–5,92	2,21	1,32–3,56
МДА >0,45 нмоль/мг	2,89	1,55–3,91	1,42	0,78–2,18
eNOS <180 пг/мл	3,42	2,16–4,78	1,63	0,98–2,64
ET-1 >7,87 пг/мл	7,44	2,89–6,21	2,62	1,58–3,52
СРП >3 мг/л	3,62	2,15–4,56	1,78	0,95–2,76
ФГ >4 г/л	3,12	1,56–4,49	1,98	1,05–3,12



**Рис. 1.** 3D-схема багатофакторних кореляційних взаємозв'язків між тривалістю куріння (в роках), TGF- $\beta$ 2 (мг/мл) та ET-1 (нг/мл) у жінок IA підгрупи.

Здійснили багатофакторний кореляційно-регресійний аналіз, який дав можливість встановити сильний достовірний зв'язок між тривалістю куріння, рівнями TGF- $\beta$ 2 та ET-1 ( $R = 0,60$ ,  $p = 0,000003$ ) (рис. 1). Кореляції за окремими показниками досягали таких значень: TGF- $\beta$ 2 = -0,42; ET-1 = 0,294 ( $p = 0,0177$ ,  $F = 7,47$  ( $F$  табл = 1,70)). У жінок-курців IA групи виявлено значний високий прогнозований ризик розвитку НС при стажі куріння >12 років, TGF- $\beta$ 2 <160 пг/мл та ET-1 >30 пг/мл, помірний ризик – при тривалості куріння >5 років, TGF- $\beta$ 2 <200 пг/мл, ET-1 >10 пг/мл.

У цій самій групі жінок (IA) встановлено сильний зв'язок між тривалістю куріння та рівнями СРП, ХСЛПНГ й ХСЛПВГ ( $R = 0,934$ ,  $p = 0,00001$  при  $F = 186,818$  ( $F$  табл. = 1,70)), а також між рівнем СРП (мг/л), ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)

і TGF- $\beta$ 2 (мг/мл) ( $R = 0,75$ ,  $p = 0,00002$  при  $F = 37,07$  ( $F$  табл. = 1,70)). Високий прогнозований ризик НС спостерігається при значеннях СРП  $>14$  мг/л, ІМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> і TGF- $\beta$ 2  $<145$  пг/мл, помірний ризик – ІМТ  $>27$  од., СРП  $>8$  мг/л, TGF- $\beta$ 2  $< 165$  пг/мл.

## Обговорення

На думку експертів American Heart Association (AHA, 2016) [1], проблема гострих форм ІХС у жінок залишається недостатньо вивченою та недооціненою, незважаючи на більшу кількість ускладнень та вищу смертність порівняно з чоловіками. У жінок частіше, ніж у чоловіків діагностують саме ГКС без елевації сегмента ST (у тому числі НС) і неоструктивну ІХС, нетипові патогенетичні механізми розвитку ГКС (спазм, дисекцію коронарної артерії), а також констатують суттєво важчий преморбідний стан. Зокрема, жінки мають вірогідно вищу поширеність і важкість ЦД, АГ, порушень ліпідного обміну, ожиріння, депресії, серцевої та ниркової дисфункції, вищі рівні СРП [1,7,16–18], а також часте поєднання цих чинників. У понад половини пацієнтів жіночої статі виявляють кластер із трьох і більше метаболічних факторів високого СС-ризик. Накопичення протягом життя цих чинників створює передумови не тільки для стрімкого зростання загального СС-ризику внаслідок інтенсифікації коронароатерогенезу, але й для розвитку яєчникомової дисфункції (недостатності, передчасного або «раннього» клімаксу), що, своєю чергою, призводить до зниження «гормонального захисту» та збільшення частоти ГКС у молодших, ніж раніше вважалося, жінок. Автори дослідження VIRGO study відзначають значущо гірший преморбідний стан і метаболічні порушення навіть у відносно молодих жінок з ІМ порівняно з чоловіками відповідного віку [1,18].

