

**СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ И
ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

Выпадение функции яичников сопровождается нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: усиливается внутрисосудистая активация тромбоцитов, образуются тромбоцитарные микро- и макроагрегаты. Циклическое заместительное гормональное лечение препаратом Фемостон, содержащим эстрадиол и дидрогестерон, способствует нормализации тромбоцитограммы. При этом добавление прогестагена дидрогестерона не только не блокирует, но, напротив, усиливает положительный эффект эстрадиола на микроциркуляторный гемостаз.

Выпадение функции яичников сопровождается развитием менопаузального метаболического синдрома – состояния, которое проявляется в комплексном нарушении гомеостаза. Постепенно повышается резистентность к инсулину, развивается гипергликемия, значительно увеличивается содержание фракции холестерина, липопротеинов низкой плотности и апобелков В, происходит интенсивное отложение триглицеридов в липоцитах, что способствует ожирению, развивается гиперкоагуляция со снижением противосвертывающего потенциала, прогрессирует дисфункция эндотелия [2, 6, 8].

Состояние и функция эндотелия имеют особое значение для сохранения нормального кровотока и поддержания нормального тонуса сосудов. Эндотелий является функционально активной тканью, продуцирует ряд вазоактивных субстанций, участвует в процессе фибринолиза, биосинтезе некоторых компонентов, контролирующих гемостаз (фактор VII, тромбомодулин, гепариноподобные субстанции). Наличие в эндотелии рецепторов к эстрадиолу делает его функцию зависимой от уровня эстрогенов в сыворотке крови [4, 10]. Колебания эндотелий-зависимого релаксирующего фактора или оксида азота, сосудосуживающих компонентов и других вазоактивных субстанций отмечены в разные фазы менструального цикла и на фоне беременности [5]. Эндотелий продуцирует простаноиды – тромбоксан А₂ и простаглицлин, которые по-разному влияют на сосуды и функцию тромбоцитов.

Прогрессирующая дисфункция эндотелия, при которой нарушается баланс продукции указанных

факторов, способствует повышению артериального давления, развитию атеросклероза. С другой стороны, холестерол липопротеинов низкой плотности, гипергликемия и другие процессы, воздействуя на эндотелий, усугубляют нарушения его функции. Создается порочный круг постменопаузального метаболического синдрома.

К числу факторов метаболического синдрома в последние годы относят гомоцистеин [9]. Гомоцистеин – участник метаболизма одной из значимых аминокислот – метионина (рис. 1).

Повышение уровня гомоцистеина – гомоцистеинемия (гипергомоцистеинемия) может быть связана с наследственным дефицитом ферментов, обеспечивающих синтез метионина и метаболизм гомоцистеина. Приобретенная гипергомоцистеинемия – это результат влияния разных факторов – дефицита витаминов В₆, В₁₂, фолатов; гипертонической болезни, влияния тех или иных медикаментов и, наконец, старшего возраста с длительной постменопаузой.

Уровень гомоцистеина не зависит от концентрации в сыворотке липопротеинов. В то же время гипергомоцистеинемия приводит к повреждению стенок сосудов, десквамации эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению интимы. Высокие уровни гомоцистеина способствуют усилению агрегации тромбоцитов, нарушению динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами в сторону гиперкоагуляции с повышением частоты артериальных и венозных тромбозов.

Следует отметить, что состояние гемостаза у женщин в перипостменопаузе в целом остается

| Гемостазиограмма с учетом менструального цикла у женщин в пременопаузе (M ± m) | | | | |
|--|--------------------------|--------|-----------------|--------|
| Показатели | Фолликулярная фаза | | Лютеиновая фаза | |
| | Протромбиновый индекс, % | 100,0 | ±18,12 | 98,0 |
| Фактор VII, % | 113,0 | ±18,8 | 103,0 | ±22,3 |
| Фактор VIII, % | 129,0 | ±6,27 | 130,5 | ±21,9 |
| Фибриноген, г/л | 2,75 | ±0,78 | 3,75 | ±0,78 |
| Антитромбин III, % | 87,5 | ±7,84 | 97,5 | ±6,07 |
| Фибринолитическая активность, % | 6,52 | ±4,39 | 5,85 | ±3,08 |
| Число тромбоцитов, 10 ⁹ /л | 207,5 | ±54,9 | 230,0 | ±15,68 |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ, % | 119,0 | ±21,48 | 118,0 | ±13,07 |
| Агрегация тромбоцитов с ристомицином, % | 123,5 | ±13,55 | 126,0 | ±7,01 |
| Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % | 112,5 | ±30,02 | 105,0 | ±15,52 |

недостаточно изученным, хотя гиперкоагуляция, тромбоцитарные нарушения и снижение противосвертывающего потенциала вносят определенный вклад в сосудистую патологию у пожилых [1, 7].

