

# АНТИТРОМБОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЫ У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИЕЙ

Крюков Е.В.\*, Паневин Т.С.

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.26.26.010

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Москва

**Резюме.** Климактерическая миокардиодистрофия – заболевание, приводящее к снижению не только качества жизни женщин, но и имеющее важное социально-экономическое значение, то есть приводящее к снижению работоспособности женщин. Остается открытым вопрос об изменении анти-тромбогенной активности стенки сосудов в период пери- и постменопаузы у данной категории больных.

Цель исследования: изучить антитромбогенную активность стенки сосудов у женщин в период пери- и постменопаузы при климактерической миокардиодистрофии.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 330 женщин с климактерической миокардиодистрофией. Антитромбогенную активность сосудистой стенки оценивали на основании антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, которые определяли по методу М.В. Балуды.

Результаты: Из 330 пациенток, страдающих климактерической миокардиодистрофией, снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки имело место у 199 пациенток. Антитромбогенная активность сосудистой стенки оказалась в норме у 131 женщины. При этом снижение оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ) по всем трем компонентам антитромбогенной активности сосудистой стенки.

Заключение: При климактерической миокардиодистрофии отмечается снижение функциональной полноценности стенки сосудов в среднем у 60% пациенток.

**Ключевые слова:** антитромбогенная активность стенки сосудов, климактерическая миокардиодистрофия, менопаузальная гормональная терапия.

## ANTITHROMBOGENIC VESSEL WALL ACTIVITY IN WOMEN WITH CLIMACTERIC MYOCARDIODYSTROPHY DURING THE PERIOD OF PERI- AND POSTMENOPAUSE

Kryukov E.V.\*, Panevin T.S.

The Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of defence of the Russian Federation, Moscow

**Abstract.** Rationale: Climacteric myocardiodystrophy (CM) is a disease that not only leads to the quality of life worsening in females, but also has socioeconomic implications as a disease promoting the decrease in female workability. Whether changes of antithrombogenic vessel wall activity (ATVWA) occur in the peri- and postmenopausal period in this patient category remains unclear.

Study objective: analysis of antithrombogenic vessel wall activity in the peri- and postmenopausal period of females with climacteric myocardiodystrophy.

Materials and methods: The total number of females with CM was 330. Antithrombogenic vessel wall activity was evaluated based on anti-aggregation, anticoagulant, and fibrinolytic activity of vessel walls that were determined according to the method of M.V. Baluda.

Results: Out of 330 patients suffering from climacteric myocardiodystrophy, decreased anti-aggregation, anticoagulant, and fibrinolytic activity of the vessel wall was found in 199 women. Antithrombogenic vessel wall activity was normal in 131 females. With that, the decrease was statistically significant ( $p < 0,001$ ) for all three ATVWA components.

Conclusion: CM is characterized by decreased functional vessel wall adequacy in 60% patients on average.

**Keywords:** antithrombogenic vessel wall activity; climacteric myocardiodystrophy; menopausal hormone therapy.

В основе развития климактерического синдрома лежат расстройства функции гипоталамо-гипофизарной системы, а также нарушение соматических функций, одним из проявлений которых является климактерическая миокардиодистрофия [1; 2]. Назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) может приводить к уменьшению выраженности данного состояния [3; 4].

Эстрогены имеют дозозависимое влияние на гемостаз, контролируют гомеостаз сосудистой стенки и способствуют нормальной функции эндотелиоцитов, вырабатывающей факторы антитромбогенной активности [5–7].

Дефицит эстрогенов в период пери- и постменопаузы приводит к развитию дислипидемии и формированию атеросклеротической бляшки. Важную роль здесь играют как структурные (травматические, реакция антиген-анти-тело на сосудистой стенке и др.), так и функциональные факторы в результате нарушения клеточного метаболизма и эндотелиальной дисфункции. Кроме того, в

генезе данного состояния участвует нарушение работы отдельных функциональных систем сосудистой стенки, в том числе антитромбогенной активности стенки сосудов (АТАСС) [8].

