

УДК 618: 173-085.357]-005.1-08:616.154.916

ЩЕРБИНА И.Н., ЛИПКО О.П., ТАРУСИНА Е.В.

Харьковский национальный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии №1, г. Харьков

СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В исследовании изучено влияние кратковременного трансдермального применения эстрогенов (эстрадиол, в дозе 50 мкг в сутки) на изменение уровня липидов крови и показателей системы гемостаза.

Цель исследования – оценка изменений уровня липидов крови и показателей гемостаза при кратковременном трансдермальном применении эстрогенов.

Материалы и методы исследования: Под наблюдением находилось 36 женщин в возрасте 49 – 59 лет. Средняя продолжительность менопаузы составила $49,0 \pm 5$ месяцев. В начале исследования у пациенток отмечались различные вегетососудистые нарушения характерные для периода менопаузы. Состояние всех женщин к началу исследования характеризовалось как стабильное.

Результаты исследования: В результате проведенного исследования отмечено, что прием эстрогенных препаратов приводил к повышению уровня эстрадиола сыворотки крови уже после четвертой недели лечения, а также отмечено снижение содержания общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Средний уровень показателей системы гемостаза, таких как фибриноген и антитромбин III, имел тенденцию к снижению, достигнув максимального значения к концу терапии.

Выводы: Необходимо использовать ЗГТ у женщин в менопаузе с выраженными симптомами перименопаузального синдрома, но с осторожностью, в связи с тем, что наряду с благоприятными изменениями уровня липидов крови, улучшением показателей фибринолитической системы, улучшением самочувствия пациенток отмечается негативный эффект терапии – развитие относительной триглицеридемии, снижение уровня антитромбина III, риск развития пролиферативных процессов эндометрия.

Ключевые слова: Перименопаузальный период, липиды крови, система гемостаза, эстрадиол, заместительная гормонотерапия.

Применение заместительной гормонотерапии (ЗГТ) в перименопаузальном периоде в настоящее время используется для профилактики и лечения сердечнососудистой патологии, коррекции психоневрологических, урогенитальных, обменно-эндокринных, опорно-двигательных нарушений. Как любое терапевтическое воздействие ЗГТ имеет ряд противопоказаний. Назначаемая ЗГТ для устранения перименопаузальных расстройств у больных должна быть эффективной и безопасной. [1]

Прием женщинами половых гормонов не редко связывают с неблагоприятными изменениями в системе гемостаза, особенно у женщин с патологией сердечнососудистой системы. [2, 3] Эти опасения, в основном, касаются применения

гормонов с контрацептивной целью. Некоторая настороженность в использовании ЗГТ связана с опасениями проявления возникновения гиперпластических процессов эндометрия, онкопатологии матки и молочных желез. Однако кратковременное применение эстрадиола в небольших дозах оказывает положительный терапевтический эффект при различных нарушениях в менопаузе, сводя к минимуму побочные эффекты. [4, 5]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценка изменений уровня липидов крови и показателей гемостаза при кратковременном трансдермальном применении эстрогенов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели исследования нами было обследовано 36 женщин в возрасте 49 – 59 лет со средней продолжительностью менопаузы $49,0 \pm 5$ месяцев. Вегетососудистые нарушения наблюдались у всех пациенток (приливы, повышенная потливость, психоэмоциональная лабильность, нарушение сна). У 7 женщин (19,4%) наблюдались эпизоды нестабильной стенокардии с ишемическими изменениями на ЭКГ, 10 (27,8%) женщин страдали артериальной гипертонией, у 6 (16,7%) обследованных отмечались нарушения сердечного ритма.

Монотерапия эстрогенами (эстрадиол 50 мкг в сутки -1 пластырь с интервалом 4 дня) проводилась амбулаторно в непрерывном режиме в течение 3-х месяцев.

До начала приема ЗГТ пациентки подвергались гинекологическому обследованию (осмотр, УЗИ органов малого таза, консультация терапевта, хирурга, регистрация ЭКГ и АД). Взятие крови для лабораторных исследований проводилось до приема препарата, на 4-й, 8-й, 12-й недели от начала лечения.

