

УДК 618:616.43

О. А. Колесникова, Н. М. ПасманНовосибирский государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия
E-mail: pasman@mail.com**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГЕМОСТАЗА
У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ
НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГОРМОНОТЕРАПИИ**

Проведено изучение показателей липидного обмена и гемостаза у 64 женщин в постменопаузе, принимавших климодиен и ливиал. Результаты исследования показали отсутствие отрицательного влияния препаратов на все изученные параметры липидного обмена и гемостаза. При проведении сравнительной характеристики влияния двух препаратов на липидный обмен и систему гемостаза следует отметить более благоприятное воздействие препарата климодиена, что доказывается отсутствием его достоверного влияния как на уровень протромбинового индекса, так и на уровень естественного антикоагулянта антитромбина III, при достоверном снижении липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности и уровня волчаночного антикоагулянта.

Ключевые слова: климодиен, ливиал, липиды, гемостаз.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в структуре смертности в женской популяции. Прогрессирующая частота артериальной гипертонии (АГ) у женщин после 50 лет при незначительном изменении этого показателя у мужчин указывает на возможную роль дефицита половых гормонов как дополнительного фактора риска АГ [1; 7–9]. Наступление менопаузы сопровождается атерогенными изменениями липидного спектра крови, а именно повышением холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП), а также увеличением распространенности ожирения и сахарного диабета. Женщины с метаболическими нарушениями и артериальной гипертонией в постменопаузе имеют значительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5; 6; 9]. Среди пациенток с АГ около 50 % составляют женщины в постменопаузе. Наличие климактерического синдрома ухудшает течение сердечно-сосудистых заболеваний, в свою очередь при АГ часто отмечается патологическое течение климактерического периода. Многочисленные клинические и экспериментальные данные о кардиопротективном действии натуральных эстрогенов, входящих в состав заместительной

гормональной терапии (ЗГТ), привлекают внимание кардиологов и терапевтов.

Одним из условий проведения гормонотерапии в постменопаузе, обеспечивающих ее безопасность, является соблюдение полного алгоритма обследования пациентки, включающего биохимическое исследование крови с выявлением уровня глюкозы, липидов, а также изучение параметров гемостаза.

Целью исследования явилось изучение показателей некоторых показателей липидного обмена, а также параметров гемостаза, у пациенток в динамике применения препаратов заместительной гормональной терапии (климодиена) и STEAR-терапии (тиболон).

Материал и методы

Обследовано 64 пациентки с климактерическим синдромом, тяжесть течения которого оценивалась по специально разработанному опроснику. В 1-ю группу включены 32 женщины, в течение 1 года принимавшие препарат климодиен (Schering AG), во 2-ю группу – 32 пациентки, принимавшие препарат ливиал (тиболон) (Organon). Контрольную группу составили 25 женщин с климактерическим синдромом, не принимавшие препараты ЗГТ.

У всех пациенток определялись показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА) и гемостаза (ПТИ, АКТ, РКМФ, ВА, ХЗФ). Определение показателей проводилось до лечения и через 12 месяцев гормонотерапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica вариационными и невариационными методами.

Результаты исследования и обсуждение

Показатели липидного обмена в динамике терапии. На фоне проводимой терапии отмечено достоверное снижение атерогенных фракций липидов: ЛПНП и ЛПОНП в обеих группах. На фоне приема ливиаала отмечено снижение фракций ЛПОНП с $30,26 \pm 2,58$ до $21,21 \pm 1,21$ ммоль/л ($p = 0,0007$); при приеме климодиена – с $30,41 \pm 2,30$ до $24,18 \pm 1,62$ ммоль/л ($p = 0,00003$). Показатель фракции ЛПНП больше снижался на фоне приема климодиена – с $159,84 \pm 6,67$ до $128,67 \pm 6,04$ ммоль/л ($p = 0,001$) по сравнению с ливиаалом (с $174,73 \pm 6,96$ до $154,58 \pm 5,9$ ммоль/л; $p = 0,007$).

Уровень холестерина также достоверно снижался в процессе проведения терапии в обеих группах и составил до лечения $242,7 \pm 6,72$ ммоль/л, через 12 месяцев – $219,85 \pm 4,66$ ммоль/л ($p = 0,003$) в 1-й группе пациенток, и $254,06 \pm 6,84$ ммоль/л до лечения и $232,83 \pm 6,10$ ммоль/л после лечения во 2-й группе пациенток ($p = 0,003$).

В то же время, выявлено большее повышение неатерогенной фракции липидов (ЛПВП) в 1-й группе больных – с $51,20 \pm 1,76$

до $62,54 \pm 1,96$ ммоль/л ($p = 0,00001$), чем у пациентов, принимавших ливиаал, составившей до лечения $52,00 \pm 1,77$ и после лечения $56,72 \pm 2,06$ ммоль/л ($p = 0,009$) (табл. 1).

