

На правах рукописи

ПАНЕВИН ТАРАС СЕРГЕЕВИЧ

**СОСТОЯНИЕ АНТИТРОМБОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ СТЕНКИ
СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В
ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Крюков Евгений Владимирович

Официальные оппоненты:

Симоненко Владимир Борисович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, заслуженный деятель науки РФ, кафедра терапии неотложных состояний филиала (г. Москва), профессор кафедры.

Стуклов Николай Игоревич – доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в 12-00 на заседании объединённого совета Д 999.052.02, созданного на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

Тел. +7 (499) 464-03-03, сайт www.pirogov-center.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь объединенного
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Термин «миокардиодистрофия» рекомендуется использовать при любой нозологической форме в качестве отражения предположительно обратимых дистрофических патогенетических компонентов и акцентуации на дисметаболических процессах в сердечной мышце. Целесообразно употреблять термин «миокардиодистрофия» как этапный при любом вторичном поражении миокарда до момента улучшения трофических процессов в миокарде (подчеркивая обратимость дистрофического процесса). У женщин в период климактерия данное состояние получило название «климактерическая миокардиодистрофия» (Обрезан А.Г., 2014, Kulikova N.G., 1997). Код миокардиодистрофии по МКБ-10: I42.9 – Кардиомиопатия (вторичная).

Вторичная кардиомиопатия в период перименопаузы (ВК) – заболевание, приводящее к снижению не только качества жизни женщин, но имеющее важное социально-экономическое значение (Армашевская О.В., 2017, Rozenberg S., 2019, Симоненко В.Б., 2012).

Эпидемиологические исследования говорят о том, что у женщин риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 3-7 раз в период пери- и постменопаузы (Crawford S., 2018, Khoudary S.R., 2019, Frederick N., 2019), что сопряжено с развитием и прогрессированием атеросклероза (Rana J.S., 2016).

В основе развития атеросклероза и формирования атеросклеротической бляшки значимую роль играют как структурные (травматические, реакция антиген-антитело на сосудистой стенке и др.), так и функциональные факторы, в том числе и нарушение антитромбогенной активности стенки сосудов (Балуда В.П., 1995, Roberts H., 2017, McFadyen J., 2018).

Функциональное повреждение сосудистой стенки (определенный спектр нарушений антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности) – звено в патогенезе атеросклероза и тромбоза (Coral J., 2018, Lundberg G.P., 2019). У здоровых людей в организме существует гомеостатический баланс между синтезом сосудистой стенкой простациклина (фактор антиагрегационной активности и вазодилататор), антитромбина III (главный фактор антикоагуляционной активности), активатора плазминогена и кровяными факторами системы гемостаза, что обеспечивает жидкое состояние крови в сосудистом русле, а при повреждении стенки сосудов – гемостатический тромбоз (Frederick N., 2019, Gross L., 2018, Vaughan D.E., 2017, Громнацкий Н.И., 2015). Угнетение синтеза факторов антитромбогенной активности способствует развитию атеросклероза и повышает риск тромбоза (Hodis H.N., 2015, Hudson N.T., 2017, Liu Y., 2017). При развитии атеросклероза, наблюдается повышенный синтез тромбоксана A₂ в тромбоцитах, а синтез простациклина в стенке сосудов – снижен (Lundberg M.H., 2017, Perri N., 2020). Учитывая значимость и необходимость коррекции нарушенной антитромбогенной активности стенки сосудов (АТАСС), приоритетным направлением в науке считается разработка способов восстановления тромборезистентности сосудистой стенки (Li W.Z., 2019, Loguinova M., 2018, Stepan J.J., 2019).

Эндотелиальная дисфункция, гормональный дисбаланс – основные факторы, обуславливающие срыв компенсаторных механизмов поддержания сосудистой стенки у пациенток с климактерическим синдромом (КС) и запускающие процессы развития атеросклероза (Gross L., 2018, Grover S.P., 2018).

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) – признанный метод коррекции нарушений у женщин, страдающих климактерическим синдромом (Harrington L.B., 2017, Konukoglu D., 2017). С одной стороны, эстрогены обладают дозозависимым влиянием на гемостаз, с другой – способны контролировать состояние стенки сосудов, препятствовать адгезии тромбоцитов, контролировать целый ряд обменно-трофических и энергетических

процессов в эндотелии сосудистой стенке, вырабатывающей факторы антитромбогенной активности (Harrington L.B., 2017, Helvacı N., 2020).

Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) наиболее активно используется в кардиологической практике, обеспечивая запуск в организме на клеточном и молекулярном уровнях каскад собственных центральных и периферических ауторегуляторных систем адаптации. Действие ВЛОК на сердечно-сосудистую систему рассматривается как адаптогенное (Pin Y.W., 2017).

В настоящее время вопросы состояния антитромбогенной активности стенки сосудов у пациенток с ВК в период перименопаузы недостаточно освещены в литературе, не изучены возможности применения МГТ и ВЛОК в коррекции нарушенной АТАСС.

Степень разработанности темы исследования

Остается открытым вопрос о состоянии антитромбогенной активности стенки сосудов у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы, расширении арсенала современных методов коррекции ее нарушений. Решению вышеупомянутых вопросов посвящена настоящая диссертация.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных вторичной кардиомиопатией с нарушенной антитромбогенной активностью стенки сосудов в период перименопаузы.

Задачи исследования

1. Изучить состояние антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы.
2. Оценить возможность коррекции сниженной антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с помощью внутривенного лазерного облучения крови.
3. Исследовать возможность коррекции нарушенной антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с помощью комбинированной терапии, включающей внутривенное лазерное облучение крови и менопаузальную гормональную терапию (ультранизкодозированную и низкодозированную).
4. Изучить возможности ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии по поддержанию нормальной антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы.

Научная новизна исследования

Впервые показано, что у большинства пациенток (60%) с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы отмечается снижение антитромбогенной активности стенки сосудов.

Впервые показано, что у пациенток с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с исходным снижением АТАСС применение ВЛОК приводит к нормализации антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов через 6 и 12 месяцев с начала лечения.

Впервые показано, что комбинированное воздействие ВЛОК и МГТ (низкодозированной и ультранизкодозированной) у пациенток с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы приводит к более эффективному восстановлению АТАСС через 6 и 12 месяцев в сравнении с пациентками, получавшими только ВЛОК.

Впервые показано, что у пациенток с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы без исходного снижения АТАСС ультранизкодозированная МГТ способствует профилактике снижения АТАСС в долгосрочной перспективе.

Практическая значимость

Показано, что пациенткам с ВК в период перименопаузы необходимо определение АТАСС с целью оптимизации схемы лечения.

Разработаны методики применения ВЛОК и ВЛОК в комбинации с МГТ как методы коррекции нарушенной АТАСС.

Определены возможности и роль ультранизкодозированной МГТ по поддержанию нормальной АТАСС у данной категории больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вторичная кардиомиопатия в период перименопаузы сопровождается в 60% случаев снижением антитромбогенной активности сосудистой стенки.
2. Комбинация внутривенного лазерного облучения крови и менопаузальной гормональной терапии – является эффективным методом восстановления сниженной антитромбогенной активности стенки сосудов.
3. Назначение ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии ассоциировано с сохранением исходно нормальных показателей антитромбогенной активности стенки сосудов в долгосрочной перспективе.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные методики диссертационного исследования внедрены в работу терапевтических, кардиологических и гинекологических отделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (далее ФГБУ «ГВКГ имени Н.Н. Бурденко»), НУЗ «Дорожная клиническая больница имени Н.А. Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД», клинике «Больница Центросоюза РФ».

Апробация и реализация работы

Основные материалы диссертации доложены и утверждены на межкафедральной конференции ФГБУ «ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко» от 23.03.2020 г. (протокол №5).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательскими программами ФГБУ «ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко».

Личный вклад автора

Автор принимал участие в качестве лечащего врача при лечении более 80% обследованных пациентов. Сформулировал гипотезу, разработал дизайн, цель и задачи исследования. Им самостоятельно проанализированы данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования всех включённых пациентов, собраны и проанализированы материалы историй болезни и прочей медицинской документации. Полученные результаты подвергнуты соискателем статистической обработке и использованы при подготовке и оформлении научных статей, в докладах на научно-практических конференциях.