После 12-тинедельного лечения проводилась аспират-биопсия эндометрия, при М-эхо < 6 мм (толщина эндометрия), или фракционное выскабливание полости матки (М-эхо < 6 мм) с гистологическим исследованием. План обследования включал определение показателей, характеризующих состояние углеводного обмена (глюкозы), гепато-билиарной системы (общего белка, билирубина, щелочной фосфатазы), мочевыделительной системы (мочевины, креатинина, калия, натрия). Содержание эстрадиола до лечения

и на 4-й, 8-й, 12-й недели терапии определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом на анализаторе «Stat – fax – 303». Содержание общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов определяли энзиматическим методом до лечения и на 4-й, 8-й, 12-й недели терапии. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле холестерин ЛПНП = общий холестерин – триглицериды / 5 – холестерин ЛПВП.

Определение фибриногена в плазме крови проводили фотооптически с помощью гемокоагулометра методом Клауса. Концентрацию плазминогена антитромбина (АТ) III определяли на анализаторе с помощью стандартных наборов реактивов. Определение Д-димера проводилось иммуноферментным методом с использованием тест – системы «Вектор – Бест».

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ BIOPSTAT. При сравнении групп использовался критерий Манна – Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прием эстрогенного препарата приводил к достоверному повышению уровня эстрадиола в сыворотке крови через 4 недели терапии и оставался повышенным до конца лечения (табл.1). Через 12 недель приема препарата у 23 женщин, закончивших лечение, отмечено статистически значимое снижение содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Таблица 1

Состояние гемостаза, уровень эстрадиола и липидов в сыворотке крови у пациенток с перименопаузальными нарушениями*

Показатели	До лечения	4 нед	8 нед	12 нед
Эстрадиол пг/мл	$23,6 \pm 18,2$	$62,6 \pm 19,5^*$	$79,5 \pm 17,3^*$	$71,4 \pm 15,7^*$
Фибриноген г/л	$4,4 \pm 0,95$	$3,9 \pm 0,86$	$3,8 \pm 0,85$	$3,6 \pm 0,72$
Антитромбин III %	$130 \pm 19,3$	$123,0 \pm 10,6$	$117 \pm 15,0^*$	$115 \pm 19,5^*$
Плазминоген %	$104 \pm 12,2$	$118 \pm 17,2^*$	$116 \pm 17,5^*$	$119 \pm 16,3^*$
Д-димер нг/мл	$148,6 \pm 21,5$	$150,8 \pm 23,9$	$143,5 \pm 17,5$	$146,4 \pm 20,7$
Общий холестерин мг/дл	$268,9 \pm 60,1$	$238 \pm 47,7^*$	$234,9 \pm 39,1$	$230,5 \pm 30,9^*$
Триглицериды мг/дл	$168,2 \pm 72,4$	$186,6 \pm 48,5$	$188,5 \pm 46,3$	$197 \pm 45,8$
Холестерин ЛПНП мг/дл	$192,5 \pm 63,3$	$157,1 \pm 44,6^*$	$151,1 \pm 31,1$	$143,2 \pm 30,5^*$
Холестерин ЛПВП мг/дл	$44,2 \pm 7,4$	$44,5 \pm 7,4$	$44,8 \pm 7,6$	$48,9 \pm 12,4^*$

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий по отношению к результатам до лечения

За период лечения кровянистых выделений из половых путей пациентки не отмечали. Нагрубание молочных желез отмечали 7 пациенток (19,4%), ощущение дискомфорта в нижней трети живота – 6 женщин (16,7%), в основном на 3 – 4-ой недели лечения.

После окончания 12-ти недель лечения у 9 пациенток отмечено утолщение М-эхо с 0,4см до 0,9см, появление новых случаев мастопатии и миомы матки не обнаружены.

Снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП в первые 4 недели было достоверным ($p < 0,05$).

