

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА «ФЛОГЭНЗИМ»

Авторы указывают на то, что метод системной энзимотерапии открывает новые возможности в регуляции важнейшего звена в патогенезе сердечнососудистых заболеваний у пожилых - эффективной и безопасной нормализации внутрисосудистой активации тромбоцитов и их усиленной агрегационной функции. Назначение системной энзимотерапии не исключает, а, напротив, дополняет заместительное гормональное лечение, помогает устранить побочные эффекты, связанные с приёмом гормональных препаратов.

К наиболее тяжелой системной патологии, связанной с дефицитом эстрогенов в пери- и постменопаузе, относятся сердечно-сосудистые заболевания - ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, мозговой инсульт. В их основе лежат атеросклеротические процессы вследствие нарушения функции эндотелия, гиперлипидемии, нарушения состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз контролирует микроциркуляторное звено, которое составляет 80-85% сосудистого русла и по существу обеспечивает регионарный кровоток. В сохранении реологических свойств крови важная роль принадлежит эндотелию, продуцирующему ряд сосудосуживающих и сосудорасширяющих компонентов (простаглицлин, эндотелин-зависимый релаксирующий фактор, эндотелины и др.). Эндотелин совместно с тромбоцитами участвует в процессах локального тромбообразования.

Тромбоциты циркулируют в активированной и неактивной формах, что отражается на их размерах и очертаниях. Наибольшая часть циркулирует в виде неактивных дискоцитов, имеющих овоидную форму, диаметром 3-4 мкм.

При активации тромбоцитов их форма меняется - появляются дискоэхиноциты - дискоидные образования с отростками, сфероциты - округлые, с четкими контурами и, наконец, сфероэхиноциты - образования округлой формы с отростками. Увеличивается число микроагрегатов, то есть скоплений из 2-3 и более тромбоцитов.

Доказано, что активация тромбоцитов в условиях замкну-

той герметичной сосудистой системы является одним из факторов, провоцирующих и поддерживающих сосудистую патологию у пожилых лиц. Не случайно для её контроля назначают постоянный приём ацетилсалициловой кислоты или аспирина (блокирует высвобождение тромбоксана А₂), дипиридамола или курантила (блокирует освобождение АДФ) и др.

Целью настоящей работы явилось исследование состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у женщин в пери- и постменопаузе с оценкой эффективности нового метода коррекции функции тромбоцитов - метода системной энзимотерапии.

Для коррекции сосудисто-тромбоцитарных нарушений в постменопаузе нами выбран метод системной энзимотерапии. Выбор связан с уже имеющимися данными относительно благоприятного влияния аналогичных препаратов (вобэнзим) на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и микроциркуляторное русло [1] и данными об эффективности метода при тромботических повреждениях сосудов [2].

В настоящем исследовании использован препарат Флогэнзим (фирма Micos Pharma, Германия). Состав одной таблетки: бромелаин 90 мг, трипсин 48 мг, рутозид 100 мг). Ежедневный приём включал 6-9 табл. (по 2-3 табл. за 30 мин до еды), курс лечения 3 недели.

Материал и методы исследования

В динамике (до начала лечения, непосредственно по окончании и через 4-8 недель после окончания лечения) обследованы 43 женщины в возрасте 40-68 лет

(53,9±4,6 года). У 16 из них менструальный цикл был сохранён, у 9 отмечен посткастрационный синдром, связанный с экстирпацией матки с придатками 3 - 7 лет назад, остальные 18 находились в разной длительности постменопаузе (максимальный срок 19 лет).

Характерными жалобами были головокружения, шум в ушах, стойкие головные боли, вплоть до мигреней, нарушения памяти и концентрации внимания, нарушения сна, нестабильная артериальная гипертензия, приливы и др. У 12 пациенток диагностирована гипертоническая болезнь, одна оперирована по поводу инфаркта миокарда (выполнено аортокоронарное шунтирование). Три пациентки постоянно принимали аспирин, две - курantil, еще семь - различные сосудорасширяющие и ноотропные препараты. При денситометрии костей (выполнена у 26 женщин) у семи обнаружена остеопения, у 12 остеопороз и тяжёлый остеопороз ($SD > -2,5$ и % перелом в анамнезе). В семи случаях сниженной плотности костной ткани не выявлено.

В прошлом или в настоящее время 20 пациенток получали заместительное гормональное лечение длительностью от нескольких месяцев до 4 - 5 лет. Использованы препараты "чистых" эстрогенов (эстрофем, климара), эстроген-прогестагенсодержащие препараты (климонорм, трисек-

венс, климакс, дивина и др.), ливил.