Фактор куріння (причому як активного, так і пасивного) пришвидшує погіршення метаболічного статусу, що виявляється передусім прогресуванням проатерогенних змін ліпідного обміну: збільшенням рівнів ЗХС, ХСЛПНГ, ТГ і зниженням ХСЛПВГ. Описані зміни корелюють з інтенсивністю куріння та є виразнішими в осіб жіночої статі [7,8]. Куріння у хворих на ЦД, окрім несприятливого впливу на ліпідний профіль, погіршує контроль рівня HbA1c і спричиняє частіший розвиток ангіопатій [9]. У нашому дослідженні вірогідно найгірший стан ліпідного обміну зареєстрований саме у групі жінок-курців (ІА).

Компонентам сигаретного диму притаманні також потужні прооксидантні та прозапальні властивості. Збільшення у крові рівнів окисленого ХСЛПНГ [8], вільних радикалів, прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 і TNF- $\alpha$ , ФГ, СРП тощо) внаслідок куріння відіграє ключову роль у пошкодженні ендотелію та ендотеліальній дисфункції, розвитку атеросклерозу та збільшенні ризику ГКС [10]. Згідно з даними обстеження майже 19 тисяч американців, які старші за 18 років, з'ясували, що куріння сигарет пов'язане з підвищенням рівнів СРП, ФГ і гомоцистеїну (BP, відповідно, 1,98; 2,15 і 2,10), що має лінійну залежність від інтенсивності та тривалості куріння [11]. Ми встановили, що розвиток НС у жінок-курців відбувається в умовах високої активності системного запалення й вільнорадикального окиснен-

ня та низького рівня ендотеліального захисту, про що свідчать вірогідно найвищі середні значення СРП, ФГ, МДА, ЦП, ET-1 і найнижчі – eNOS, TGF  $\beta$ 2 порівняно як із пацієнтками-некурцями (ІБ), так і практично здоровими жінками з і без фактора куріння (ІІА та ІІБ). Серед них також була найбільша частка осіб із нижчими за референтні значення рівнями eNOS, TGF  $\beta$ 2. Відомо, що TGF- $\beta$ 2 бере участь у різних проатерогенних процесах, включаючи порушення ліпідного обміну, фіброз, імунне регулювання, ангіогенез, та виконує різноманітні функції, зокрема володіє сильною протизапальною дією, інгібує TNF- $\alpha$  та експресію рецепторів ЛПДНГ, що сповільнює переродження макрофагів у піністі клітини. Обговорюється здатність TGF- $\beta$ 2 сприяти розвитку колатерального кровообігу в умовах хронічної недостатності коронарного кровопостачання, як-от: брати участь у формуванні судин із добре розвинутою медією та поліпшувати кровопостачання ішемізованого міокарда. Знижений синтез TGF- $\beta$ 2 виявляють у курців, він свідчить про зниження судинного захисту [19,20]. Отримані нами дані показують, що куріння істотно погіршує ліпідний обмін, збільшує прозапальне тло і прооксидантну активність, погіршує стан і функцію ендотелію, що відіграє вирішальну роль у розвитку НС навіть у відносно молодих жінок. Згідно з даними нашого дослідження, НС у жінок-курців (ІА) виникає в середньому на 8,1 року раніше, ніж у жінок-некурців (ІБ).