Содержание триглицеридов к окончанию лечения имело тенденцию к повышению, относительно показателей до приема эстрогенов (табл. 1).

«Недостоверность» повышения уровня триглицеридов связана, вероятно, с коротким сроком применения эстрадиола хотя, как известно, эстрогены обладают способностью повышать уровень триглицеридов. Средний уровень фибриногена исходно был несколько выше нормы (табл. 1). В дальнейшем отмечается тенденция к снижению содержания фибриногена с минимальным значением через 12 недель ($3,6 \pm 0,72$) ($p > 0,05$). Содержание антитромбина III (АТ III) определялось до лечения. Тенденция к снижению этого показателя наметилась через 4 недели лечения (исходно 130%, через 4 недели – 124%), а к 8 недели отмечено достоверное снижение средних значений до 117%, а к 12 – до 115%. Среднее значение плазминогена повысилось через 4 недели лечения и достигло максимума к окончанию курса терапии.

Уровень Д-димера до лечения у всех обследованных пациенток соответствовал средним значениям физиологической нормы и в течение курса терапии не имел достоверно значимых колебаний.

Результаты гистологического исследования эндометрия выявили железистую, железисто-кистозную гиперплазию и обрывки желез эндометрия.

Положительным результатом нашего исследования явилось отсутствие достоверных сдвигов в большинстве показателей системы гемостаза на протяжении всего лечения. Характерно стабильное (на уровне физиологической нормы) содержание одного из важнейших диагностических маркеров патологических состояний системы гемостаза – Д-димера. Стимулируя активность моноцитов Д-димер увеличивает синтез в гепато-

цитах фибриногена, а последний, в течение всего курса лечения даже имел тенденцию к снижению.

Однако, статистически значимое снижение АТ III на 8, 12 неделе лечения отражает ослабление антикоагулянтного потенциала крови. Это можно объяснить прямым влиянием эстрогенов на эндотелий сосудов, который играет ведущую роль в регуляции фибринолиза и повышении синтеза ряда фибринолитических факторов. Надо отметить, что улучшение показателей липидного обмена при кратковременном приеме эстрогенов закономерно ведет к стабилизации фибринолитических свойств крови и системы гемостаза.

Следует отметить значительный и стабильный терапевтический эффект от проводимого лечения на психоэмоциональные и вегетососудистые нарушения у женщин обследованной группы, который сохранялся и после окончания лечения. Крайне важна положительная оценка онкологической безопасности краткосрочной ЗГТ в небольших дозах – ни в одном из случаев не выявлено атипии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, не вызывает сомнения необходимость использования ЗГТ у женщин в менопаузе с выраженными симптомами перименопаузального синдрома. Несмотря на все преимущества заместительной гормонотерапии (эстрадиол 50 мкг в сутки в непрерывном режиме, в течение 3-х месяцев), необходимо с осторожностью подходить к назначению гормональных средств, в связи с тем, что на ряду с благоприятными изменениями уровня липидов крови, улучшением показателей фибринолитической системы, улучшением самочувствия пациенток отмечается негативный эффект терапии – развитие относительной триглицеридемии, снижение уровня антитромбина III, риск развития пролиферативных процессов эндометрия. В последующих исследованиях необходимо усовершенствовать подходы не только к лечению, но и к профилактике перименопаузальных расстройств у женщин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома / В.Н. Прилепская, И.К. Богатова, В.Е. Радзинский // Гинекология. – 2016. - №1 (18) С. 7-12

2. Тутченко Т.Н. Факторы риска венозной тромбоземболии у женщин / Т.Н. Тутченко, Т.Ф. Татарчук, И.А. Родионова, С.И. Регеда // Репродуктивна ендокринологія . – 2018. - № 3(41). С. 12- 24
3. Шурпяк С.О. Оцінка ефективності корекції клімактеричного синдрому в жінок перименопаузального періоду з репродуктивними порушеннями в анамнезі / С.О. Шурпяк, В. І. Пирогова, М.Й. Малачинська // Репродуктивна ендокринологія . – 2017. - № 5(37). – С. 65-68
4. Rashidi A. Evolution of the menopause: life histories and mechanisms /A. Rashidi, D. Shanly // Menopause International. – 2009. - Vol. 1 (15). - P. 26-30
5. Sites C.K. Bioidentical hormones for menopausal therapy / C.K. Sites // Womens Health. - 2008. – Vol. 2 (4). – P. 163-171