Публикации по теме диссертационной работы

По теме диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 117 страниц машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа

иллюстрирована 17 таблицами и 11 рисунками. Список используемой литературы включает 223 источника: 24 отечественных и 199 зарубежных.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на базе ФГБУ «ГВКГ имени Н.Н. Бурденко», НУЗ «Дорожная клиническая больница имени Н.А. Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД», клинике «Больница Центросоюз РФ» с 2016 по 2020 годы.

Методология (конфигурация) исследования – проспективное когортное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование сравнительной эффективности в группах пациенток с ВК в период перименопаузы.

Оцениваемые показатели эффективности – показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки:

- 1) показатели антиагрегационной активности сосудистой стенки (АДФ 10^{-5} М индуцированная агрегация тромбоцитов): до компрессии; после компрессии; индекс (после компрессии / до компрессии);
- 2) показатели антикоагулянтной активности сосудистой стенки (активность антитромбина III): до компрессии; после компрессии; индекс (после компрессии / до компрессии);
- 3) показатели фибринолитической активности сосудистой стенки: до компрессии; после компрессии; индекс (после компрессии / до компрессии).

Конечными точками были уровни показателей АТАСС через 6 месяцев, 1 год, 2 года и 3 года лечения.

Графическая схема проведения исследования отображена на Рисунке 1.

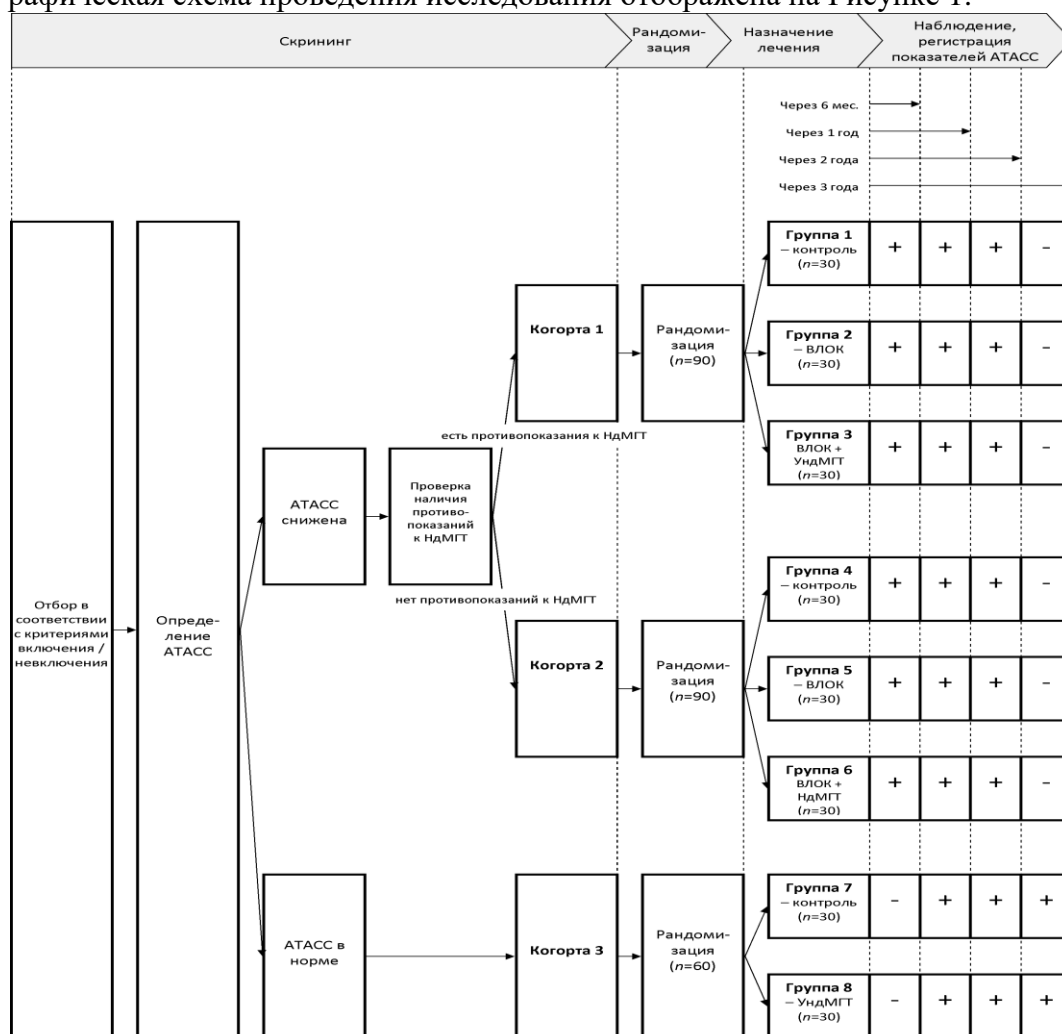


Рисунок 1 – Графическая схема проведения исследования

В исследование включались пациентки, подписавшие информированное согласие и удовлетворявшие критериям включения.

Критерии включения: 1) подписанное пациенткой информированное согласие; 2) клинически и инструментально подтвержденный диагноз «вторичная кардиомиопатия» в период перименопаузы (диагноз ВК устанавливался на основании жалоб, анамнеза, ЭКГ, ультразвукового дуплексного сканирования, велоэргометрии, Холтер-мониторинга, суточного мониторирования артериального давления, КТ-ангиографии, эхокардиографии, сцинтиграфии).

Критерии не включения: 1) наличие противопоказаний к проведению ВЛОК; 2) наличие противопоказаний к МГТ.

В процессе исследования пациентки могли быть досрочно исключены в соответствии со следующими критериями исключения: 1) отзыв пациенткой информированного согласия; 2) появление критериев не включения; 3) прием запрещенных в исследовании лекарственных препаратов.

У каждой пациентки на скрининге определяли исходный уровень АТАСС и оценивалась возможность назначения МГТ. Пациентки условно относились к одной из трех клинически различающихся когорт: в первую и вторую когорту вошли пациентки, у которых АТАСС была исходно снижена (у пациенток первой когорты была возможность назначения ультранизкодозированной МГТ), во второй – имелись показания к назначению низкодозированной МГТ, в третью когорту – включены пациентки с нормальными значениями АТАСС, в качестве МГТ – ультранизкодозированная. Первая и вторая когорты предназначались для исследования возможности коррекции сниженной антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с помощью внутривенного лазерного облучения крови и комбинированной терапии (ВЛОК + МГТ) в среднесрочной перспективе (6-12 месяцев). Третья когорта использовалась для исследования возможности ультранизкодозированной МГТ по поддержанию нормальной АТАСС в долгосрочной перспективе (1-3 года).

В целях сравнения различных вариантов лечения всего было сформировано 8 групп рандомизированных пациенток: по три группы в первой и второй когорте и две группы – в третьей когорте. При этом в каждой когорте была предусмотрена контрольная группа.

Всего в исследовании участвовало 330 пациенток, отвечающих критериям включения. В статистический анализ были включены 330 больных (в том числе рандомизированных – 30×8 групп = 240 чел.). Требуемый объем выборки ($n=30$ в одной группе) был рассчитан с помощью специализированной программы NCSS PASS 11, исходя из необходимости обеспечения не менее 80% мощности при уровне значимости $\alpha=5\%$ для выявления различий между вариантами лечения по антиагрегационной активности сосудистой стенки до компрессии в 14% (относительно уровня нормы – 57-63%) при коэффициенте вариации $CV=15\%$ с учетом возможности выбывания из исследования 10% участниц.

Репрезентативность выборки обеспечивалась следующими условиями: 1) каждая участница, удовлетворяющая критериям включения, имела равную вероятность попасть в выборку (выборка формировалась случайно – пациентки включались по мере их обращения к врачу, а терапия назначалась в соответствии с планом рандомизации); 2) отбор субъектов исследования осуществлялся независимо от изучаемых признаков (исследуемых показателей); 3) требуемый объем выборки был определен до начала исследования с учетом возможной вариации показателя антиагрегационной активности сосудистой стенки; 4) набор пациенток проводился в нескольких клинических центрах.

