

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика
Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

На правах рукописи

ПАНЕВИН ТАРАС СЕРГЕЕВИЧ

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

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Е.В. Крюков

Москва - 2020

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1 Обзор литературы	12
1.1 Вторичная кардиомиопатия в период перименопаузы – современный взгляд на проблему.....	12
1.2 Роль менопаузальной гормональной терапии в лечении вторичной кардиомиопатии в период перименопаузы.....	14
1.3 Внутривенное лазерное облучение крови – возможности в современной медицине	20
1.4 Роль состояния антитромбогенных свойств стенки сосудов в предотвращении атеросклероза и тромбозов.....	23
Глава 2 Материалы и методы исследования.....	37
2.1 Дизайн исследования	37
2.2 Общеклинические, лабораторные и инструментальные методы.....	45
2.3 Определение антитромбогенной активности сосудистой стенки по методу М.В. Балуды.....	46
2.4 Внутривенное лазерное облучение крови	47
2.5 Медикаментозная терапия	48
2.5.1 Медикаментозная коррекция климактерического синдрома	48
2.5.2 Сопутствующая медикаментозная терапия, дополнительно назначаемая в связи с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы.....	49
2.5.3 Запрещенные к применению лекарственные препараты	49
2.6 Метод распределения пациенток по группам	49
2.7 Методы статистического анализа.....	51

Глава 3	Результаты исследования	53
3.1	Результаты клинически значимых лабораторных и инструментальных методов исследования.....	53
3.1.1	Антропометрические показатели и их динамика	53
3.1.2	Липидный спектр сыворотки крови и углеводный обмен.....	54
3.1.3	Эхокардиография и ультразвуковое дуплексное сканирование	54
3.1.4	Динамика параметров суточного мониторингирования артериального давления	55
3.1.5	Суточное мониторингирование ЭКГ по Холтеру, оценка показателей велоэргометрии и КТ-ангиография	56
3.1.6	Оценка сцинтиграфии миокарда с радиофармпрепаратом.....	56
3.2	Оценка состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы.....	57
3.3	Оценка эффективности коррекции сниженной антитромбогенной активности стенки сосудов у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с помощью внутривенного лазерного облучения крови	59
3.4	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).....	78
3.5	Оценка возможности ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии по поддержанию нормальной антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией с хирургической менопаузой	79
Глава 4	Обсуждение полученных результатов.....	88

Заключение	93
Выводы	95
Практические рекомендации.....	96
Список сокращений и условных обозначений	97
Список литературы	98

Введение

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» [15, 111]. Код миокардиодистрофии по МКБ-10: I42.9 – Кардиомиопатия (вторичная).

Вторичная кардиомиопатия (ВК) – заболевание, приводящее к снижению не только качества жизни женщин, но и имеющее важное социально-экономическое значение [1, 20, 175].

Эпидемиологические исследования говорят о том, что у женщин риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 3-7 раз в период пери- и постменопаузы [52, 67, 75], что сопряжено с развитием и прогрессированием атеросклероза [168].

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 [4, 133, 137].

Функциональное повреждение сосудистой стенки (определенный спектр нарушений антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности) – звено в патогенезе атеросклероза и тромбоза [51, 127]. 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 пламиногена и кровяными факторами системы гемостаза, что обеспечивает жидкое состояние крови в сосудистом русле, а при повреждении стенки сосудов – гемостатический тромбоз [20, 75, 86, 203]. Угнетение синтеза факторов антитромбогенной активности способствует развитию атеросклероза и повышает риск тромбоза [98, 100, 123]. При развитии атеросклероза, наблюдается повышенный синтез тромбоксана A₂ в тромбоцитах, а синтез простациклина в стенке сосудов – снижен [128, 155]. Учитывая значимость и необходимость коррекции нарушенной антитромбогенной активности стенки сосудов (АТАСС), одним из приоритетных направлений в науке считается разработка способов восстановления тромборезистенции сосудистой стенки [120, 125, 189].