РЕЗЮМЕ

СТАН ГЕМОСТАЗУ І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ ЗАМІСНІЙ ГОРМОНОТЕРАПІЇ У ЖІНОК В МЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

ЩЕРБИНА І.М., ЛІПКО О.П.,
ТАРУСІНА О.В.

У дослідженні вивчено вплив короткочасного трансдермального застосування естрогенів (естрадіол, в дозі 50 мкг на добу) на зміну рівня ліпідів крові і показників системи гемостазу.

Мета дослідження - оцінка змін рівня ліпідів крові і показників гемостазу при короткочасному трансдермальному застосуванні естрогенів.

Матеріали і методи дослідження: Під наглядом перебувало 36 жінок у віці 49 - 59 років. Середня тривалість менопаузи склала $49,0 \pm 5$ місяців. На початку дослідження у пацієнток відзначалися різні вегетосудинні порушення характерні для періоду менопаузи. Стан усіх жінок до початку дослідження характеризувався як стабільний.

Результати дослідження: В результаті проведеного дослідження відзначено, що прийом естрогенних препаратів призводив до підвищення рівня естрадіолу сироватки крові вже після четвертого тижня лікування, а також відмічено зниження вмісту загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Середній рівень показників системи гемостазу мав тенденцію до зниження, досягнувши максимального значення наприкінці терапії.

Висновки: Необхідно використовувати ЗГТ у жінок в менопаузі з вираженими симптомами перименопаузального синдрому, але з обережністю, у зв'язку з тим, що разом зі сприятливими

змінами рівня ліпідів крові, підвищення показників фібринолітичної системи, поліпшення самопочуття пацієнта, відзначається негативний ефект терапії - розвиток відносної тригліцеридемії, зниження рівня антитромбіна III, підвищення ризику розвитку проліферативних процесів ендометрія.

Ключові слова: перименопауза, ліпіди крові, система гемостазу, естрадіол, замісна гормонотерапія.

SUMMARY

STATE OF HEMOSTASIS AND LIPID EXCHANGE IN SUBSTITUTE HORMONOTHERAPY IN WOMEN IN THE MENOPAUSAL PERIOD

SHCHERBYNA I.N., LIPKO O.P.,
TARUSINA E.V.

The survey studied the effect of transient transdermal application of estrogen (estradiol, at a dose of 50 micrograms per day) on changes in blood lipid levels and indicators of the hemostatic system.

The aim of the study. was to evaluate changes in blood lipid levels and hemostasis in transient transdermal estrogen administration.

Materials and methods of research: 36 women aged 49 to 59 years were under observation. The average duration of menopause was 49.0 ± 5 months. At the beginning of the study, the patients had different vegetovascular disorders, which are typical for the menopause period. The condition of all women at the beginning of the study was characterized as stable.

Results of the research. and their discussion: As a result of the study, it was noted that the use of estrogen preparations led to an increase in the serum estradiol level after the fourth week of treatment, and a decrease in the total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was noted. The average level of indicators of the hemostasis system tended to decrease, reaching a maximum value at the end of therapy.

Conclusions: It is necessary to use HRT to menopausal women with several symptoms of the perimenopausal syndrome, but with the caution, in the connection with the fact that along with favorable changes in blood lipid levels, improvement in the patients well-being, a negative effect of therapy is observed – the development of relative tryglycerideemia, a decrease in the level of antithrombin III, a risk of proliferative processes of the endometrium.

Key words: perimenopausal period, blood lipids, hemostasis system, estradiol, hormone replacement therapy.