Исходно по всем показателям АТАСС контрольная и исследовательские группы в рамках каждой когорты были сопоставимы – статистически значимо не различались при $p>0,05$ согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Для достижения задач, поставленных в настоящей работе, планом исследования было предусмотрено наблюдение и регистрация показателей АТАСС в группах пациенток со следующей периодичностью после

назначения лечения: через 6 и 12 месяцев в когортах 1 и 2; через 1 год, 2 года, 3 года – в когорте 3.

Группы были сопоставимы по возрасту, медиана (межквартильный интервал) которого составили: группа 1 - 48 лет (48; 50), группа 2 – 48 лет (48; 50), группа 3 – 49 лет (48; 50), группа 4 – 48 лет (48; 50), группа 5 – 48 лет (48; 49), группа 6 – 48 лет (47; 48), группа 7 – 48 лет (47; 49), группа 8 – 49 лет (49; 51). При изучении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний выявлены: гиподинамия – у 66 женщин (20%), артериальная гипертония 1-й степени – у 66 (20%), ожирение – у 51 (15,4%). У пациенток групп 3 и 8 – хирургическая менопауза, в анамнезе экстирпация матки с придатками по поводу миомы и эндометриоза (наличие у данных женщин эндометриоза обуславливало назначение эстрадиола и гестагенного компонента (дидрогестерона). Остальные женщины находились в периоде менопаузального перехода. Гинекологический анамнез: при оценке менструального цикла было установлено, что своевременное менархе было у 216 женщин (90%), раннее начало – у 10 (4,7%), позднее – у 14 (5,8%). Менструальный цикл установился сразу у 228 (95%) пациенток, длительное становление менструального цикла было у 12 (5%). Доброкачественные изменения шейки матки были выявлены у 127 (52,9%), воспалительные заболевания матки, придатков, влагалища – у 86 (35,8%). Одна пациентка (0,4%) не имела беременностей, остальные 239 (99,6%) имели от 1 до 4 беременностей. Сопутствующие экстрагенитальные заболевания: хронический гастрит – 69 (20,9%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 32 (9,6%), хронический холецистопанкреатит – 82 (24,8%), хронический пиелонефрит – 31 (9,3%), хронический цистит – 40 (12,1%), мочекаменная болезнь – 14 (4,2%) (вне обострения – 3 месяца). Патологической наследственности в когортах не отмечалось. По возрасту, анамнезу группы были сопоставимы.

Медикаментозная терапия и внутривенное лазерное облучение крови

С целью лечения климактерического синдрома применялась медикаментозная коррекция, предусматривающая симптоматическую терапию – Бета-аланин таблетки 400 мг per os 400-1200 мг, назначаемую в контрольных группах, либо один из исследуемых вариантов менопаузальной гормональной терапии: ультранизкодозированную МГТ (0,5 мг 17-бета эстрадиола на 2,5 мг дидрогестерона); низкодозированную МГТ (1 мг 17-бета эстрадиола на 10 мг дидрогестерона).

Принцип подбора доз МГТ: подбирали минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов. Для пациенток с интактной маткой (есть менструация) применялась низкодозированная МГТ. Ультранизкодозированная МГТ применялась у пациенток после экстирпации матки (у больных был внутренний и наружный эндометриоз, что обуславливало применение МГТ с гестагенным компонентом).

При проведении ВЛОК использовался аппарат лазерной терапии «Матрикс-ВЛОК-М15» (Россия) по стандартной методике: длина волны излучения 0,63 мкм, мощность излучения 30 мВт, мощность на конце световода 1,5 мВт, продолжительность процедуры 10 мин, 5 ежедневных сеансов, один раз в 2 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы

По результатам лабораторного обследования 330 пациенток с ВК в период перименопаузы было выявлено, что у 131 из них показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки были в пределах нормального диапазона, а 199 женщин продемонстрировали изменения АТАСС, которые затронули все три компонента (антикоагуляционный, ангиагрегационный и фибринолитический) – таблица 1.

Таблица 1 – Результаты клинической оценки состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ВК в период перименопаузы.

Показатель	Антитромбогенная активность сосудистой стенки				p
	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 (Q1;Q3)				
АДФ 10 ⁻⁵ 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)	0,096
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)	0,866
<i>p-значение согласно U-критерия Манна-Уитни, Me - медиана, (Q1;Q3) - межквартильный интервал</i>					

Изменение антиагрегационного компонента АТАСС проявилось в повышении АДФ 10⁻⁵ М индуцированной агрегации тромбоцитов. Процент агрегации тромбоцитов был выше нормального диапазона как до компрессии манжетой, наложенной на плечо, так и после ее снятия (различие медиан показателей между группами сравнения – 10-12%). Изменения антикоагулянтной активности АТАСС были выявлены на основании уменьшения активности естественного антикоагулянта – антитромбина III. Данные изменения также отмечены как до, так и после компрессии (различие медиан показателей – 56%). Более выраженные отклонения от нормы выявлены в фибринолитическом компоненте антитромбогенной активности сосудистой стенки. Фибринолитическая активность сосудистой стенки была снижена и различие медиан сравнения составило 111-113%. Снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки во всех трех компонентах было статистически значимым при $p < 0,001$.

Антитромбогенная активность сосудистой стенки была изменена у 60% женщин с ВК в период перименопаузы (199 из 330), а нормальные показатели АТАСС выявлены у меньшего числа лиц – 40% (131 из 330). На основе полученных данных можно утверждать, что у пациенток с ВК в период перименопаузы риск сниженной АТАСС составил 55-65% (95% ДИ).

С целью повышения антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ВК в период перименопаузы в настоящем исследовании назначалось ВЛОК, либо комплексное лечение, включающее ВЛОК и менопаузальную гормональную терапию (в первой когорте – ультранизкодозированную МГТ, во второй когорте – низкодозированную МГТ), результаты сравнения которых рассмотрены в следующих разделах.

Оценка эффективности коррекции сниженной антитромбогенной активности стенки сосудов у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с помощью внутривенного лазерного облучения крови

Результаты наблюдения пациенток с исходно сниженной антитромбогенной активностью сосудистой стенки подтвердили ожидаемый благоприятный эффект от ВЛОК в течение года после проведения лечения. По всем компонентам АТАСС (антиагрегационному, антикоагулянтному, фибринолитическому) имела место положительная динамика, связанная с повышением антитромбогенной активности сосудистой стенки. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у женщин с климактерическим синдромом и исходно сниженной АТАСС (когорта 1) на фоне ВЛОК и комбинации ВЛОК с УндМГТ через 6 и 12 месяцев улучшилась, что отразилось в снижении показателя АДФ 10^{-5} М индуцированной агрегации тромбоцитов как до компрессии манжеткой сосудов плеча, так и после сжатия (рисунок 2).

Более выраженное снижение исследуемого показателя наблюдалось в группе пациенток, получавших комбинацию ВЛОК и УндМГТ (исходно составляло 51,5%, через 6 месяцев – 40,6%, через 12 месяцев – 40,3%).