Эндотелиальная дисфункция, гормональный дисбаланс – основные факторы, являющиеся причиной срыва компенсаторных механизмов сосудистой стенки у пациенток с климактерическим синдромом (КС) и запускающие процессы развития атеросклероза [86, 88].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) – признанный метод коррекции нарушений у женщин, страдающих КС [93, 110]. 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 стенки, вырабатывающей факторы антитромбогенной активности [92, 96].

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 уникальный адаптоген [158].

В литературе не описано состояние антитромбогенной активности стенки сосудов у пациенток с ВК в период перименопаузы, не изучены возможности ультранизкодозированной МГТ, ВЛОК и ВЛОК в сочетании с МГТ 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, получавших 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».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, результаты и выводы диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни» (медицинские науки).

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.

Достоверность результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, результатами проведенного лечения. Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, основаны на фактических данных, отображенных в таблицах и рисунках. Применены адекватные методы статистического анализа.

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 исследования, 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.

Глава 1 Обзор литературы

1.1 Вторичная кардиомиопатия в период перименопаузы – современный взгляд на проблему

Менопауза является одним из самых критических периодов в жизни женщины [1, 62, 94, 121, 122, 156, 166, 207, 223]. Будучи естественным биологическим процессом, который происходит со старением, физиологические изменения, наблюдаемые в этот период, могут быть сложными [43, 45, 48, 63, 180, 188, 199]. Вызванная снижением секреции яичниками эстрогена и прогестерона, менопауза определяет окончание менструального цикла у женщин [45, 52, 217].

В среднем, спонтанная или естественная менопауза возникает в начале 50-ти лет и подтверждается после 12 месяцев непатологической аменореи. Как правило, менопаузальный переход начинается примерно в середине-конце 40 лет и сохраняется за несколько лет до последней менструации, обычно в течение 4-5 лет [90, 143]. Во время перименопаузы уровень эстрогена и прогестерона постепенно снижается, а менструальные периоды становятся нерегулярными [3, 195]. Поскольку половые гормоны физиологически важны для поддержания здоровья и нормального функционирования многих органов и систем, климактерический синдром характеризуется развитием ряда расстройств и нарушением ряда соматических функций [11, 28, 30, 172, 178, 195].

Существуют сведения, что с наступлением менопаузы значительно возрастает риск развития кардиоваскулярных осложнений, наличие которых связывают с комплексом патологических состояний, среди которых выделяют: снижение уровней эстрадиола, повышение артериального давления, развитие метаболических нарушений и многих других [41, 106, 176, 177, 181, 186]. Одним из заболеваний, которые развиваются в связи с указанными выше нарушениями, является вторичная кардиомиопатия (дизовариального генеза).

Вторичная кардиомиопатия в период перименопаузы приводит к снижению не только качества жизни женщин, но и их работоспособности. Именно поэтому

изучение этого заболевания имеет крайне важное социально-экономическое значение [30, 47, 111, 142].

На данный момент существуют единичные данные о распространенности данного заболевания [111]. В особенности, одним исследователем было проведено комплексное социально-гигиеническое и клиническое обследование женщин в возрасте от 40 до 55 лет. Согласно полученным данным, ВК была выявлена у 12,5% обследованных женщин в возрасте 40-55 лет. Средний возраст пациенток составил $48,7 \pm 0,3$ года [19].

Другие эпидемиологические исследования говорят о том, что у женщин риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 3-7 раз в период пери- и постменопаузы, что сопряжено с развитием и прогрессированием атеросклероза [13, 38, 72, 102, 115, 129].

Функциональное повреждение сосудистой стенки (определенный спектр нарушений антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности) – звено в патогенезе атеросклероза и тромбоза [4, 81, 150, 182, 183, 196, 204].

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 пламиногена и факторами свёртывающей системы крови, что обеспечивает жидкое состояние крови в сосудистом русле, а при повреждении стенки сосудов – тромбоз [186, 191, 193, 197, 200, 209].

Угнетение синтеза факторов антитромбогенной активности способствует развитию атеросклероза и повышает риск тромбоза. При развитии атеросклероза наблюдается повышенный синтез тромбксана A2 в тромбоцитах, а синтез простациклина в стенке сосудов – снижен [36, 201, 206, 208, 213, 215, 222].