С целью оценки состояния микроциркуляторного гемостаза нами выполнено обследование женщин в перименопаузе, которым была назначена циклическая заместительная гормональная терапия препаратом Фемостон 2/10 (фирма «Солвей Фарма», Германия). В состав препарата (цикл – 28 дней) входит 2 мг/сут микронизированного эстрадиола (14 таблеток) и 2 мг/сут эстрадиола в сочетании с дидрогестероном 10 мг/сут (14 таблеток). Как известно, формула дидрогестерона близка к таковой у натурального прогестерона с очень небольшими изменениями, обеспечивающими хорошее всасывание препарата при оральном приеме.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 53 пациентки в возрасте 46-51 год, получающие цк-ЗГТ препаратом Фемостон в течение 1,0-2,5 лет. Всем пациенткам препарат назна-

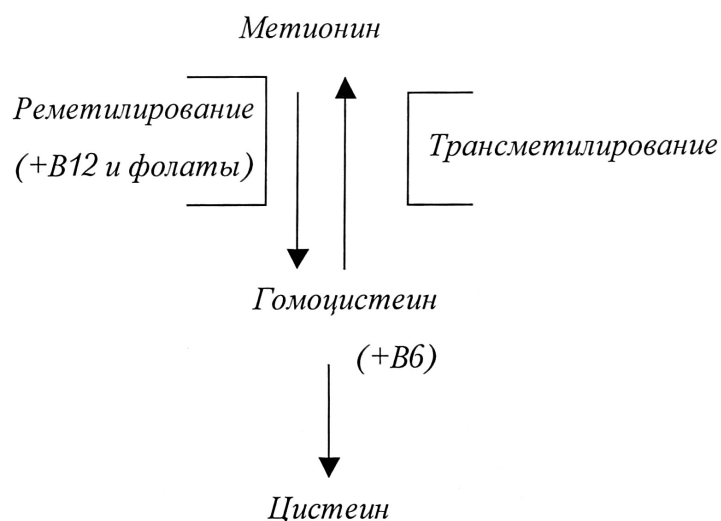
чался в связи с развитием тяжелого климактерического синдрома (индекс Куппермана 25-30 и более). У 31 отмечена сопутствующая соматическая и эндокринная патология: нестабильная гипертензия вплоть до гипертонической болезни IIa стадии, гипотиреоз, диабет II типа и др.

При гинекологическом осмотре и ультразвуковом исследовании

не выявлено значительных отклонений в состоянии гениталий. По показаниям выполнено лечение эктопии шейки матки, вагинита и др. В случаях мено-метрорагии (у 7 пациенток) выполнена гистероскопия с биопсией эндометрия.

При обследовании молочных желез у 23 пациенток диагностирована фиброзно-кистозная мастопатия.

Рис.1. Метаболизм метионина



| Тромбоцитограмма с учетом фаз менструального цикла у женщин в пременопаузе (M ± m) | | | | | |
|--|---------------------------|--------------------|-----------|-----------------|-------|
| Показатели | Физиологические колебания | Фолликулярная фаза | | Лютеиновая фаза | |
| | | Дискоциты, % | 81,5-91,6 | 75,3 | ±26,7 |
| Дискоэхиноциты, % | 5,4-14,2 | 18,3 | ±9,1 | 23,5 | ±12,2 |
| Сфероциты, % | 0,5-3,0 | 2,5 | ±1,3 | 4,5 | ±2,7 |
| Сферозехиноциты, % | 0-2,6 | 4,0 | ±2,2 | 15,0 | ±7,8 |
| Сумма активированных тромбоцитов, % | 7,9-17,7 | 24,7 | ±12,0 | 43,0 | ±24,0 |
| Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, % | 6,1-7,4 | 11,3 | ±7,3 | 13,8 | ±8,2 |
| Число малых агрегатов, % | 1,8-3,9 | 4,5 | ±2,1 | 5,3 | ±3,2 |
| Число средних и больших агрегатов, % | 0,07-0,11 | 0,7 | ±0,4 | 1,1 | ±0,7 |