Обследование включало коагулограмму из 15 тестов, оценку агрегационной функции тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомиином, выполнение тромбоцитогаммы по методу А.С. Шитиковой с соавт., 1996. Выполнено 97 коагулограмм и тромбоцитогамм, всего 2037 исследований гемостаза. Работа проведена в городском акушерском гематологическом центре. Кроме того, у части пациенток в динамике исследован спектр липопротеинов и гормональный гомеостаз.

Результаты и их обсуждение

Гормональное обследование подтвердило значительное снижение овариальных резервов в группе в целом: уровень ФСГ колебался от 20,7 до 200,3 МЕд/л ($77,1 \pm 14,2$ МЕд/л), несколько ниже были колебания ЛГ ($26,4 \pm 8,6$ МЕд/л), низким - содержание эстрадиола в сыворотке крови (10 и ниже - 50 пмоль/л, в среднем $20,9 \pm 11,7$ пмоль/л).

Исследования спектра липопротеинов свидетельствовали о выраженной липидемии у большинства пациенток: уровень общего холестерина колебался в пределах 7-9,5 ммоль/л, в единичных случаях был 5 ммоль/л или ниже. Соответственно значительно превышал норму холестерин ЛПНП, выше нормальных значений были уровень триглицеридов,

отношение общего холестерина к холестерину ЛПВП, индекс атерогенности (табл. 1).

Через 3 недели приема флогэнзима спектр липопротеинов значительно улучшился: на 15% снизился уровень общего холестерина, на 23 и 50% соответственно - холестерина ЛПНП и ЛПОНП. Фактически на 30% снизился уровень триглицеридов и соответственно повысился уровень холестерина ЛПВП. Таким образом, отмечено в целом положительное влияние препарата "Флогэнзим" на метаболизм липидов.

Исследования коагуляционного гемостаза еще раз с очевидностью показали низкую информативность подавляющего большинства принятых тестов коагулограммы (время свертывания венозной крови, активированное время рекальцификации, протромбиновый индекс и др.). Это же следует из динамики активности и концентрации некоторых прокоагулянтов под влиянием лечения флогэнзимом, представленной в табл. 2.

Не отмечено отклонений по сравнению с периодом репродукции и заметных колебаний на фоне приема флогэнзима в уровне факторов VII, VIII, фибриногена, антипротромбина III. Это обстоятельство можно объяснить более чем 100% избытком в плазме прокоагулянтов, что затрудняет оценку гемостазиологических сдвигов в субклинических ситуациях. Исключение составляет фибринолитическая актив-

Динамика липопротеинов у пациенток в пери-постменопаузе на фоне приема флогэнзима

Таблица 1

Показатели	До начала лечения	По окончании приема флогэнзима
Общий холестерин, ммоль/л	$7,6 \pm 0,4$	$6,5 \pm 1,0$
Триглицериды, ммоль/л	$1,7 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$5,7 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,3$
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	$0,8 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$
Общий холестерин / холестерин ЛПВП	$5,2 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,2$
Коэффициент атерогенности	$5,1 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,3$
Глюкоза, ммоль/л	$5,3 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,4$

Показатели	Период репродукции (контроль)	Пери-постменопауза		
		до лечения	по окончании лечения флогэнзимом	через 1-2 месяца после лечения
Гемоглобин, г/л	111 - 140	134,5 ± 2,8	130,5 ± 2,4	139,2 ± 3,1
Фактор VII, %	114,2 ± 11,3	112,8 ± 7,1	104,6 ± 8,9	113,0 ± 9,1
Фактор VIII, %	135,5 ± 8,9	114,6 ± 10,4	130,3 ± 12,5	105,4 ± 7,2
Фибриноген, г/л	3,1 ± 0,1	3,5 ± 0,3	3,8 ± 0,6	3,8 ± 0,4
Антитромбин III, %	108,6 ± 16,3	104,5 ± 10,2	101,0 ± 8,3	106 ± 8,7
Фибринолитическая активность, %	15,5 ± 0,7	4,3 ± 0,9	5,1 ± 0,9	4,1 ± 0,8
Агрегация tr с АДФ, %	92,8 ± 3,8	129,3 ± 6,3	129,8 ± 7,1	124,0 ± 6,4
Агрегация tr с ристомидином, %	105 ± 2,3	135,2 ± 7,6	125,1 ± 6,2	125,6 ± 4,3
Агрегация tr с коллагеном, %	95 ± 2,8	127,1 ± 8,0	124,1 ± 4,1	111,4 ± 3,8