Учитывая значимость и необходимость коррекции нарушенной антитромбогенной активности стенки сосудов, приоритетным направлением в

науке считается разработка способов восстановления тромбостойкости сосудистой стенки [4, 16, 21, 218].

У пациенток с ВК в период перименопаузы отмечается повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, рост содержания фибриногена, ряда факторов свертывания крови, дисбаланс в функционировании свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза [17, 26, 42].

Гормональный дисбаланс снижает активность антитромбина III, снижает показатели фибринолиза в виде уменьшения активности тканевого активатора плазминогена, повышения синтеза и активности ингибитора активатора плазминогена – 1 (ИАП-1). Эндотелиальная дисфункция, гормональные нарушения – основные факторы, обуславливающие срыв компенсаторных механизмов у пациенток данной категории и запускающие процессы развития атеросклероза [40, 87, 89, 91, 95, 110, 118]. Исследования показали, что у женщин в перименопаузе с ВК уровни эстрадиола находятся на нижних границах референтных значений [17, 97].

Клинико-инструментальные исследования позволяют считать, что в период климактерия в миокарде происходят метаболические нарушения, приводящие к дистрофическим изменениям, которые при правильном подборе терапии могут носить обратимый характер [15, 18, 39].

1.2 Роль менопаузальной гормональной терапии в лечении вторичной кардиомиопатии в период перименопаузы

По имеющимся данным [3, 20, 73, 79, 85] использование менопаузальной гормональной терапии стало прорывом в лечении климактерического синдрома, что приводит к уменьшению частоты и степени вегетативных проявлений в 80-90%.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) – доказанный метод коррекции нарушений у женщин, страдающих климактерическим синдромом [19,

20, 34]. 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 стенки, вырабатывающей факторы антитромбогенной активности [27, 35, 60].

Терапевтический эффект менопаузальной гормональной терапии выражается в нормализации некоторых нарушений, что позволяет предполагать участие в действии МГТ универсальных, неспецифических систем, регулирующих состояние всех основных систем организма [46, 56, 192, 198, 202].

В частности, большинством авторов отмечено улучшение показателей фибринолиза [66, 146, 148, 152, 205]. Эндотелий имеет рецепторы к эстрадиолу, благодаря этому МГТ способна запускать и активизировать синтез вышеупомянутых факторов в эндотелии стенки сосудов на клеточном уровне [16, 219, 221].

Механизмы, с помощью которых эстрогены защищают женщин от развития нарушений со стороны сердца, до конца не изучены [103, 105, 209]. Текущие предполагаемые механизмы перечислены ниже:

- влияние на сосудистую сеть (модуляция эндотелиального релаксирующего фактора, антагонизм кальциевых каналов, ингибирование сосудисто-сужающих факторов, ингибирование ангиотензина II, вызванное сужающими эффектами, модуляция высвобождения нейромедиатора, ингибирование биосинтеза клеток гладких мышц, ингибирование миоинтимальной гиперплазии);
- влияние на физиологию сердца (увеличение объема плазмы, увеличение ударного объема, увеличение сердечного выброса, снижение периферического сопротивления);
- влияние на метаболизм и коагуляцию (благоприятное влияние на липиды – снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности – ЛПНП, увеличение липопротеинов высокой плотности, антиоксидантный эффект –

снижение окисления ЛПНП, благотворное влияние на факторы свертывания – снижение фибриногена, агрегации тромбоцитов, благотворное влияние на фибринолиз – снижение ингибитора-1 активатора плазминогена) [88, 89, 99].

Указанные защитные механизмы были предложены на основе исследований *in vitro*, на животных и/или на людях. Самое раннее объяснение состояло в том, что было положительное влияние на метаболизм липидов, однако, множественный регрессионный анализ предполагает, что только 25-50% снижения риска, связанного с эстрогеном, связано с его воздействием на липиды [3, 102, 202].