Таблица 3

| Показатели гемостаза на фоне приема Фемостона (M ± m) | | | |
|---|------------|----------------------------|------------------------|
| Показатели | До ЗГЛ | ЗГЛ в течение года и более | |
| | | «Эстрогеновая» фаза | «Прогестагеновая» фаза |
| Фактор V, % | 121,3±27,5 | 119,7±31,8 | 124,4±36,5 |
| Фактор VII, % | 114,9±5,6 | 112,1±20,4 | 117,2±16,1 |
| Фактор VIII, % | 119,7±7,6 | 120,9±11,7 | 117,1±9,9 |
| Фибриноген, г/л | 3,4±0,3 | 3,2±0,6 | 3,5±0,7 |
| Антитромбин III, % | 98,2±2,3 | 99,4±4,1 | 97,6±5,2 |
| Фибринолитическая активность, % | 5,8±0,5 | 4,9±0,5 | 4,5±0,8 |

Уровень ФСГ перед началом лечения колебался в пределах 19,4-67,1 МЕ/л.

Все пациентки отмечали хорошую переносимость препарата. Основными жалобами были дополнительная прибавка веса тела в первые 3-4 месяца приема (2-4 кг) и появление прорывных, нерегулярных кровоотделений. Лишь у 12 пациенток менструальноподобные кровоотделения происходили в первые 1-5 дней начала приема новой упаковки препарата (т.е. в начале условной «эстрогеновой» фазы). У подавляющего большинства (39) кровоотделение регуляр-

ного характера наблюдалось на 23-26 дни приема препарата, т.е. в конце условной «прогестагеновой» фазы. Отклонения от регулярных кровоотделений, более частые в первые 6-8 месяцев приема препарата, проявлялись в виде дополнительных 2-5 дневных периодов «мазни» или менструальноподобного кровотечения.

Для контроля за влиянием Фемостона на систему гемостаза исследованы коагулограмма и тромбоцитограмма, а также функция тромбоцитов при индукции аденозиндифосфатом, ристомицином, коллагеном. Тромбоцитограм-

ма или внутрисосудистая активация тромбоцитов по методу А.С. Шитиковой и соавт. (1996) позволяет оценивать состояние микроциркуляторного гемостаза по морфологии кровяных пластинок, оценивать количество их активированных форм и наличие микро-макроагрегатов.

Результаты исследования

Двукратные исследования гемостаза в течение одного цикла выполнены у 10 здоровых женщин в возрасте 42-45 лет с регулярным менструальным циклом (контрольная группа) и у 32 пациенток,

Внутрисосудистая активация и агрегация тромбоцитов на фоне приема Фемостона ($M \pm m$)

| Показатели | Норма | До ЗГЛ | ЗГЛ в течение года и более | |
|--|-----------|------------|----------------------------|------------------------|
| | | | «Эстрогеновая» фаза | «Прогестагеновая» фаза |
| Число тромбоцитов, $10^9/л$ | 145-325 | 220,8±15,6 | 218,7±17,4 | 224,6±10,1 |
| Дискоциты, % | 81,5-91,6 | 72,2±5,6 | 80,2±9,3 | 82,1±8,7 |
| Дискоэхиноциты, % | 5,4-14,2 | 17,7±2,1 | 15,0±4,2 | 14,2±6,3 |
| Сфероциты, % | 0,5-3,0 | 3,3±0,4 | 2,6±0,5 | 1,8±0,4 |
| Сферозхиноциты, % | 0,0-2,6 | 7,0±0,7 | 2,0±0,8* | 1,9±0,5* |
| Сумма активированных тромбоцитов, % | 7,9-17,7 | 27,7±2,2 | 19,8±3,2* | 17,8±2,9* |
| Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, % | 6,1-7,4 | 12,0±1,4 | 8,3±1,5 | 7,7±1,3 |
| Число малых агрегатов, % | 1,8-3,9 | 5,0±0,5 | 4,1±0,6 | 3,8±0,6 |
| Число больших агрегатов, % | 0,07-0,11 | 0,8±0,1 | 0,4±0,1* | 0,4±0,2* |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ, % | 80-120 | 122,0±4,2 | 118,7±9,9 | 119,4±10,4 |
| Агрегация тромбоцитов с ристомицином, % | 80-120 | 127,5±4,4 | 124,0±11,2 | 121,6±11,0 |
| Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % | 80-120 | 119,8±6,2 | 116,5±6,9 | 118,1±9,7 |