Внутрисосудистая активация и функция тромбоцитов в пери- и постменопаузе

Таблица 3

Показатели	Период репродукции (контроль)	Пери-постменопауза		
		до лечения	по окончании лечения флогэнзимом	через 1-2 месяца после лечения
Число tr, 10 ⁹ /л	145 - 325	208,0 ± 7,1	222,7 ± 4,2	220,0 ± 8,9
Дискоциты, %	81,5 - 91,6	60,7 ± 6,9	81,9 ± 1,5	77,6 ± 2,1
Дискоэритроциты, %	5,4 - 14,2	21,9 ± 1,4	13,7 ± 0,4	15,6 ± 1,2
Сфероциты, %	0,5 - 3,0	5,8 ± 1,1	1,8 ± 0,5	2,2 ± 1,3
Сфероэритроциты, %	0 - 2,6	11,5 ± 2,7	2,5 ± 0,4	4,3 ± 0,7
Сумма активных форм tr, %	7,9 - 17,7	38,7 ± 7,9	18,1 ± 1,1	22,4 ± 2,0
Число tr, вовлеченных в агрегаты, %	6,1 - 7,4	13,9 ± 2,1	8,2 ± 0,6	9,2 ± 1,1
Число малых (2-3 tr) агрегатов, %	1,8 - 3,9	5,7 ± 0,7	3,6 ± 0,3	4,0 ± 0,4
Число средних (4 и более tr) агрегатов, %	0,07 - 0,11	1,1 ± 0,2	0,17 ± 0,02	0,3 ± 0,05

ность, которая у женщин в пери-постменопаузе в три раза ниже, чем в период репродукции. То есть можно говорить об истощении фибринолитического потенциала с возрастом пери-постменопаузы, что, с одной стороны, может быть связано с прогрессирующим повреждением эндотелия за счёт атеросклеротического процесса, а с другой - является дополнительным фактором, усугубляющим этот процесс. Некоторая тенденция к увеличению фибринолитической активности крови отмечена под влиянием флогэнзима, но она непродолжительна (табл. 2).

Суждение о состоянии со-

судисто-тромбоцитарного гемостаза основывали на оценке функции тромбоцитов и их морфологических характеристиках (тромбоцитограмме по методу А.С. Шитиковой и соавт., 1996).

Следует отметить значительные отклонения в тромбоцитограммах, полученные у подавляющего большинства пожилых пациенток. Эти отклонения свидетельствовали, что, несмотря на интактность, т.е. сохранение герметичности сосудистой системы, в пери-постменопаузе происходит значительное снижение нормальных, неактивных форм тромбоцитов - дискоцитов (у части пациенток до 13-19% при

норме 81-92%) и увеличивается пул активированных форм - дискоэритроцитов, сфероцитов, сфероэритроцитов (табл. 3).

Активация тромбоцитов способствует их вовлечению в агрегаты и появлению малых (2-3 тромбоцита) и больших (4 и более тромбоцита) агрегатов. Как видно из табл. 3, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, и число малых агрегатов в 2, а число больших агрегатов в 10 раз выше у пожилых по сравнению с репродуктивным возрастом. Очевидно значение этих нарушений для сосудистой патологии.

Исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза позволили

выявить ещё одну закономерность: серьезные отклонения в тромбоцитограммах не всегда сочетались с показателями их функциональной активности - агрегацией, индуцированной АДФ, ристомиином, коллагеном. Как видно из табл. 2, в перименопаузе отмечено усиление функциональной активности тромбоцитов: агрегация, индуцированная АДФ превышает таковую в репродуктивном возрасте почти на 30% (соответственно $129,3 \pm 6,3$ и $92,8 \pm 3,8\%$), агрегация, индуцированная ристомиином, выше на 22 - 23% (соответственно $135,2 \pm 7,6$ и $105,0 \pm 12,3\%$), агрегация, индуцированная коллагеном, выше на 25% (соответственно $127,1 \pm 8,0$ и $95,0 \pm 2,8\%$). То есть можно говорить о параллельном усилении функциональной активности тромбоцитов и их внутрисосудистой активации, что понятно и что объясняет "вклад" тромбоцитов в патологию сосудистой системы.

В то же время анализ отдельных тромбоцитограмм и результатов оценки функции тромбоцитов выявил парадоксальную закономерность: значительное усиление агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, ристомиином, коллагеном, наблюдалось в случаях, где их внутрисосудис-

тая активация была умеренной и даже почти нормальной. С другой стороны, усиленная внутрисосудистая активация тромбоцитов, как правило, сопровождалась нормальными или даже сниженными показателями их функциональной активности. Иллюстрация из наиболее ярких тромбоцитограмм (всего в 31 случае) представлена в табл. 4.

Можно полагать, что полученные данные свидетельствуют об этапности повреждения тромбоцитов - в начале нарушается (усиливается) их функция, что видно из усиления агрегации с различными индукторами (АДФ, ристомиин, коллаген). Затем происходит и нарастает внутрисосудистая активация тромбоцитов, которая способствует резкому истощению пула неизмененных, еще способных к ответу тромбоцитов (дискоцитов). В результате функция тромбоцитов ошибочно представляется нормальной. Указанные данные свидетельствуют, по нашему мнению, об особом значении тромбоцитограммы или метода оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов как индикатора тяжести сосудистых повреждений в менопаузе.