Снижение ЛПНП и ЛПОНП является важнейшим условием профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что ЛПОНП (или пре- β -липопротеины) являются транспортной формой эндогенных триглицеридов, образующихся в печени. Их повышение в сочетании со снижением фибринолитической активности связано с повышенным тромбообразованием, а также является фактором риска атерогенеза. Таким образом, снижение ЛПОНП в динамике терапии является фактором, не только тормозящим атерогенез, но и регулирующим гемостаз. Согласно основной теории атерогенеза – теории повреждения клеток – ЛПНП являются наиболее агрессивными (1,10): окисленные, они повреждают эндотелий, провоцируя образование атеросклеротических бляшек. ЛПВП – антиатерогенная фракция, осуществляющая обратный транспорт холестерина в клетки печени, где он катаболизируется и выводится из организма. Таким образом, отложению холестерина в сосудистой стенке способствует высокий уровень ЛПОНП, ЛПНП, холестерина, а ЛПВП оказывают противоположное антиатерогенное влияние. Но важны не только их абсолютные величины, но и соотношение ЛПНП / ЛПВП, т. е. коэффициент атерогенности. Высокое его значение является неблагоприятным фактором для развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В процессе проведения терапии нами получено статистически значимое снижение индекса атерогенности в обеих группах, однако большее снижение получено у пациенток 1-й группы, составившего соответственно до и после лечения $3,88 \pm 0,19$

Таблица 1. Динамика показателей липидного обмена на фоне различных вариантов ЗГТ, ммоль/л

Параметр	1-я группа				2-я группа			
	До лечения	Через 12 мес.	Δ	p	До лечения	Через 12 мес.	Δ	p
Общий холестерин	242,7	219,85	-22,8	0,003	254,06	232,83	-21,2	0,003
ЛПВП	51,20	62,54	11,34	0,00001	52,00	56,72	4,72	0,009
ЛПНП	159,84	128,67	-31,2	0,001	174,73	154,58	-20,2	0,007
ЛПОНП	30,41	24,18	-6,23	0,00003	30,26	21,21	-9,1	0,0007
КА	3,88	2,61	-1,27	0,003	4,07	3,23	-0,8	0,003

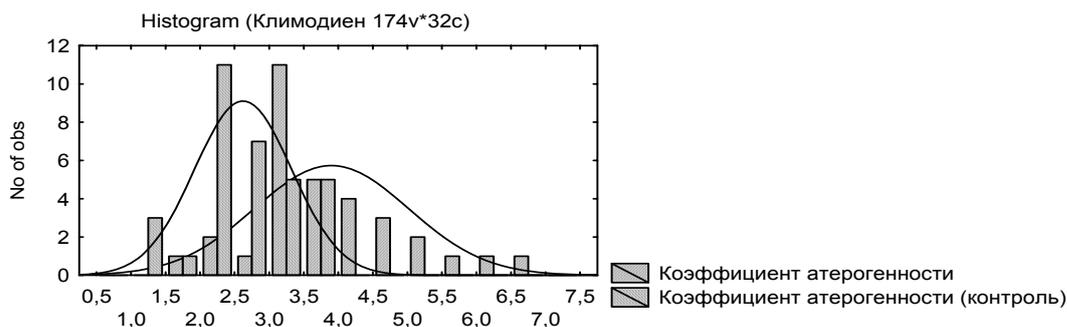


Рис. 1. Показатели коэффициента атерогенности у пациенток 1-й группы до и после 12-месячного лечения климодиеном

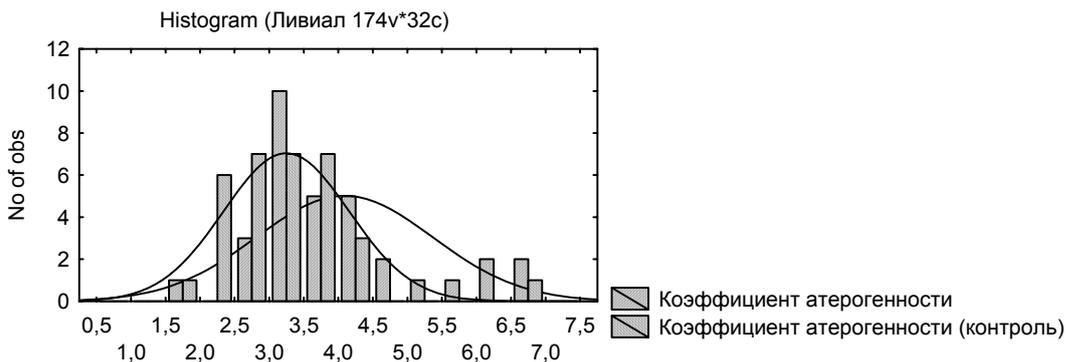


Рис. 2. Показатели коэффициента атерогенности у пациенток 2-й группы до и после 12-месячного лечения ливиадом

и $2,61 \pm 0,12$ ед. ($p \leq 0,003$), тогда как во 2-й группе пациенток обнаружено менее значимое снижение индекса атерогенности – с $4,07 \pm 0,22$ перед началом лечения и $3,23 \pm 0,16$ ед. после терапии ($p = 0,003$) (рис. 1, 2).