* – $P < 0,05$

принимавших Фемостон в течение 1-2,5 лет. У здоровых женщин контрольной группы в разные фазы цикла не выявлено достоверных изменений характера коагулограммы и степени агрегации тромбоцитов, индуцированной различными реагентами: как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазу все показатели оставались в пределах нормальных значений (табл. 1).

В то же время у них отмечено усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов как в фолликулярную, так и особенно в лютеиновую фазы цикла. Это свидетельствует о начале развития сосудистых проблем уже в возрасте после 40 лет: как известно, усиление функциональной активности тромбоцитов при условии неповрежденного, герметичного сосудистого русла наряду с гиперхолестеринемией и другими нарушениями гомеостаза является фактором, стимулирующим развитие атеросклероза, способствует

ухудшению микроциркуляции и др. В неактивном состоянии тромбоциты представляют собой овальные образования, называемые дискоцитами. Пул дискоцитов, то есть неактивных тромбоцитов, в замкнутой сосудистой системе составляет в норме 82-92%. У женщин старше 40 лет он уже несколько снижен в фолликулярную фазу и на 30% меньше во вторую фазу менструального цикла, то есть на фоне высоких концентраций в сыворотке крови прогестерона (табл. 2).

При активации дискоциты образуют отростки (дискоэхиноциты), меняют очертания (сфероциты, сферозхиноциты). Как видно из табл. 2, сумма этих активированных форм повышается у здоровых женщин в пременопаузе, становясь особенно значимой во 2-ю фазу цикла.

Активация тромбоцитов приводит к образованию малых и больших тромбоцитарных агрегатов, то есть скоплений, затрудня-

ющих микроциркуляцию. Число таких скоплений нарастает параллельно увеличению пула активированных форм тромбоцитов (см. табл. 2).

Указанные изменения тем более выражены в более старших возрастных группах, то есть в пери- и постменопаузе.

Как показали исследования, прием препарата Фемостон в течение 1,0-2,5 лет не оказывает влияния на коагуляционный гемостаз: остаются без изменений показатели гемостаза, активность антитромбина III и фибринолитическая активность крови (табл. 3).

Фактически не отмечено колебаний уровня прокагулянтов в период приема эстрадиола («эстрогеновая» фаза) и в период приема эстрадиола вместе с дидрогестероном («прогестагеновая» фаза). Вместе с тем следует считать приведенные параметры оценки гемостаза недостаточно информативными, что связано с избыточным содержанием проко-

Внутрисосудистая активация тромбоцитов на фоне спонтанного менструального цикла (контроль) и на фоне приема Фемостона (M ± m)

| Показатели | Физиологические пределы (норма) | Лютеиновая фаза спонтанного цикла (контроль) | «Прогестагеновая» фаза (на фоне 1-2,5 лет приема Фемостона) |
|--|---------------------------------|--|---|
| Дискоциты, % | 81,5-91,6 | 57,0±19,7 | 82,1±8,7 |
| Дискоэритроциты, % | 5,4-14,2 | 23,5±12,2 | 14,2±6,3 |
| Сфероциты, % | 0,5-3,0 | 4,5±2,7 | 1,8±0,4 |
| Сферозитоциты, % | 0,0-2,6 | 15,0±7,8 | 1,9±0,5 |
| Сумма активированных тромбоцитов, % | 7,9-17,7 | 43,0±24,0 | 17,8±2,9 |
| Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, % | 6,1-7,4 | 13,8±8,2 | 7,7±1,3 |
| Число малых агрегатов, % | 1,8-3,9 | 5,3±3,2 | 3,8±0,6 |
| Число средних и больших агрегатов, % | 0,07-0,11 | 1,1±0,7 | 0,4±0,2 |

агулянтов в плазме крови, необходимым для защиты от кровопотери. Поэтому, с нашей точки зрения, особое значение приобретают данные исследований микроциркуляторного или сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, так как они позволяют надежно диагностировать сосудистые нарушения уже на их ранних этапах.