Последние исследования [209, 210, 215] предлагают несколько других полезных эффектов эстрогенов на тонус сосудов, включая гормон-индуцированное высвобождение факторов расслабления, вызванных эндотелием, а также антагонизм кальция и подавление сосудисто-сжимающих факторов, положительное влияние на свертываемость крови и тромболизис.

Таким образом, вероятно, что увеличение числа случаев атеросклероза в связи с менопаузой связано не только с изменениями липидного обмена, но также с изменениями в тонусе коронарных и периферических сосудов, что является прямым следствием снижения концентрации в плазме гормонов яичников [162, 165, 212].

В литературе [157, 162] описан индивидуальный подход к оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний и рекомендуется использовать низкие дозы МГТ в течение короткого периода времени для лечения тяжелых симптомов менопаузы. Калькулятор риска пул-когортного уравнения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (The Atherosclerotic Cardiovascular Disease – ASCVD) полезен для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщины в течение следующих 10 лет и в течение последующей жизни [154, 164]. Рекомендуется проводить индивидуальную оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний при всех посещениях женщин [45, 56].

В более новых исследованиях изучались сроки начала МГТ, а также дозы и пути введения МГТ [169, 174, 177]. Полезные эффекты МГТ в предотвращении атеросклероза возникают, когда терапия начинается до развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Раннее исследование (KRONOS Early Estrogen Prevention Study – KEEPS) оценило 727 женщин в возрасте от 42 до 58 лет в течение 3 лет после наступления менопаузы [178]. Пациенты были рандомизированы в группы получения плацебо, конъюгированного лошадиного эстрогена (Conjugated Equine Estrogens – CEE) в дозе по 0,45 мг/день или трансдермального эстрадиола (t-E2) в пластыре по 50 мкг/день в комбинации с циклическим пероральным медроксипрогестероном по 200 мг в течение 12 дней в месяц. Ежегодно следили за биометрикой и биомаркерами. Раннее выявление и прогрессирование атеросклероза измеряли по толщине интимы сонной артерии (Carotid Intimal Media Thickness – CIMT) и кальцификации коронарной артерии (Coronary Artery Calcification – CAC). Через 3 года наблюдения группы, которые получали МГТ характеризовались нейтральным или благоприятным воздействием на биомаркеры и не характеризовались неблагоприятным воздействием на сердечно-сосудистую систему (ССС). Исследование KEEPS не выявило побочных эффектов пероральных или трансдермальных МГТ в низких дозах при раннем начале менопаузы [178]. При раннем и позднем постменопаузальном лечении эстрадиолом было рандомизировано 643 женщины в две временные группы: раннее лечение (менее 6 лет после менопаузы) и позднее лечение (более 10 лет с момента наступления менопаузы). Обе группы получали пероральный 17-бета-эстрадиол в дозе по 1 мг/сутки в комбинации с вагинальным гелем прогестерона по 45 мг в течение 10 из 30 дней. Последующее наблюдение включало оценку показателей жизнедеятельности и биомаркеры на исходном уровне и через 5 лет. В группе, получавшей лечение в раннем периоде, прогрессирование измерений со стороны ССС было меньше. Таким образом, женщины, которые хотят уменьшить симптомы менопаузы, могут безопасно применять МГТ при появлении первых

признаков КС [184, 187, 190].

Другой важной областью, вызывающей беспокойство в отношении МГТ, является повышенный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [161]. Доза и способ введения важны для снижения риска ВТЭ. Более низкие дозы пероральной МГТ могут иметь меньший риск возникновения ВТЭ по сравнению с более высокими дозами. Микронизированный прогестерон может иметь меньший риск ВТЭ, чем другие прогестины. Незначительное количество наблюдений указывает на меньший риск при использовании трансдермальной МГТ по сравнению с пероральной МГТ [174]. Нет данных о повышенном риске ВТЭ при применении вагинального геля с низкой дозой эстрогена при климактерическом синдроме [173, 185].

Таким образом, современные исследования подтверждают необходимость раннего начала МГТ и использования низких доз эстрогена и трансдермального МГТ при минимальной возможной дозе [80, 82, 104].