Положительная статистически значимая ($p < 0,001$ согласно дисперсионного анализа Фридмана) динамика показателей антиагрегационного компонента АТАСС была отмечена через 6 месяцев лечения и сохранялась в течение 12 месяцев периода наблюдения. Различия между группами сравнения было статистически значимо при $p < 0,001$ согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. В контрольной группе женщин, которые не получали лечение ВЛОК или комбинации ВЛОК и УндМГТ, статистически значимых

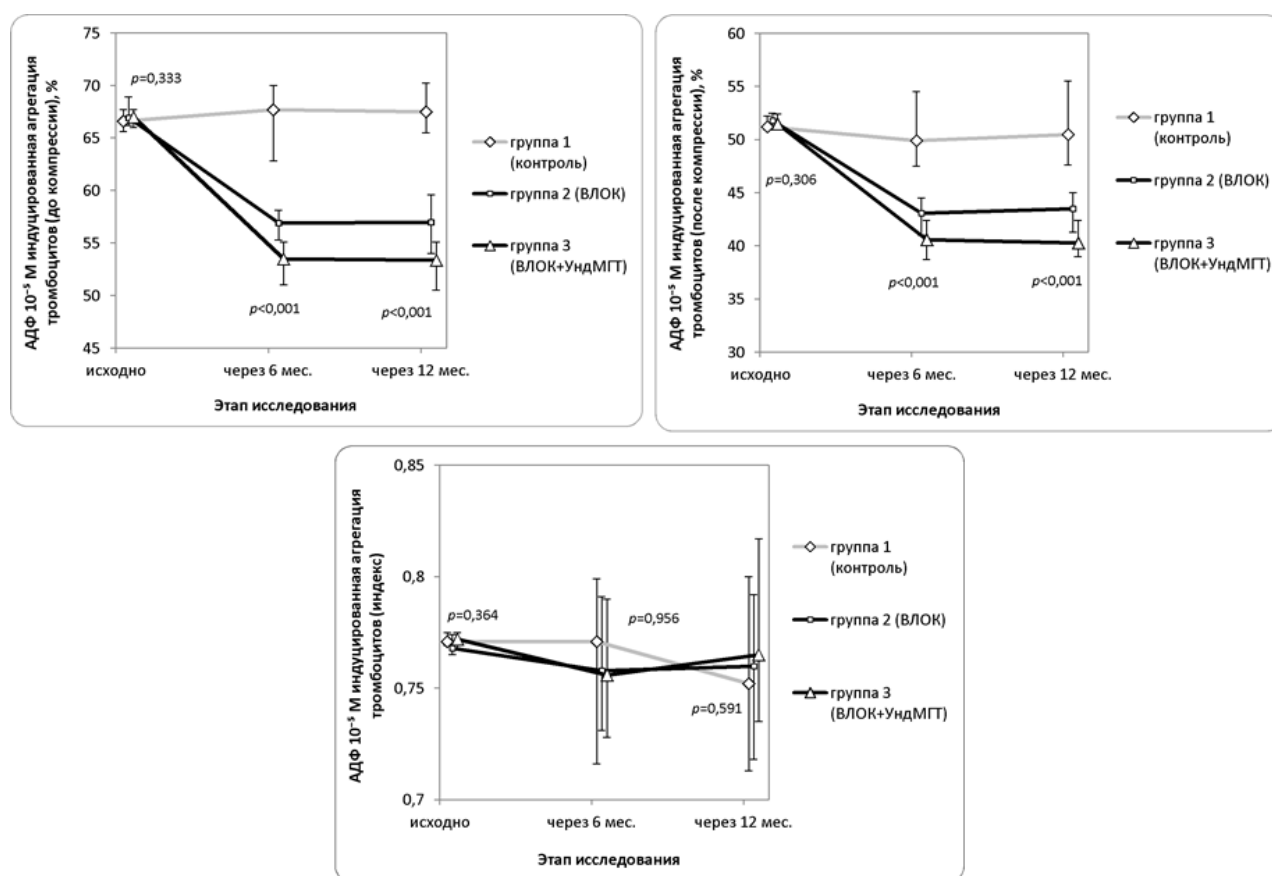


Рисунок 2 – Динамика показателей антиагрегационной активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 1).

Примечание – на всех рисунках вертикальными линиями («усами») проиллюстрирован межквартильный интервал (от первого квартиля до третьего квартиля) значений

показателей относительно медианы применительно к каждому этапу наблюдения, p -значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса

изменений антиагрегационного компонента АТАСС по сравнению с исходным уровнем не было выявлено при $p > 0,05$ ни через 6, ни через 12 месяцев.

Антикоагулянтная активности сосудистой стенки у пациенток с ВК в период перименопаузы и исходно сниженной АТАСС групп 2 и 3 когорты 1 на фоне ВЛОК и лечения комбинацией ВЛОК с УндМГТ через 6 и 12 месяцев в сравнении с исходным сниженным уровнем изменилась (рисунок 3).

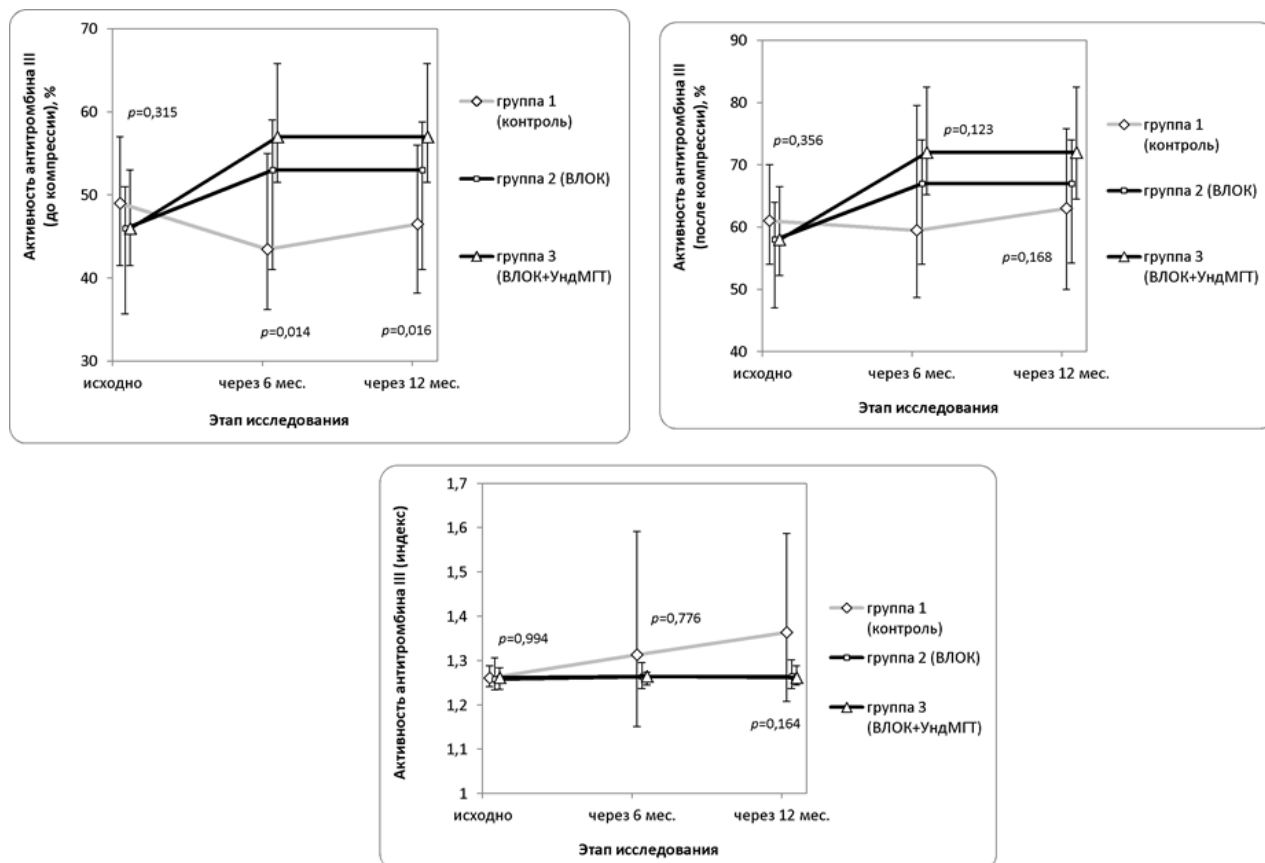


Рисунок 3 – Динамика показателей антикоагулянтной активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 1)

Отмечено повышение уровня антитромбина III как до компрессии сосудов плеча, так и после компрессии манжеты. Данные изменения свидетельствуют о повышении антикоагулянтной активности сосудистой стенки. Положительная динамика уровня изучаемого естественного антикоагулянта отмечена через 6 месяцев периода наблюдения ($p < 0,001$ согласно дисперсионного анализа Фридмана) и сохранялась в течение 12 месяцев приблизительно на одном уровне. Статистически значимых изменений антикоагулянтного компонента АТАСС (уровня антитромбина III) в контрольной группе когорты 1 ни через 6 месяцев, ни через 12 месяцев наблюдения не отмечено при $p > 0,05$ согласно дисперсионного анализа Фридмана.