Досліджуючи вплив окремих факторів ризику на шанси розвитку НС у жінок, встановили, що в пацієнок із фактором куріння (ІА) він найтісніше пов'язаний з атерогенною ДЛП, а також іншими факторами. Зокрема, перевищення цільових значень рівнів ЗХС і ХС у курців збільшує ризик НС у 9,3–12,0 раза, зниження концентрації ХСЛПВГ – у 3,9 раза, наявність АГ, підвищення HbA1c, СРП, ET-1, зниження eNOS і TGF- $\beta$ 2 – у 3,0–7,4 раза. Шанси розвитку НС, що пов'язані з переліченими показниками, виявились у 1,5–2 раза вищими в жінок із фактором куріння (ІА) порівняно з жінками без нього (ІБ). Фактор куріння як самостійний чинник збільшував шанси розвитку НС у 4 рази (BP = 4,10, ДІ = 2,18–6,12). Результати, що одержали, узгоджуються з даними інших авторів. Зокрема, аналіз ризиків розвитку ІМ серед 471 998 британців без ССЗ (56 % жінок) засвідчив їхній вірогідний зв'язок з АГ, ЦД та інтенсивністю куріння незалежно від статі. Однак у жінок ці зв'язки виявились виразнішими, ніж у чоловіків, і не послаблялись із віком [21]. У дослідженні INTERHEART повідомлялось про вищі коефіцієнти ризику ІМ у жінок з АГ, ніж у чоловіків (BP = 2,95, ДІ = 2,66–3,28) проти BP = 2,32, ДІ = 2,16–2,48). У цьому дослідженні статус курця збільшував імовірність розвитку ІМ приблизно втричі [22]. Інші автори повідомляють про те, що найбільші ризики щодо СС-смерті впродовж перших 10 років спостереження в жінок були пов'язані з курінням і ЦД (відповідно, BP = 5,38, ДІ = 2,99–9,67; BP = 3,84, ДІ = 1,82–8,13) [23]. У результаті 11-річного норвезького дослідження (Tromso), що включало 11 762 чоловіки та 13 206 жінок, найсильніший зв'язок із ризиком розвитку ІМ продемонструвало куріння (і активне, і пасивне), причому цей зв'язок виявився міцнішим у жінок (особливо молодших вікових груп), ніж у чоловіків, навіть при врахуванні віку та інших факторів ризику [7]. Під

час дослідження Third National Health and Nutrition Examination Survey, яке провели у США (1988–1994), продемонстровано зв'язок куріння сигарет із подвоєнням ризику підвищення рівнів СРП і ФГ у курців [11]. За результатами нашого дослідження доведено високий прогнозований ризик розвитку НС у жінок при тривалості куріння >12 років, рівні ET-1 >30 пг/мл, TGF  $\beta$ 2 <145 пг/мл, ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup> і СРП >14 мг/л.

Отже, куріння є одним із найагресивніших чинників розвитку ГКС у жінок, що зумовлює появу та прогресування інших важливих факторів ризику: АГ, ДЛП, підвищення рівня СРП тощо. Тривала експозиція диму сигарет істотно погіршує ліпідний обмін і збільшує прозапальне тло, впливаючи практично на всі основні ланки розвитку коронарного атеросклерозу та його дестабілізації, що призводить до збільшення шансів виникнення НС навіть у відносно молодих жінок. Під час і первинної, і вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у жінок особливу увагу слід приділяти обов'язковій і безумовній відмові від активного куріння, зменшенню ризику дії вторинного диму, а також ретельному моніторингу показників ліпідного обміну та інших факторів ризику.

## Висновки

1. НС у жінок із фактором куріння виникає приблизно на 8 років раніше, ніж в осіб без цього чинника. Порівняно з пацієнтками-некурцями, здоровими особами з і без звички куріння, у них достовірно частіше діагностують атерогенну ДЛП, АГ, ЦД, ожиріння, поєднання понад 3 (84,9 %) і більше ніж 5 ФР (34,9 %).

2. У пацієнток-курців реєструються найтяжчі порушення ліпідного обміну, найвища активність системного запалення й вільнорадикального окиснення, а також найнижчий рівень ендотеліального захисту, виразність яких прямо корелює з інтенсивністю куріння.

3. Відносний ризик розвитку НС у жінок-курців найтісніше пов'язаний із дисліпідемією (ЗХС >4,0 ммоль/л (ВР = 12,02, ДІ = 8,12–16,32); ХСЛПНГ >1,8 ммоль/л (ВР = 9,32, ДІ = 6,13–12,56)), ендотеліальною дисфункцією (ET-1 >7,87 пг/мл (ВР = 7,44, ДІ = 2,89–6,21); eNOS <180 пг/мл (ВР = 3,42, ДІ = 2,16–4,78); TGF- $\beta$ 2 <168 пг/мл (ВР = 4,13; ДІ = 2,78–5,92)) та запаленням ((СРП > 3 мг/л (ВР = 3,62, ДІ = 2,15–4,56) і є за цими показниками у 1,5–2 рази достовірно вищим, ніж у жінок без фактора куріння.