Функциональное повреждение сосудистой стенки включает нарушение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности [8]. В норме гомеостатический баланс обеспечивается синтезом сосудистой стенкой простациклина (который является антиагрегантом и вазодилататором), антитромбина III (главный фактор антикоагуляционной активности), активатора плазминогена и плазменными факторами системы гемостаза, что позволяет поддерживать реологические свойства крови в сосудистом русле, а при наличии дефекта сосудистой стенки – гомеостатический тромбоз [2]. При снижении синтеза факторов антитромбогенной активности усиливается развитие атеросклероза и, соответственно, увеличивается риск тромбоза [9]. Кроме того, увеличивается синтез тромбосана  $A_2$  в тромбоцитах, а

\* e-mail: evgeniy.md@mail.ru

синтез простаглицлина снижается [10]. Ввиду необходимости коррекции данных нарушений, своевременная диагностика и поиск способов коррекции, восстановления тромборезистентности сосудистой стенки является приоритетным направлением.

Целью настоящего исследования было изучение АТАСС у женщин с климактерической миокардиодистрофией в период пери- и постменопаузы.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Проведено когортное многоцентровое одномоментное исследование с оценкой полученных медицинских данных у пациенток с климактерической миокардиодистрофией. Общее количество женщин в период менопаузального перехода составило 330 человек.

## Методы исследования

Антитромбогенную активность сосудистой стенки оценивали на основании антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, которые определяли по методу М.В. Балуды (1993). Кратковременная окклюзия сосудов предплечья, вызываемая наложением манжетки сфигмоманометра на плечо обследуемой, приводила к освобождению в кровь из стенки сосудов здоровых людей активатора плазминогена, антиагрегационного фактора и антитромбина III. Индекс соответствующих показателей рассчитывался как изменение их соотношения до/после окклюзии. Агрегацию тромбоцитов определяли фотометрическим методом по Born с графической регистрацией процесса на агрегометре Labo-med (ФРГ) и «Chrono-log» (США). В качестве индуктора агрегации использовался стандартный реагент фирмы «Sigma» (США) — АДФ в концентрации  $10^{-5}$  ммоль/л. Активность антитромбина III и фибринолитическую активность крови определяли по В.В. Меньшикову. В исследование были включены пациентки, отвечающие следующим критериям: климактерическая миокардиодистрофия, период менопаузального перехода, комплаентность, постоянное проживание в городе Москве.

## Статистический анализ

Для статистической обработки использовались программный продукт STATISTICA12.5 компании StatSoft®, а также статистический пакет AtteStat. Кроме того, для подготовки иллюстраций использовался Microsoft® Excel 2010. В данном исследовании при оценке двусторонних доверительных интервалов и проверке статистических гипотез использовался уровень значимости для двусторонних тестов  $\alpha = 5\%$ . Известно, что возможность применения параметрических методов статистики, являющихся наиболее мощными, определяется близостью анализируемых данных к нормальному закону распределения. Учитывая сравнительно небольшой объем выборки (в анализируемых подгруппах пациентов было

менее 50 чел.), проверка исследуемых показателей на близость к нормальному закону распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test). Статистический анализ данных о пациентках показал, что для всех анализируемых показателей гипотеза о нормальности отклоняется ( $p < 0,05$ ). В зависимости от показателя и вида сравнения при статистической обработке применялись следующие непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) — для сравнения двух независимых количественных или порядковых выборок; T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-ranks test for matched pairs) — для сравнения двух связанных количественных или порядковых выборок с учетом связей; однофакторный дисперсионный анализ Фридмана (Friedman ANOVA) — для сравнения нескольких связанных количественных или порядковых выборок; однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA) — для сравнения нескольких независимых количественных или порядковых выборок; критерий Данна (Bonferroni-Dunn post hoc-test) — для попарного анализа нескольких независимых количественных или порядковых выборок при множественном сравнении. Для оценки доверительных интервалов медианы разности значений исследуемых показателей использовался свободный от распределения доверительный интервал Мозеса, основанный на критерии ранговых сумм Вилкоксона.