Различия между контрольной группой и группами 2, 3 когорты 1 (женщины с ВК, исходно сниженной АТАСС, леченных при помощи ВЛОК или комбинированной терапии ВЛОК + УндМГТ) были статистически значимыми в отношении активности антитромбина III до компрессии сосудов плеча ($p = 0,014$ через 6 месяцев и $p = 0,016$ через 12 месяцев согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса). Более выраженное повышение активности антикоагулянтного компонента сосудистой стенки обнаружено после компрессии

на фоне комбинированного лечения ВЛОК + УндМГТ (исходно уровень антитромбина III составлял 58%, через 6 и 12 месяцев – 72%).

В настоящем исследовании отмечена положительная динамика фибринолитического компонента антитромбогенной активности сосудистой стенки (рисунок 4) – время, которое понадобилось для фибринолиза на фоне лечения как при помощи ВЛОК, так и комбинацией ВЛОК с УндМГТ (группы 2 и 3), сократилось, что свидетельствует о повышении активности фибринолитического компонента сосудистой стенки и улучшении АТАСС.

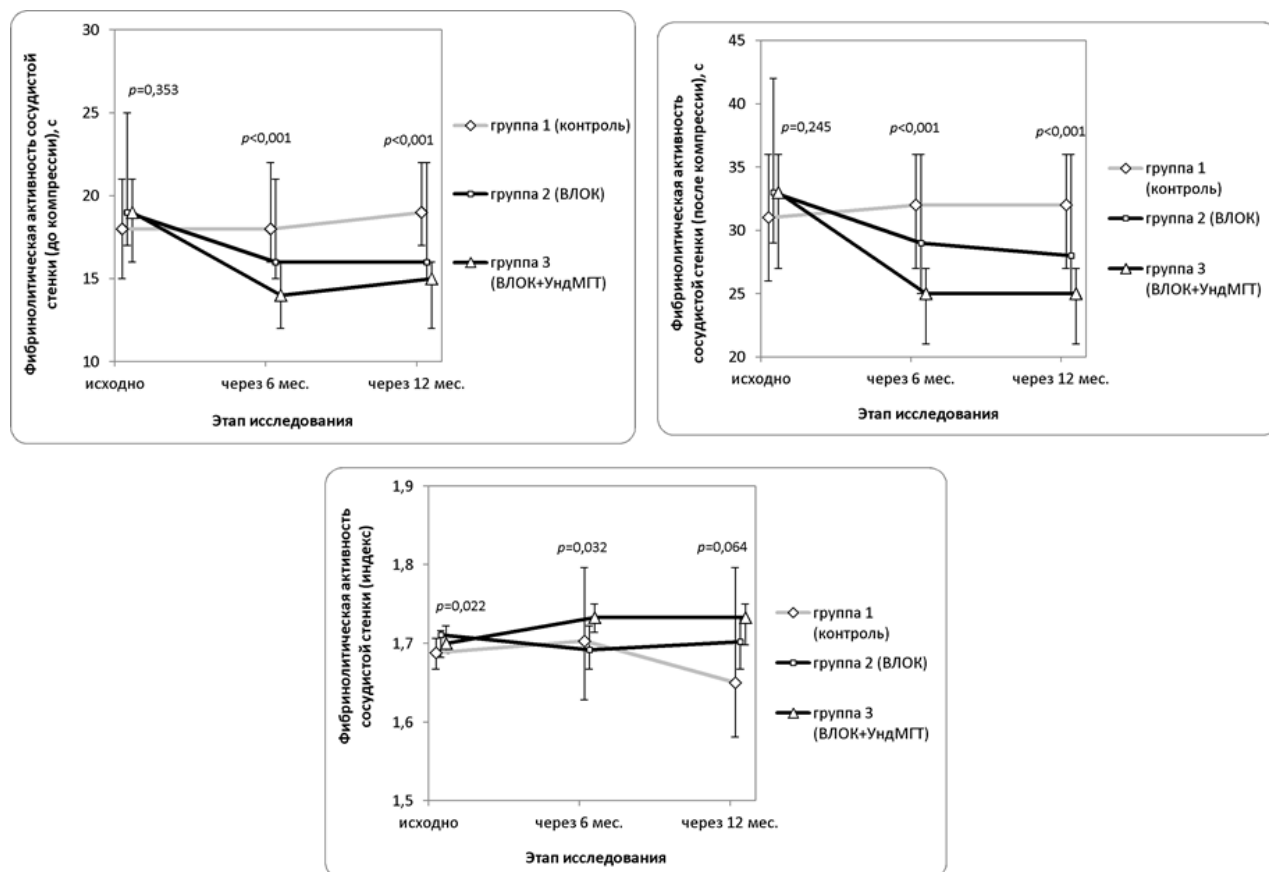


Рисунок 4 – Динамика показателей фибринолитической активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 1)

Изменения показателей фибринолиза были выявлены как до наложения манжетки на плечо, так и после ее снятия. Положительная динамика данного компонента антитромбогенной активности сосудистой стенки отмечена через 6 и 12 месяцев периода наблюдения. Динамика изменений фибринолитической активности сосудистой стенки в контрольной группе (группа 1) на протяжении всего периода наблюдения не выявлена при $p>0,05$ согласно дисперсионного анализа Фридмана.

Различия между контрольной группой 1 и группами 2, 3 когорты 1 (женщины с ВК в период перименопаузы, исходно сниженной АТАСС, леченных при помощи ВЛОК или комбинированной терапией ВЛОК + МГТ) были статистически значимы при $p\leq 0,001$ согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса как до компрессии сосудов плеча пациенток, так и после ее прекращения.

В настоящем исследовании отмечена положительная тенденция в изменении всех трех изучаемых компонентов антитромбогенной активности сосудистой стенки у пациенток с исходно сниженной АТАСС и получавших лечение либо ВЛОК, либо комбинацией ВЛОК и низкодозированной МГТ (группы 5, 6 когорты 2).

На фоне изучаемой терапии активность антиагрегационного компонента АТАСС у пациенток группы 5 и 6 повысилась, о чем говорило снижение уровня АДФ 10^{-5} М

индуцированной агрегации тромбоцитов, который стал даже несколько ниже нормального диапазона. Снижение данного показателя отмечено в обеих группах когорты 2 на 6 месяце периода наблюдения как до компрессии манжеткой сосудов плеча, так и после ее прекращения (рисунок 5).

Через 12 месяцев тенденция к снижению процента АДФ 10^{-5} М индуцированной агрегации тромбоцитов сохранялась у пациенток, получавших ВЛОК и низкодозированную МГТ как до, так и после наложения манжетки.

В группе женщин, получавших только ВЛОК, дальнейшее уменьшение показателя агрегации выявлено до кратковременной окклюзии сосудов плеча. После окклюзии АДФ 10^{-5} М индуцированная агрегация тромбоцитов у данной группы пациенток сохранялась приблизительно на уровне 6 месяца периода наблюдения. В контрольной группе (группа 4) на всем протяжении исследования (6, 12 месяцев) статистически значимых изменений в антиагрегационной активности сосудистой стенки не отмечено при $p > 0,05$ согласно дисперсионного анализа Фридмана.

Различия между контрольной группой 4 и группами 5 и 6 когорты 2 были статистически значимы ($p < 0,001$ согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса) как до компрессии сосудов предплечий пациенток, так и после ее прекращения.

Антикоагулянтная активность сосудистой стенки на фоне терапии либо ВЛОК, либо сочетанием ВЛОК и низкодозированной менопаузальной гормональной терапией (группы 5, 6 когорты 2) также претерпевала изменения. Произошло повышение активности антитромбина III в группах 5 и 6 когорты 2 как до кратковременной окклюзии сосудов плеча, так и после нее (рисунок 6). Данная положительная динамика активности изучаемого естественного антикоагулянта отмечалась с 6-го месяца наблюдения и сохранилась через 12 месяцев как в группе лиц, получавших ВЛОК (группа 5), так и у женщин, леченных ВЛОК в комбинации с низкодозированной менопаузальной гормональной терапией (группа 6).