Влияние менопаузальной гормональной терапии, ранее известной как гормонозаместительная терапия, на здоровье сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе остается спорным и неясным. Данные наблюдений позволили предположить, что МГТ является кардиопротекторной терапией и ее целесообразно назначать для первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) [160, 168, 189].

Биобанк Великобритании представил длительное крупномасштабное популяционное исследование, предназначенное для изучения детерминант здоровья в среднем и пожилом возрасте. Помимо обширного сбора данных о состоянии здоровья, биологических образцов и физических измерений, в исследование было включено изображение сердечно-сосудистого магнитного резонанса (CMR) – золотого стандарта для анализа структуры и функции сердца. Тем не менее, в настоящее время имеется мало данных о влиянии МГТ на объем и функцию левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП), изменения в которых являются маркерами субклинического сердечно-сосудистого заболевания и имеют

прогностические последствия [18, 53].

Перекрестное исследование [159] направлено на изучение влияния МГТ на структуру и функцию ЛЖ и ЛП, и было оценено на большой популяции. В популяционной когорте из 1604 женщин в постменопаузе, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, исследование выявило следующее. Во-первых, конечные диастолические объемы ЛЖ и максимальные объемы ЛП были ниже у женщин, использующих МГТ ≥ 3 года, по сравнению с теми, которые никогда не использовали МГТ после учета потенциальных факторов. Во-вторых, использование МГТ значительно изменило взаимосвязь между возрастом и конечным диастолическим объемом ЛЖ, конечным систолическим объемом ЛЖ и максимальным объемом ЛП. В-третьих, сроки начала МГТ в связи с наступлением менопаузы не оказали заметного влияния на объемы ЛЖ или ЛП. Это исследование описывает взаимосвязь между использованием МГТ и прогностически важными фенотипами сердца и указывает на более низкие конечные диастолические значения ЛЖ и максимальные объемы ЛП у женщин, которые использовали МГТ ≥ 3 года, по сравнению с теми, кто никогда не получал лечение. Увеличение объема ЛЖ – дилатация ЛЖ – связаны с сердечной декомпенсацией и неудовлетворительным прогнозом при ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что увеличение конечного диастолического объема и конечного систолического объема связаны с повышенным риском сердечной недостаточности у бессимптомных индивидуумов, в то время как уменьшение объемов ЛЖ – свидетельство обратного ремоделирования сердца – связано с благоприятными исходами. Эквивалентно, увеличение ЛП, определяемого по максимальному объему ЛП, является надежным и независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, в то время как уменьшение объема ЛП (обратное ремоделирование) связано с более низкой смертностью и риском сердечной недостаточности. Не было значительной разницы в массе ЛЖ между группой, принимающей МГТ ≥ 3 года, и теми пациентами, которые никогда не использовали МГТ [142, 150]. Масса ЛЖ

является одним из наиболее важных фенотипов, полученных при сердечно-сосудистой визуализации. Увеличение массы ЛЖ свидетельствует о более высокой частоте сердечно-сосудистых событий и смертности [3, 18].

Исследование популяции женщин в постменопаузе показало, что использование МГТ не связано с неблагоприятными, субклиническими изменениями структуры и функции сердца [45, 52, 149, 159].

1.3 Внутривенное лазерное облучение крови – возможности в современной медицине

Терапия с помощью внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) – это процедура, при которой кровь подвергается воздействию лазера по терапевтическим причинам [2, 5, 9, 22].

Без понимания механизма эволюции живых систем и общих закономерностей развития организма невозможно подойти к решению каких-либо задач в области медицины и медицинских технологий. Поэтому современная теория Gipertsikl приобретает все большее значение, так как основана на принципе естественной самоорганизации, вызывающей интеграцию и согласованную эволюцию системы функционально связанных самовоспроизводящихся единиц. Эта теория позволяет понять и систематизировать принципы регуляции различных функциональных систем организма и развития различных патологических процессов [8, 10].

Регуляция и синхронизация деятельности всех систем организма происходят за счет нервной и гуморальной систем. С другой стороны, если нервная система автономна и ее регулирующее воздействие осуществляется посредством сложного расположения нейронов, гуморальная регуляция невозможна без существования органов, синтезирующих гормоны, и сосудистой системы, которая затем доставляет эти гормоны и другие биологически активные вещества к их мишеням в организме [2, 11].