4. У жінок-курців виявлено сильний множинний кореляційний зв'язок тривалості куріння та рівнями TGF- $\beta$ 2 і ET-1 (R = 0,60, p = 0,000003), а також між рівнем СРП (мг/л), ІМТ і TGF- $\beta$ 2 (мг/мл) (R = 0,75, p = 0,00002). Доведено високий прогнозований ризик розвитку НС при тривалості куріння >12 років, рівнях ET-1 >30 пг/мл, TGF  $\beta$ 2 < 145 пг/мл, ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup> і СРП >14 мг/л.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 29.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.02.2020

## Відомості про авторів:

Соломенчук Т. М., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6153-0457](https://orcid.org/0000-0002-6153-0457)

Бедзай А. О., канд. мед. наук, асистент каф. сімейної медицини ФПО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5916-3715](https://orcid.org/0000-0002-5916-3715)

Процько В. В., канд. мед. наук, асистент каф. сімейної медицини ФПО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7883-9306](https://orcid.org/0000-0001-7883-9306)

Луцька В. Л., аспірант каф. сімейної медицини ФПО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1444-6399](https://orcid.org/0000-0003-1444-6399)

## Information about authors:

Solomenchuk T. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Postgraduate Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Bedzai A. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Family Medicine, Postgraduate Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Protsko V. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Family Medicine, Postgraduate Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Lutska V. L., MD, Postgraduate Student of the Department of Family Medicine, Postgraduate Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Соломенчук Т. Н., д-р мед. наук, профессор каф. семейной медицины ФПО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Бедзай А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. семейной медицины ФПО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Процько В. В., канд. мед. наук, ассистент каф. семейной медицины ФПО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Луцька В. Л., аспирант каф. семейной медицины ФПО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

## Список літератури

- [1] Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association / L. S. Mehta et al. *Circulation*. 2016. Vol. 133. Issue 9. P. 916-947. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000351>
- [2] Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review / H. L. Nguyen, J. S. Saczynski, J. M. Gore, R. J. Goldberg. *Circulation: Cardiovascular quality and outcomes*. 2010. Vol. 3. Issue 1. P. 82-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.884361>
- [3] Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf et al. *The Lancet*. 2004. Vol. 364. Issue 9438. P. 937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
- [4] Njølstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P. G. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996. Vol. 93. Issue 3. P. 450-456. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.3.450>
- [5] Горбась І. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування. *Практична ангіологія*. 2010. № 9-10. URL : <https://angiology.com.ua/ua-issue-article-357#Epidemiologichna-situaciya-shchodo-sercevo-sudinnih-zahvoryuvan-v-Ukrayini-richne-monitoruvannya>
- [6] Iversen B., Jacobsen B. K., Løchen M.-L. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *European journal of epidemiology*. 2013. Vol. 28. Issue 8. P. 659-667. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9785-z>