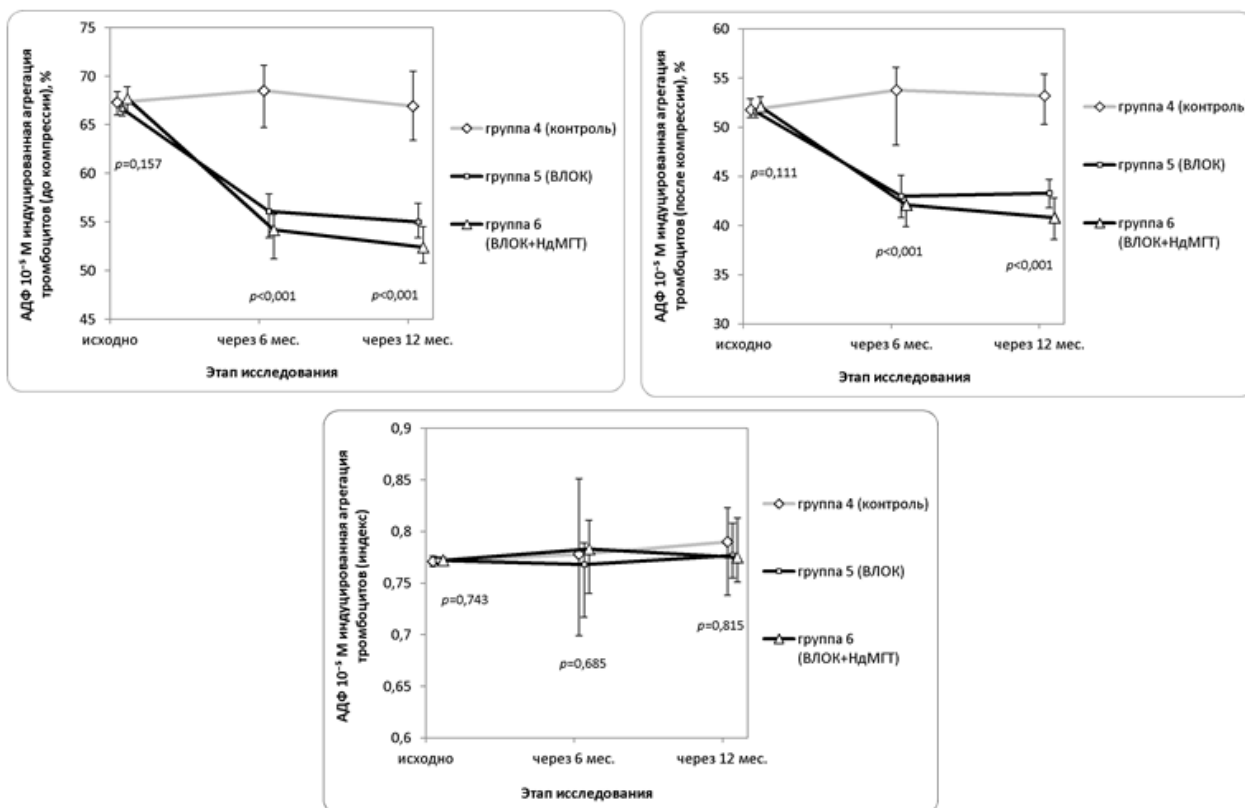


Рисунок 5 – Динамика показателей антиагрегационной активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 2)

Таким образом, по изменению активности антитромбина III можно предположить, что антикоагулянтный компонент АТАСС на фоне изучаемой терапии улучшался. В контрольной группе (группа 4) ни на 6-м, ни на 12-м месяце исследования статистически значимых изменений в антикоагулянтной активности сосудистой стенки (в уровне антитромбина III) не было отмечено при $p > 0,05$ согласно дисперсионного анализа Фридмана. Статистически значимая разница была выявлена между контрольной группой 2 и группами женщин когорты 2, имевших исходно сниженную антикоагулянтную активность сосудистой стенки и получавших лечение ВЛОК или ВЛОК в комбинации с НдМГТ как до компрессии сосудов манжетой, наложенной на плечо пациенток, так и после ее прекращения.

Применение изучаемых методик коррекции климактерического синдрома у пациенток с исходно сниженной АТАСС привело к повышению активности фибринолитического компонента антитромбогенной активности сосудистой стенки, о чем говорит сокращение времени, необходимого для фибринолиза. Снижение данного показателя отмечено и в группе 5, и в группе 6 когорты 2 как до кратковременной окклюзии сосудов предплечья, так и после ее прекращения.

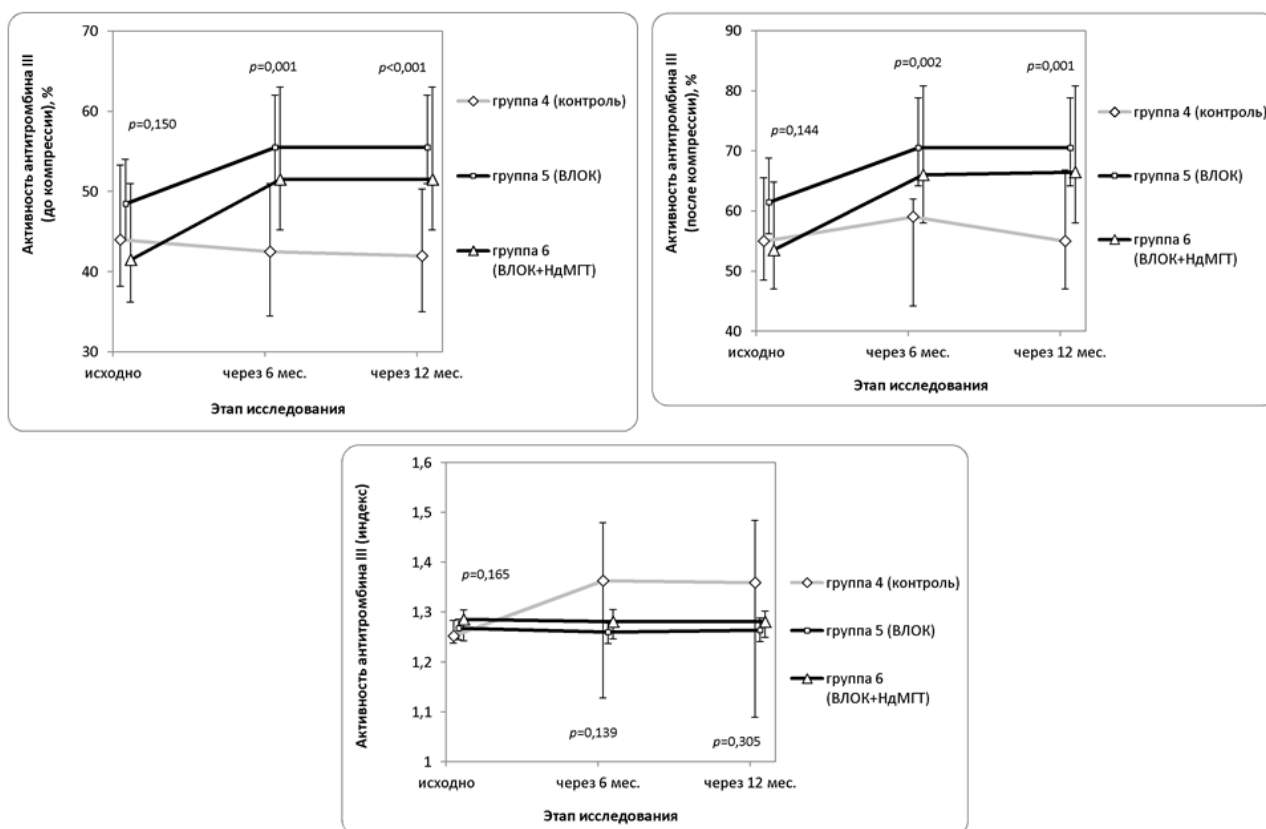


Рисунок 6 – Динамика показателей антикоагулянтной активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорты 2)

Изменение фибринолитической активности сосудистой стенки отмечались с 6-го месяца периода наблюдения и сохранялось на 12-м месяце наблюдения в группах женщин, получавших либо ВЛОК, либо ВЛОК в сочетании с низкодозированной МГТ (1,0 мг 17-бета эстрадиола, 10 мг дидрогестерона) – рисунок 7.