## Результаты исследования

Согласно полученным результатам из 330 пациенток, страдающих климактерической миокардиодистрофией, снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки имело место у 199 пациенток. АТАСС оказалась в норме у 131 женщины. При этом снижение оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ) по всем трем компонентам АТАСС. Относительное различие медиан показателей антиагрегационной активности составило 10-12%, антикоагулянтной активности — 56%, фибринолитической активности — 111-113%. Результаты обобщенной оценки показателей АТАСС и референсные диапазоны представлены в табл. 1 и 2.

Таким образом, у больных климактерической миокардиодистрофией риск сниженной АТАСС составляет в среднем 60% (95% ДИ: 55%; 65%).

## Обсуждение

По данным эпидемиологических исследований, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин увеличивается в 3-7 раз в период пери- и постменопаузы [2], что сопровождается формированием и ростом атеросклеротических бляшек. При климактерической миокардиодистрофии имеет место увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, рост содержания фибриногена, а также коагуляционных факторов, дисбаланс в системе гемостаза [6]. Дефицит эстрогенов приводит к снижению

**Табл. 1.** Результаты клинической оценки состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки (АТАСС) у больных климактерической миокардиодистрофией

Показатель	АТАСС			
	в норме		снижена	
Количество случаев	131		199	
Частота встречаемости [95% ДИ]	39,7% [34,6%; 45,1%]		60,3% [54,9%; 65,4%]	
Показатели АТАСС	Значения показателей Me (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )			p
АДФ 10 <sup>-5</sup> М-индуцированная агрегация тромбоцитов:				
– до компрессии, %	59,5	(58,6, 61,8)	66,9	(65,9; 68,2) <0,001
– после компрессии, %	46,9	(45,8; 48,2)	51,6	(51,0; 52,6) <0,001
– индекс	0,78	(0,78; 0,79)	0,77	(0,77; 0,78) <0,001
Активность антитромбина III:				
– до компрессии, %	107	(99; 111)	47	(39; 54) <0,001
– после компрессии, %	135	(126; 141)	59	(50; 68) <0,001
– индекс	1,27	(1,26; 1,28)	1,26	(1,24; 1,30) <0,001
Фибринолитическая активность сосудистой стенки:				
– до компрессии, с	9	(7; 10)	19	(16; 23) <0,001
– после компрессии, с	15	(12; 17)	32	(28; 39) <0,001
– индекс	1,70	(1,67; 1,73)	1,70	(1,68; 1,71) <0,001

Примечание: p – значение согласно U-критерию Манна-Уитни.

**Табл. 2.** Референсные диапазоны показателей антитромбогенной активности сосудистой стенки

Показатели АТАСС	Референсный диапазон
Антиагрегационная активность сосудистой стенки	
АДФ 10 <sup>-5</sup> М-индуцированная агрегация тромбоцитов:	
– до компрессии, %	57,0–63,0
– после компрессии, %	45,0–49,0
– индекс	0,71–0,89
Антикоагулянтная активность сосудистой стенки	
Активность антитромбина III:	
– до компрессии, %	83–128
– после компрессии, %	105–163
– индекс	1,21–1,33
Фибринолитическая активность сосудистой стенки	
– до компрессии, с	5–12
– после компрессии, с	9–20
– индекс	1,60–1,80

активности антитромбина III, показателей фибринолиза в виде уменьшения активности тканевого активатора плазминогена, увеличения образования и активности ИАП-1 [7]. Дисфункция эндотелия и нарушения гуморальной регуляции обуславливают нарушение компенсаторных механизмов у данных пациенток и запускают процессы развития атеросклероза [10]. В данном исследовании было показано, что у больных климактерической миокардиодистрофией риск сниженной АТАСС составляет в среднем 60% [95% ДИ: 55%; 65%].