Контрольные исследования

тромбоцитограммы выполнены непосредственно после окончания лечения. Они свидетельствовали о достоверном улучшении состояния и функции тромбоцитов: фактически все параметры внутрисосудистой активации тромбоцитов достигали соответствия с таковыми у небеременных женщин репродуктивного возраста (см. табл. 2 и 3). Фактически соответствовал нормальным показателям процент дискоцитов ($81,96 \pm 1,5\%$), до нормальных уровней снижались активированные формы (дискоэхиноциты, сфероциты, сферозхиноциты), что отражалось на сумме активированных тромбоцитов ($18,1 \pm 1,1\%$ по сравнению с $38,7 \pm 7,95\%$ до лечения), резко снижался процент малых и больших агрегатов.

Указанные изменения сопровождались тенденцией к увеличению числа тромбоцитов и нормализацией их агрегации, индуцированной АДФ, коллагеном и ристомиином.

Вскоре после начала и в процессе лечения пациентки отмечали значительное улучшение общего состояния, нормализацию артериального давления в случаях нестабильной гипертензии, уменьшение и прекращение головных болей и других симптомов

Соотношение показателей агрегации и внутрисосудистой активации тромбоцитов у пациенток в пери- и постменопаузе (M±SD)

Таблица 4

Показатели	Нормальная агрегация тромбоцитов (n=19)	Усиленная агрегация тромбоцитов (n=14)
Агрегация tr с АДФ, %	$114,6 \pm 10,1$	$152 \pm 2,8$
Агрегация tr с ристомиином, %	$123,6 \pm 11,4$	$155,4 \pm 5,2$
Агрегация tr с коллагеном, %	$108,5 \pm 12,2$	$157,4 \pm 6,6$
Дискоциты, %	$19,2 \pm 2,4$	$77 \pm 4,6$
Дискоэхиноциты, %	$32,4 \pm 5,2$	$15,2 \pm 1,7$
Сфероциты, %	$13,6 \pm 2,1$	$3,9 \pm 1,4$
Сферозхиноциты, %	$34,8 \pm 5,3$	$3,9 \pm 1,4$
Сумма активных форм tr, %	$80,8 \pm 6,8$	$23 \pm 3,7$
Число tr, вовлеченных в агрегаты, %	$26,7 \pm 6,5$	$8,4 \pm 1,1$
Число малых (2-3 tr) агрегатов, %	$10,5 \pm 2,6$	$3,8 \pm 0,4$
Число средних (4 и более tr) агрегатов, %	$3,5 \pm 1,0$	$0,16 \pm 0,01$

нарушения кровообращения. Ни в одном случае не было отмечено каких-либо побочных явлений на прием флогэнзима за исключением небольшого (на 1 - 2 кг) снижения веса тела (эффект ферментов на перистальтику кишки), что, как правило, приветствовалось всеми пациентками.

У 11 пациенток спустя один-два месяца после проведенного лечения выполнено повторное исследование гемостаза. Оно показало достаточную сохранность сосудисто-тромбоцитарного потенциала, что подтверждал почти нормальный пул дискоцитов ($77,6 \pm 2,1\%$), дискоэхиноцитов ($15,6 \pm 1,2\%$), сфероцитов ($2,2 \pm 1,3\%$). Сохранялись в нормальных и субнормальных пределах другие показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов (см. табл. 3). В то же время следует отметить намечающуюся тенденцию к увеличению активированных форм тромбоцитов и их агрегатов через 1,5 - 2 месяца после окончания системной энзимотерапии. Это обстоятельство заставляет думать о необходимости определенной периодичности энзимотерапии с целью сохранения нормального функционального состояния тромбоцитов и, следовательно, контроля за достаточностью микроциркуляторного русла у пожилых: применительно к препарату флогэнзим показаны циклы 3-недельной терапии, чередующиеся с 1,5 - 2-месячными интервалами. Очевидно предпочтение метода лечения с помощью безопасных ферментных препаратов перед применением таких фармакологических агентов, как дипиридамол и аспирин.

Заключение

Таким образом, метод системной энзимотерапии открывает новые возможности в регуляции важнейшего звена в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых - эффективной и безопасной нормализации внутрисосудистой активации тромбоцитов

и их усиленной агрегационной функции. Назначение системной энзимотерапии не исключает, а, напротив, дополняет заместительное гормональное лечение, помогает устранить побочные эффекты, связанные с приемом гормональных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Репина М.А., Корзо Т.М. Системная энзимотерапия как метод коррекции гемостазиологических нарушений у беременных с гестозом // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1998. - №1. - С. 90-94.
2. Meade T., Dyer S., Howart D. et al. Antithrombin III and procoagulant activity sex differences and effect of the menopause // Lancet. - 1987. - Vol. 74. - P. 23-24.