Между контрольной группой 4 и группами женщин когорты 2, имевших исходно сниженный фибринолитический компонент АТАСС и получавших ВЛОК или комбинированное лечение ВЛОК и НдМГТ, как до, так и после кратковременной окклюзии сосудов предплечья, были выявлены статистически значимые различия при $p \leq 0,001$ согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Статистически значимых изменений

фибринолитического компонента сосудистой стенки у женщин контрольной группы (группа 4) при контрольном заборе на 6-м и 12-м месяце периода наблюдения не отмечено при $p > 0,05$ согласно дисперсионного анализа Фридмана.

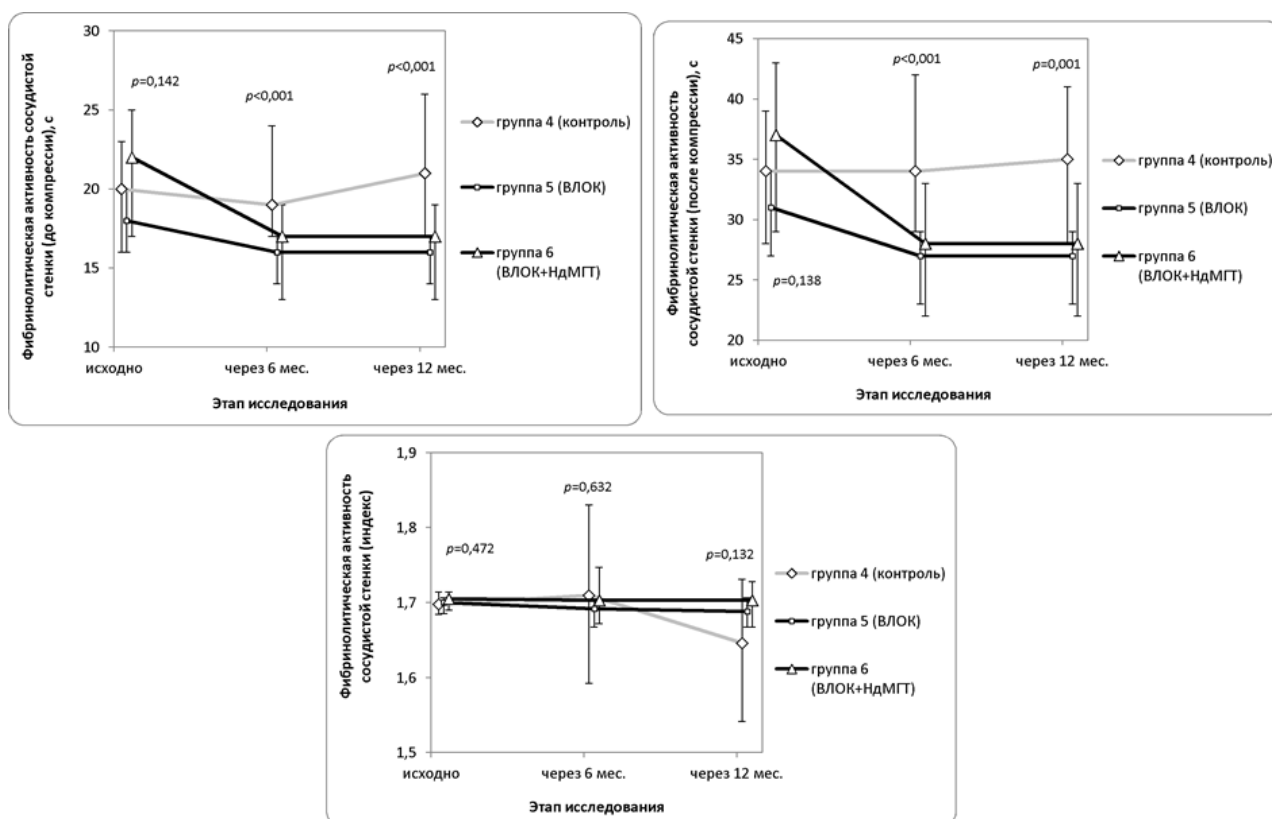


Рисунок 7 – Динамика показателей фибринолитической активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 2)

Статистическая значимость динамики показателей АТАСС в группе, применявшей ВЛОК, была подтверждена при $p < 0,001$ согласно дисперсионного анализа Фридмана. Положительный эффект ВЛОК на АТАСС наблюдался у пациенток и первой и второй когорт уже через 6 месяцев после начала лечения и сохранялся в последующий полугодовой период. С помощью теста Неманьи были выявлены статистически значимые ($p < 0,001$) различия в значениях анализируемых показателей на скрининге и через 6 месяцев и статистически незначимые ($p > 0,05$) различия между 6 месяцами и годом наблюдения.

Одновременно в контрольной группе пациенток, получавших симптоматическую терапию, динамика антитромбогенной активности сосудистой стенки отсутствовала (была статистически незначима при $p > 0,05$ согласно дисперсионному анализу Фридмана).

Через 6 месяцев после начала лечения антиагрегационная активность сосудистой стенки в группах пациенток, прошедших ВЛОК (группы 2 и 5), выросла по сравнению с исходным уровнем в среднем на 15-17%. Эффект ВЛОК по повышению антикоагулянтной активности сосудистой стенки относительно исходного уровня составил в среднем 15-16% в когорте 1 и 14-15% в когорте 2. В результате применения ВЛОК фибринолитическая активность сосудистой стенки повысилась на 12-16% в когорте 1 и на 11-13% в когорте 2.

Различия между группой, получившей ВЛОК, и контрольной группой были статистически значимы ($p < 0,05$ согласно критерия Данна при попарном сравнении групп 1 и 2, групп 4 и 5) по всем компонентам АТАСС через 6 и 12 месяцев с начала лечения.

Таким образом, у пациенток с ВК в период перименопаузы и сниженной АТАСС применение ВЛОК позволяет повысить антиагрегационную, антикоагулянтную и фибринолитическую активность сосудистой стенки. Статистически значимый эффект от ВЛОК (по изменению показателей АТАСС относительно исходного уровня) был получен

уже через полгода от начала лечения, в зависимости от показателя составил в среднем от 11% до 17% и сохранялся в течение 1 года.

Оценка возможности коррекции сниженной антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с помощью комбинированной терапии (внутривенное лазерное облучение крови + ультранизкодозированная либо низкодозированная менопаузальная гормональная терапия)

Результаты исследования позволили утверждать, что еще больший эффект в коррекции исходно сниженной АТАСС можно получить в случае применения комплексной терапии, предусматривающей наряду с ВЛОК еще и менопаузальную гормональную терапию. Как и при ВЛОК по всем компонентам АТАСС (антиагрегационному, антикоагулянтному, фибринолитическому) имела место положительная динамика, связанная с повышением антитромбогенной активности сосудистой стенки. Статистическая значимость динамики показателей АТАСС в группах, применявших комплексную терапию, была подтверждена при $p < 0,001$ согласно дисперсионного анализа Фридмана. Положительный эффект комплексной терапии наблюдался у пациенток и первой, и второй когорты уже через 6 месяцев после начала лечения и сохранялся в последующий полугодовой период – с помощью критерия Неменьи были выявлены статистически значимые ($p < 0,001$) различия между значениями анализируемых показателей на скрининге и значениями через 6 месяцев. Одновременно различия между 6 месяцами и годом наблюдения были статистически незначимы при $p > 0,05$.

Через 6 месяцев после начала лечения антиагрегационная активность сосудистой стенки в группах пациенток, получивших комплексное лечение (группы 3 и 6), выросла по сравнению с исходным уровнем в среднем на 20-21% в когорте 1 и на 19-20% в когорте 2. Эффект комплексной терапии по повышению антикоагулянтной активности сосудистой стенки относительно исходного уровня составил в среднем 23-24%. В результате комплексного лечения фибринолитическая активность сосудистой стенки повысилась на 24-26% в когорте 1 и 23-24% в когорте 2.