В настоящее время имеется недостаточно данных о влиянии МГТ на систему гемостаза [11]. Эндотелий сосудов и его целостность являются основой нормального

функционирования кровеносных сосудов и их антитромбогенных свойств. Эндотелиоциты обладают сложной сбалансированной системой синтеза факторов тромбозостойкости. Нормальный эндотелий препятствует активации факторов свертывающей системы крови, активации тромбоцитов, комплемента, лейкоцитов [10]. Антитромбогенная активность представлена факторами, синтезируемыми стенкой сосудов: антиагреганты — простагландин и биологическая субстанция с ММ 55000, антикоагулянты — антитромбин III, альфа-макроглобулин, протеин С, протеин S, тромбомодулин, АТФ, активатор плазминогена, а также отрицательный заряд внутренней поверхности эндотелия [8]. Поскольку эндотелий имеет рецепторы к эстрадиолу, вопросы влияния МГТ на синтез вышеупомянутых факторов в эндотелии стенки сосудов на клеточном уровне, а также эффективности данного метода у пациенток с климактерической миокардиодистрофией в период менопаузального перехода остаются актуальными. Ранее показано, что стандартная МГТ с дидрогестероном способна восстановить АТАСС при ее изначальном снижении не более 20% уже через 6 месяцев и поддерживать ее на должном уровне на протяжении применения МГТ [12].

## Заключение

Таким образом, при климактерической миокардиодистрофии в период пери- и постменопаузы отмечается снижение функциональной полноценности стенки сосудов в среднем у 60% пациенток данной категории, что обусловлено рядом развивающихся неблагоприятных патогенетических механизмов. Коррекция данных нарушений с помощью МГТ является перспективным направлением.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремникова В.М. Синдромы, обусловленные нарушениями функции половых желез. В кн.: *Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний*. — М.: Медицина, 2002. — С. 688–751. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kremnikova VM. Syndromes caused by disorders of the sexual glands. In: *Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases*. Moscow: Medicine; 2002. p.688–751. (In Russ).]
2. Franco OH, Mukaa T, Colpania V. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: systemic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2015;81(3):353–361. Doi: 10.1016/j.maturitas.2015.04.016.
3. Захарова Л.А. Взаиморегуляция развития нейроэндокринной и иммунной систем // *Онтогенез*. — 2010. — Т. 41. — № 6. — С. 414–424. [Zakharova LA. Mutual regulation of the development of the neuroendocrine and immune systems. *Ontogenesis*. 2010; 41(6):414–424. (In Russ).]
4. Корнева Е.А. Иммунофизиология как новое научное направление: предпосылки и история развития. В кн.: *Иммунофизиология*. — СПб.: Наука, 1993. — С. 11–36. [Korneva EA. Immunophysiology as a new scientific direction: background and history of development. In: *Immunophysiology*. St. Petersburg: Nauka; 1993. p. 11–36. (In Russ).]
5. Fenton A, Panay N. Global consensus statement on menopausal hormone therapy – an update. *Climacteric*. 2016;19(4):311–312. Doi: 10.1080/13697137.2016.1202475.
6. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with estradiol for

- moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227–235. Doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1431.
7. Girolami A, Sambado L, Lombardi AM. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease: a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):213–216. Doi: 10.1111/jth.12030.
  8. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., и др. *Физиология системы гемостаза*. — М., 1995. — 243 с. [Baluda VP, Baluda MV, Deyanov II, et al. *Physiology of the hemostatic system*. Moscow; 1995. 243 p. (In Russ).]
  9. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause*. 2015;22(4):391–401. Doi: 10.1097/GME.0000000000000343.
  10. Freynhofer MK, Bruno V, Wojta J, et al. The role of platelets in athero-thrombotic events. *Curr Pharm Des*. 2012;18(33):5197–5214. Doi: 10.2174/138161212803251899.
  11. Gremmel T, Kopp CW, Eichelberger B, et al. Sex differences of leukocyte-platelet interactions and on-treatment platelet reactivity in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):692–695. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.095.
  12. Паневин Т.С. Менопаузальная гормональная терапия и антитромбогенная активность стенки сосудов у пациенток с климактерической миокардиодистрофией // *Вестник последипломного медицинского образования*. — 2019. — №2. — С. 46–50. [Panevin TS. Menopausal hormone therapy and anti-platelet activity of blood vessels in patients with climacteric miocardiostrofia. *Bulletin of postgraduate education*. 2019;2:46–50. (In Russ).]