- [7] Risk of incident myocardial infarction by gender: Interactions with serum lipids, blood pressure and smoking. The Tromsø Study 1979-2012 / G. Albrektsen et al. *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 261. P. 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.009>
- [8] Comparative study of lipid profile on healthy smoker and non smokers / N. Joshi, C. Shah, H. Mehta, P. Gokhle. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2013. Vol. 2. Issue 3. P. 622-626. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2013.210420131>
- [9] Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis / D. Kar et al. *Cardiovascular diabetology*. 2016. Vol. 15. Issue 1. P. 158. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0475-5>
- [10] Pittilo M. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *International journal of experimental pathology*. 2000. Vol. 81. Issue 4. P. 219-230. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2613.2000.00162.x>
- [11] Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States / L. A. Bazzano et al. *Annals of internal medicine*. 2003. Vol. 138. Issue 11. P. 891-897. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00010>
- [12] 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) / M. Roffi et al. *European heart journal*. 2016. Vol. 37. Issue 3. P. 267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- [13] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі без елеватції сегмента ST : наказ МОЗ України від 03.03.2016 № 164. URL : <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25691>
- [14] State smoking prevalence estimates: a comparison of the Behavioral Risk Factor Surveillance System and current population surveys / D. R. Arday et al. *American journal of public health*. 1997. Vol. 87. Issue 10. P. 1665-1669. <https://doi.org/10.2105/ajph.87.10.1665>
- [15] Evidence of the Impact of the Tips From Former Smokers Campaign: Results From the Behavioral Risk Factor Surveillance System / K. C. Davis et al. *Preventing chronic disease*. 2019. Vol. 16. P. E137. <https://doi.org/10.5888/pcd16.190110>
- [16] Moshki M., Zareie M., Hashemizadeh H. Sex differences in Acute Myocardial Infarction. *Nursing and midwifery studies*. 2015. Vol. 4. Issue 1. P. e22395. <https://doi.org/10.17795/nmsjournal22395>
- [17] Sex differences in young patients with acute myocardial infarction / G. Egiziano et al. *Diabetic medicine*. 2013. Vol. 30. Issue 3. P. e108-e114. <https://doi.org/10.1111/dme.12084>
- [18] Gender differences in pre-event health status of young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis / R. P. Dreyer et al. *European heart journal: Acute cardiovascular care*. 2016. Vol. 5. Issue 1. P. 43-54. <https://doi.org/10.1177/2048872615568967>
- [19] Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome / K. Aihara et al. *Cardiology research and practice*. 2010. Vol. 2011. P. 175381. <https://doi.org/10.4061/2011/175381>
- [20] Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants / C. A. Argmann et al. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001. Vol. 21. Issue 12. P. 2011-2018. <https://doi.org/10.1161/hq1201.099426>
- [21] Millett E., Peters S., Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018. Vol. 363. P. k4247. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4247>
- [22] Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study / S. S. Anand et al. *European heart journal*. 2008. Vol. 29. Issue 7. P. 932-940. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn018>
- [23] Association of traditional risk factors with cardiovascular death across 0 to 10, 10 to 20, and >20 years follow-up in men and women / J. D. Berry et al. *American Journal of Cardiology*. 2008. Vol. 101. Issue 1. P. 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.07.079>
- [3] Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L., & INTERHEART Study Investigators. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 364(9438), 937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
- [4] Njølstad, I., Arnesen, E., & Lund-Larsen, P. G. (1996). Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*, 93(3), 450-456. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.3.450>
- [5] Horbas, I. M. (2010). Epidemiolohichna sytuatsiia shchodo sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan v Ukraini: 30-richne monitoruvannia [Epidemiological situation of cardiovascular diseases in Ukraine: 30-year monitoring]. *Praktychna anhiolohiia*, (9-10). <https://angiology.com.ua/ua-issue-article-357#Epidemiolohichna-situatsiia-shchodo-sercevo-sudynnykh-zakhvoriuvan-v-Ukraini-richne-monitoruvannia> [in Ukrainian].
- [6] Iversen, B., Jacobsen, B. K., & Løchen, M.-L. (2013). Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *European journal of epidemiology*, 28(8), 659-667. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9785-z>
- [7] Albrektsen, G., Heuch, I., Løchen, M. L., Thelle, D. S., Wilsgaard, T., Njølstad, I., & Børnå, K. H. (2017). Risk of incident myocardial infarction by gender: Interactions with serum lipids, blood pressure and smoking. *The Tromsø Study 1979-2012. Atherosclerosis*, 261, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.009>
- [8] Joshi, N., Shah, C., Mehta, H., & Gokhle, P. (2013). Comparative study of lipid profile on healthy smoker and non smokers. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 2(3), 622-626. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2013.210420131>
- [9] Kar, D., Gillies, C., Zaccardi, F., Webb, D., Seidu, S., Tesfaye, S., Davies, M., & Khunti, K. (2016). Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*, 15(1), Article 158. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0475-5>
- [10] Pittilo, M. (2000). Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *International journal of experimental pathology*, 81(4), 219-230. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2613.2000.00162.x>
- [11] Bazzano, L. A., He, J., Muntner, P., Vupputuri, S., & Whelton, P. K. (2003). Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Annals of internal medicine*, 138(11), 891-897. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00010>
- [12] Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., Windecker, S., & ESC Scientific Document Group. (2016). 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). *European heart journal*, 37(3), 267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- [13] Ministry of Health of Ukraine. (2016, March 03). *Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennta mediko-tekhnologichnikh dokumentiv zi standartizatsii medichnoi dopomogi pri gostromu koronarnomu sindromi bez elevatsii segmenta ST [About approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care in acute coronary syndrome without ST-segment elevation (No. 164)].* <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25691>
- [14] Arday, D. R., Tomar, S. L., Nelson, D. E., Merritt, R. K., Schooley, M. W., & Mowery, P. (1997). State smoking prevalence estimates: a comparison of the Behavioral Risk Factor Surveillance System and current population surveys. *American journal of public health*, 87(10), 1665-1669. <https://doi.org/10.2105/ajph.87.10.1665>
- [15] Davis, K. C., Murphy-Hoefer, R., Levine, B., King, B. A., Hu, S., & Rodes, R. (2019). Evidence of the Impact of the Tips From Former Smokers Campaign: Results From the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Preventing chronic disease*, 16, Article E137. <https://doi.org/10.5888/pcd16.190110>
- [16] Moshki, M., Zareie, M., & Hashemizadeh, H. (2015). Sex differences in Acute Myocardial Infarction. *Nursing and midwifery studies*, 4(1), Article e22395. <https://doi.org/10.17795/nmsjournal22395>
- [17] Egiziano, G., Akhtari, S., Pilote, L., Daskalopoulou, S. S., & GENESIS (GENEr and Sex Determinants of Cardiovascular Disease) Investigators. (2013). Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabetic medicine*, 30(3), Article e108-e114. <https://doi.org/10.1111/dme.12084>