Сосудистая система, помимо своих регуляторных функций, выполняет функцию переноса кислорода к тканям посредством эритроцитов и плазмы крови, а также доставки питательных веществ, дренажа жидкостей и токсинов [12].

Деятельность иммунной системы невозможна без сосудистой системы, обеспечивающей доставку иммунных клеток в различные органы. Непрерывное волновое облучение не оказывало влияния на показатели артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью. С другой стороны, когда ученые использовали частотно-модулированное облучение, было выявлено достоверное снижение артериального давления у пациентов. Этот результат помог исследователям понять принципы биомеханики и построить математические модели для сердечной деятельности [14].

Поэтому была выдвинута гипотеза, что любое действие или вмешательство, которое может поддерживать сократительную функцию стенок сосудов, поможет предотвратить возникновение многих заболеваний и увеличить продолжительность жизни [8, 14].

Внутривенное лазерное облучение крови при 630–640 нм для лечения различных заболеваний используется с 1988 года [2]. Накопление клинических и экспериментальных данных позволило выяснить механизм действия этого вида лечения, чтобы определить показания и противопоказания для его использования в клинической практике и выявления того спектра заболеваний, для которых данный метод лечения может быть наиболее эффективным [6, 22].

Исследования показали, что ВЛОК непосредственно влияет на параметры всех клеток крови, на состояние плазмы и на все структурные компоненты сосудистой стенки. Кроме того, воздействуя на клетки иммунной системы, гормоны и обменные процессы, ВЛОК может влиять на другие системы организма [7, 12, 13].

Влияние на процесс коагуляции демонстрируется эффектом гипокоагуляции, увеличением фибринолитической активности крови, уменьшением количества тромбоцитов и агрегации эритроцитов, улучшением

свойств кровотока и эффектом вазодилатации [6, 14].

ВЛОК приводил к снижению уровня фибриногена до 38% после первой процедуры и до 41% после всего курса лечения. Кроме того, было показано, что ВЛОК ускоряет фибринолиз и снижает уровень протромбина. Очевидно, что все эти процессы приводят к улучшению свойств кровотока и периферического кровообращения [2, 7].

Эксперименты на модели собаки включали окклюзию коронарной артерии с последующим восстановлением перфузии миокарда с использованием ВЛОК, но в то же время было установлено, что риск сердечной фибрилляции был снижен на 40%. Зона ишемии миокарда у животных, получавших ВЛОК, была значительно меньше, чем у контрольных животных, при этом отмечалась также более стабильная гемодинамика. Авторы [10, 14] считают, что это связано с антиишемическим эффектом ВЛОК. Кроме того, клиническое применение ВЛОК во многих исследованиях указывало на высокую эффективность при различных заболеваниях миокарда [30].

Ряд авторов подчеркивают анальгетические и противоишемические эффекты ВЛОК и положительную реакцию на реологические свойства крови и микроциркуляции при облучении длиной волны 632,8 нм [12, 24].

Однако существует противоречивая информация о влиянии ВЛОК на микрогемодинамику [12]. Микроциркуляторное звено является точкой приложения в механизме терапевтической эффективности внутривенного лазерного излучения. Другие авторы [8, 23], проводившие полярографические исследования, отметили, что активация энергетических и биосинтетических процессов происходила после воздействия красного света ВЛОК. Кроме того, большое значение микроциркуляции в реализации биологического эффекта красного диапазона волн, особенно вокруг гелий-неонового (He-Ne) лазера, было подтверждено другими исследованиями [7, 22].

Было показано, что воздействие низких уровней лазерного излучения формирует новые капиллярные трубки, тем самым увеличивая доставку

кислорода в ткани и оптимизируя тканевой метаболизм [24, 29].

Лазерное облучение по определенным параметрам способно достигать определенных модификаций патологического гомеостаза путем увеличения афферентной стимуляции диэнцефальных паттернов головного мозга [14].