Анализ тромбоцитограмм выявил значимое улучшение состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне приема Фемостона: отмечена тенденция к увеличению нормальных форм тромбоцитов – дискоцитов. Уменьшилось число активированных форм, особенно сфероцитов и сферозитоцитов. Соответственно уменьшились до нормальных значений сумма активированных форм и число агрегатов (табл. 4).

В исследовании М.А. Репиной и соавт. (2000) было показано, что на фоне 3-5-месячного приема Фемостона тенденция к нормализации тромбоцитограммы особенно заметна в «прогестагеновую» фазу, что свидетельствует о содружественном положительном воздействии на микроциркуляторное русло эстрадиола вместе с дидрогестероном. Это обстоя-

тельство особенно важно в связи с известным нежелательным влиянием большинства прогестагенов на сосудистую систему.

Как показывает настоящее исследование, достаточный длительный прием Фемостона (2,5 года) сохраняет положительный эффект дидрогестерона на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз: динамика тромбоцитограммы в «прогестагеновую» фазу оказывается более благоприятной, чем в «эстрогеновую». Более того, влияние дидрогестерона на внутрисосудистую активацию тромбоцитов особенно очевидно при сравнении внутрисосудистой активации тромбоцитов, исследованной у здоровых женщин в лютеиновую фазу менструального цикла (контроль) с таковой в «прогестагеновую» фазу на фоне 1-2,5-летнего приема Фемостона. Результаты сравнения представлены в табл. 5.

Как видно из таблицы, положительный эффект дидрогестерона при его достаточно длительном циклическом приеме в составе препарата Фемостон способствует устранению внутрисосудистой активации тромбоцитов, регистрируемой у женщин после 40 лет:

нормализуется число дискоцитов (82,1±8,7%), снижается до нормальных значений сумма активированных тромбоцитов (17,8±2,9%). Возвращается к норме число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (7,7±1,3%), и число малых (2-3 тромбоцита) агрегатов (3,8±0,6%). Фактически в три раза снижается число средних и больших агрегатов: 0,4±0,2 и 1,1±0,7% соответственно у женщин, принимающих Фемостон, и пациенток в лютеиновую фазу спонтанного менструального цикла.

Таким образом, препарат Фемостон способствует нормализации повышенной в связи с возрастом внутрисосудистой активации тромбоцитов, являющейся серьезным фактором в развитии сосудистой патологии у пожилых. Уникальность препарата состоит в том, что добавление прогестагена дидрогестерона в качестве компонента циклического заместительного лечения не только не блокирует, но, напротив, усиливает положительный эффект эстрадиола на микроциркуляторный гемостаз.

Литература

1. Репина М.А. Перспективы помощи женщине в периоде перименопаузы и постменопаузы // *Aqua Vitae*. – 1997. – №1. – С. 30-33.
2. Репина М.А., Зинина Т.А., Корзо Т.М. Фемостон как препарат для ЗГТ при выпадении функции яичников // *Журнал акушерства и женских болезней*. – №1. – 1999. – С. 94-101.
3. Шитикова А.С., Каргин В.Д., Белязо О.Е. и др. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов: Методические рекомендации. – СПб., 1996.
4. Gilabert J., Estelles A., Cano A. et al. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173. – P. 1849-1854.
5. Kharitonov S., Logan-Sinclar R., Busset C., Shinebourne E. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 72. – P. 243-245.
6. Kohk K.K., Mincemoyer R., Bui M.N. et al. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 683-690.
7. Meade T., Imerson J., Hames A. et al. Menopausal status and haemostatic variables // *Lancet*. – 1983. – Vol. 71. – P. 23-24.
8. Sullivan J.M., Fowlkes L.P. Estrogens, menopause and coronary artery disease // *Cardiol. Clin.* – 1996. – Vol. 14. – P. 105-116.
9. Vorhoef P., Stampfer M. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease // *Nutr. Rev.* – 1995. – Vol. 53. – P. 283-288.
10. Winkler U.H. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings // *Fibrinolysis*. – 1992. – Vol. 6. – P. 5-10.