## References

- [18] Dreyer, R. P., Smolderen, K. G., Strait, K. M., Beltrame, J. F., Lichtman, J. H., Lorenze, N. P., D'Onofrio, G., Bueno, H., Krumholz, H. M., & Spertus, J. A. (2016). Gender differences in pre-event health status of young patients with acute myocardial infarction: A VIRGO study analysis. *European heart journal: Acute cardiovascular care*, 5(1), 43-54. <https://doi.org/10.1177/2048872615568967>
- [19] Aihara, K., Ikeda, Y., Yagi, S., Akaike, M., & Matsumoto, T. (2010). Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome. *Cardiology research and practice*, 2011, Article 175381. <https://doi.org/10.4061/2011/175381>
- [20] Argmann, C. A., Van Den Diepstraten, C. H., Sawyez, C. G., Edwards, J. Y., Hegele, R. A., Wolfe, B. M., & Huff, M. W. (2001). Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 21(12), 2011-2018. <https://doi.org/10.1161/hq1201.099426>
- [21] Millett, E., Peters, S., & Woodward, M. (2018). Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*, 363, Article k4247. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4247>
- [22] Anand, S. S., Islam, S., Rosengren, A., Franzosi, M. G., Steyn, K., Yusufali, A. H., Keltai, M., Diaz, R., Rangarajan, S., Yusuf, S., & INTERHEART Investigators. (2008). Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *European heart journal*, 29(7), 932-940. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn018>
- [23] Berry, J. D., Dyer, A., Carnethon, M., Tian, L., Greenland, P., & Lloyd-Jones, D. M. (2008). Association of traditional risk factors with cardiovascular death across 0 to 10, 10 to 20, and >20 years follow-up in men and women. *American Journal of Cardiology*, 101(1), 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.07.079>