Различия между группой, применявших комплексную терапию, и контрольной группой были статистически значимы ($p < 0,05$ согласно критерия Данна) по всем компонентам АТАСС через 6 и 12 месяцев с начала лечения.

Таким образом, у пациенток с ВК в период перименопаузы и сниженной АТАСС применение комплексной терапии (ВЛОК + МГТ) позволяет повысить антиагрегационную, антикоагулянтную и фибринолитическую активность сосудистой стенки. Статистически значимый эффект (по изменению показателей АТАСС относительно исходного уровня) от комбинации ВЛОК + МГТ наблюдался уже через полгода с начала лечения, в зависимости от показателя составил в среднем 19-26% и сохранялся в период до 1 года.

Оценка возможности ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии по поддержанию нормальной антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы

В целях оценки возможности поддержания нормальной АТАСС у пациенток с ВК в период перименопаузы для долгосрочного (3 года) наблюдения было сформировано две группы – контрольная, получавшая симптоматическую терапию (бета-аланин), и исследовательская, получавшая ультранизкодозированную МГТ.

В контрольной группе по большинству показателей наблюдалась тенденция снижения АТАСС и большая по сравнению с исследовательской группой их вариабельность.

Статистически значимая динамика значений показателей АТАСС в контрольной группе была подтверждена с применением дисперсионного анализа Фридмана при $p < 0,05$. Если исходно по всем показателям антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки сравниваемые группы были сопоставимы

($p > 0,05$ согласно U-критерия Манна-Уитни), то через 1 год, 2 года и 3 года наблюдения по большинству показателей АТАСС различия между контрольной и исследовательской группой оказались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Из результатов клинической оценки показателей АТАСС (таблица 2) следует, что через 1 год у трети пациенток контрольной группы наблюдалось снижение АТАСС. И хотя в исследовательской группе, применявшей ультранизкодозированную МГТ, депрессия АТАСС имела место у меньшей части пациенток – 23%, 95% ДИ [12%; 41%], различие между группами оказалось статистически незначимым при $p = 0,567$.

На второй и третий годы наблюдения уже более половины пациенток контрольной группы имели пониженную АТАСС. В исследовательской группе таких пациенток было 23% на 2-й год и 13% на 3-й год. Различия между группами были статистически значимы ($p = 0,034$ на 2 год, $p = 0,006$ на 3 год).

На фоне симптоматической терапии у пациенток с исходно нормальной АТАСС риск ее снижения через 2-3 года составил 53-50%, в то время как при использовании ультранизкодозированной МГТ такой риск был меньше – 23-13%.

Таким образом, применение ультранизкодозированной МГТ у больных ВК в период перименопаузы с исходно нормальной антитромбогенной активностью стенки сосудов снижает риск депрессии АТАСС: в течение первых двух лет с начала лечения в среднем в 2,3 раза (95% ДИ [1,5; 3,5]), в трехлетней перспективе – в среднем в 3,8 раза (95% ДИ [2,6; 5,5]).

Таблица 2 – Сравнение вариантов коррекции КС по уровню антикоагулянтной активности сосудистой стенки у пациенток с исходно нормальной АТАСС (когорта 3) в трехлетней перспективе

Группа	n (%)	АТАСС исходно	АТАСС в процессе исследования	Количество пациентов (частота случаев в %) [95% доверительный интервал частоты]		
				через 1 год	через 2 года	через 3 года
№7 (контроль)	30 (100%)	в норме	осталась в норме	20 (67%) [48,8%; 80,8%]	7 (23%) [11,8%; 40,9%]	5 (17%) [7,3%; 33,6%]
			снизилась	10 (33%) [19,2%; 51,2%]	16 (53%) [36,1%; 69,8%]	15 (50%) [33,2%; 66,8%]
			восстанови- лась после снижения	-	7 (23%) [11,8%; 40,9%]	10 (33%) [19,2%; 51,2%]
№8 (УндМГТ)	30 (100%)	в норме	осталась в норме	23 (77%) [59,1%; 88,2%]	17 (57%) [39,2%; 72,6%]	14 (47%) [30,2%; 63,9%]
			снизилась	7 (23%) [11,8%; 40,9%]	7 (23%) [11,8%; 40,9%]	4 (13%) [5,3%; 29,7%]
			восстанови- лась после снижения	-	6 (20%) [9,5%; 37,3%]	12 (40%) [24,6%; 57,7%]
Относительный риск (RR) снижения АТАСС				1,4	2,3	3,8
[95% доверительный интервал RR]				[1,0; 2,0]	[1,5; 3,5]	[2,6; 5,5]
<i>p</i> (согласно критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса)				0,567	0,034	0,006

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с диагнозом вторичная кардиомиопатия в период перименопаузы антитромбогенная активность стенки сосудов нарушена в 60% случаев (95% ДИ риска сниженной антитромбогенной активности сосудистой стенки [55%; 65%]).
2. Внутривенное лазерное облучение крови повышает антитромбогенную активность сосудистой стенки у пациенток с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы и исходным её снижением. Эффект внутривенного лазерного облучения крови (по изменению показателей антитромбогенной активности сосудистой стенки относительно исходного уровня) через 6-12 месяцев после начала лечения составляет: в улучшении антиагрегационной активности сосудистой стенки в среднем – 15-17%, антикоагулянтной активности сосудистой стенки – 14-16%, фибринолитической активности сосудистой стенки – 11-16% ($p < 0,001$).
3. Применение внутривенного лазерного облучения крови в комбинации с низкодозированной или ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапией обеспечивает более выраженный эффект при лечении пациенток с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы и исходно сниженной антитромбогенной активностью сосудистой стенки: через 6-12 месяцев после начала лечения антиагрегационная активность сосудистой стенки улучшается по сравнению с исходным уровнем в среднем на 19-21%, антикоагулянтная активность сосудистой стенки – на 23-24%, фибринолитическая активность сосудистой стенки – на 23-26% ($p < 0,001$).
4. Назначение только ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с исходно нормальной антитромбогенной активностью сосудистой стенки снижает риск её ухудшения: в течение первых двух лет с начала лечения – в среднем в 2,3 раза (95% ДИ [1,5; 3,5]), в трехлетней перспективе – в среднем в 3,8 раза (95% ДИ [2,6; 5,5]).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы целесообразно проведение исследования антитромбогенной активности сосудистой стенки методом манжеточной пробы (метод Балуды М.В., 1993).
2. Рекомендуется применение внутривенного лазерного облучения крови у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с целью коррекции нарушения антитромбогенной активности сосудистой стенки (длина волны излучения 0,63 мкм, мощность излучения 30 мВт, мощность на конце световода 1,5 мВт, продолжительность процедуры 10 мин, 5 ежедневных сеансов, один раз в 2 месяца).
3. Комбинированное применение внутривенного лазерного облучения крови и низкодозированной или ультранизкодозированной МГТ у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы – метод выбора для коррекции нарушения антитромбогенной функции эндотелия.
4. У больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с нормальной антитромбогенной активностью сосудистой стенки целесообразно применение ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии с целью предотвращения ухудшения функции эндотелия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

в рецензируемых научных изданиях:

1. **Паневин Т.С.** Новый аспект патогенеза применения менопаузальной гормональной терапии в клинической практике/ Паневин Т.С., Ротарь О.П., Паневина А.С., Черкашина А.В. // Вестник последипломного медицинского образования. – 2018. – №2. – С. 39-42.
2. **Паневин Т.С.** Изменение профиля провоспалительных цитокинов и антитромбогенной активности стенки сосудов под влиянием менопаузальной гормональной терапии/

- Паневина А.С., Самойлова Н.В., Сметнева Н.С. и др. // Клиническая медицина. – 2018. – Т.96. – №11. – С. 1029-1033.
3. **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.
 4. **Паневин Т.С.** Возрастные изменения системы гемостаза/ Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. // Клиническая медицина. – 2020. – Т.98. – №1. – С. 9-12.
 5. **Паневин Т.С.** Антитромбогенная активность сосудистой стенки в период пери- и постменопаузы у женщин с климактерической миокардиодистрофией/ Крюков Е.В., Паневин Т.С. // Вестник национального медико-хирургического центра им Н.И. Пирогова. – 2020. – Т.15. – №2. – принято к печати.