Показатели гемостаза в динамике терапии ЗГТ. Механизмы повышения частоты тромбозов при дефиците половых гормонов изучены не в полной мере, хотя установлено, что после прекращения функции яичников существенно повышается активность прокоагулянтного звена гемостаза, что является важным фактором риска развития острого инфаркта миокарда (ИМ) и инсультов [8; 9].

Известно, что в постменопаузе в плазме повышаются уровни фактора VII, фибриногена, тканевого активатора пламиногена и его ингибитора. Показано, что высокий уровень фибриногена повышает риск развития инфаркта миокарда в 2 раза – эффект, сравнимый с аналогичным действием холестерина. Повышение уровня фактора VIII (что имеет место часто при субклинических и клинически проявляющихся сосудистых заболеваниях) ассоциируется с повышением уровня vWF (фактор Виллебрандта).

В большинстве клинических исследований демонстрируется связь между повышением уровня этих факторов и заболеваниями коронарных сосудов сердца. С повышенным риском развития фатального острого инфаркта миокарда ассоциируется и высокий уровень фактора VIII.

Связи ЗГТ с параметрами гемостаза у женщин в постменопаузе посвящено очень много работ. Отмечено, что использование ЗГТ ассоциировалось с достоверным снижением уровня фибриногена, фактора VIII свертывания, антитромбина III и протеина С и S, чем объяснялись благоприятные эффекты ЗГТ на сосудистую систему, но сопровождалось статистически значимым повышением уровня пламиногена, т. е. прием ЗГТ ассоциировался с изменениями в системе гемостаза, которые могли объяснить возрастание частоты венозных тромбозов, а также приводить к изменениям ряда параметров свертывающей системы крови, чем объяснялись благоприятные эффекты ЗГТ на сосудистую систему.

В нашем исследовании не было установлено статистически значимых неблагоприятных влияний ЗГТ на систему свертывания крови, а некоторые показатели, наоборот, имели тенденцию к улучшению. Так, у па-

циенток 2-й группы получено достоверное снижение уровней протромбинового индекса в процессе лечения с $101,5 \pm 0,8$ до $97,46 \pm 1,17 \%$ ($p = 0,004$) и антитромбина III с $117,87 \pm 3,3$ до $104,5 \pm 3,19 \%$ ($p = 0,003$), а у пациенток 1-й группы получено достоверное снижение показателя Хагеман-зависимого фибринолиза с $25,34 \pm 2,61$ до $14,18 \pm 1,06$ ($p = 0,0008$) и аутокоагуляционного теста с $47,28 \pm 2,68$ до $40,34 \pm 2,14$ ($p = 0,01$). При терапии климодиеном отмечено более позитивное влияние на систему гемостаза в целом, заключающееся в достоверном снижении титра волчаночного антикоагулянта, сохранении на базисном уровне антитромбина III – мощного естественного антикоагулянта.

Выводы

1. Назначение препарата заместительной гормональной терапии климодиена и тканеспецифической терапии (ливиала) женщинам в постменопаузе в течение 12 месяцев приводит к позитивным изменениям со стороны липидного обмена, заключающимся в достоверном снижении содержания липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также коэффициента атерогенности, повышении липопротеидов высокой плотности. Лечение ливиалом также вызывает достоверное снижение липопротеидов низкой плотности.

2. При проведении сравнительного анализа влияния двух препаратов на систему гемостаза следует отметить более благоприятное воздействие на гемокоагуляционный потенциал климодиена, что доказывается отсутствием его достоверного влияния

как на уровень протромбинового индекса, так и на уровень антитромбина III, достоверным снижением уровня волчаночного антикоагулянта.

Список литературы

1. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии // *Consilium Medicum*. 2003. Т. 5, № 9. С. 12–17.
2. Бротигам В. и др. Психосоматическая медицина / В. Бротигам, П. Кристиан, М. Род. М., 1999.
3. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. М., 2000.
4. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2002.
5. Зайдиева Я. З. и др. Заместительная гормональная терапия – возможности индивидуального выбора / Я. З. Зайдиева, В. П. Иванова, Р. Д. Симонова // *Вопр. гинекологии акушерства и перинатологии*. 2003. Т. 2, № 2. С. 45–51.
6. Серов В. Н. Климактерический период: нормальное состояние или патология // *Рус. мед. журнал*. 2002. Т. 10, № 18. С. 791–795.
7. Сметник В. П. Руководство по климактерию. М., 2001.
8. Рациональная ЗГТ и качество жизни женщины: Материалы междунар. науч.-практ. конф. Киев, 2005.
9. *Effects of menopause on trends of serum cholesterol, blood pressure, and body mass index* / M. Akahoshi, M. Soda, E. Nakashima et al. // *Circulation*. 1996. Vol. 94. P. 61–66.

Материал поступил в редколлегию 20.01.2006