Показано увеличение концентрации катехоламинов, серотонина, гистамина и активации гипоталамус-надпочечниковой системы после воздействия красного света ВЛОК [22, 24].

Благодаря мощному воздействию на все аспекты крови и сосудистой системы, ВЛОК может оказывать значительное положительное влияние на клетки иммунной системы, нейроэндокринную систему и все обменные процессы в организме [140]. Такое влияние позволяет улучшить не только функцию сосудистой системы, но и других систем организма [12, 23, 24, 29]. Однако, следует отметить, что в литературе нет данных о влиянии ВЛОК на АТАСС.

1.4 Роль состояния антитромбогенных свойств стенки сосудов в предотвращении атеросклероза и тромбозов

У женщин в период менопаузального перехода с регулярными менструальными циклами гормональная ось контролируется гипоталамусом и гипофизом. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), выделяющийся в гипофизе, стимулирует созревание фолликулов яичника, которые, в свою очередь, продуцируют эстрадиол. Оказывая положительную обратную связь, повышение концентрации эстрадиола приводит к повышению уровня лютеинизирующего гормона во время фолликулярной фазы менструального цикла, запускающей овуляцию [84, 94].

Во время менопаузы в яичниках остается менее тысячи фолликулов, что приводит к снижению уровня эстрадиола. Благодаря механизму обратной связи гипофиз увеличивает производство и распределение ФСГ, чтобы стимулировать яичники. Симптомы менопаузы являются следствием снижения уровня

эстрадиола [32, 145, 149].

До настоящего времени большинство исследований, касающихся изменений в системе коагуляции, фокусируются на плазматических факторах у женщин в менопаузе и показывают, что плазменные концентрации фибриногена и димера фибрина D (маркеры тромботического риска) повышены, а эндогенная фибринолитическая активность снижена [192, 194]. Однако ингибиторы, такие как белок C, белок S, антитромбин или ингибитор тканевого фактора, также повышены у женщин в период менопаузы [171, 186]. Ввиду этих результатов климактерический период, по-видимому, дестабилизирует систему плазматической коагуляции [99].

Меньше известно об изменениях тромбоцитов и эндотелиальных клеток, которые также могут играть роль в наблюдаемом повышении риска тромбообразования. Одним из способов определения статуса активации тромбоцитов, а также эндотелиальных клеток *in vivo* является измерение концентрации микрочастиц (microparticle – MP) в плазме, что могут высвобождаться из эндотелиальных клеток в периферическое кровообращение. Однако у здоровых людей MP в основном представлены CD61⁺ и происходят из мегакариоцитов или из тромбоцитов (микрочастицы тромбоцитов, PMP) с дополнительным воздействием маркеров активации тромбоцитов Р-селектина и CD63. Состав и функция PMP были тщательно проанализированы. PMP являются основными коагулирующими факторами, так как они высоко тромбогенные, что обусловлено их фосфолипидными поверхностями с участками связывания для нескольких различных факторов коагуляции. PMP являются важными инициаторами коагуляции и обеспечивают связь между гемостатической системой на основе тромбоцитов и плазматической коагуляцией *in vivo*. С другой стороны, пациенты с повышенным уровнем PMP страдают от таких заболеваний как церебральный инфаркт, острый коронарный синдром, сепсис и венозный тромбоз [186, 203, 205]. В последних случаях MP эндотелиальных клеток (MP from endothelial cells – EMP) также регулярно увеличивается, отражая

повреждения эндотелиальной поверхности сосудов. Однако не известно, являются ли повышенные уровни РМР и ЕМР следствием или причиной гиперкоагуляции [203].

В рамках проспективного исследования «случай-контроль» было изучено влияние климактерического периода на уровни РМР и ЕМР в плазме у здоровых женщин. Определено, что как суррогатные маркеры статуса активации тромбоцитов, мегакариоцитов и эндотелиальных клеток, эти факторы могут играть роль в возникновении тромботических событий у женщин в постменопаузе [160, 163, 174].

Тромбоз – это локализованное свертывание крови, которое влияет на артериальное или венозное кровообращение, и является одной из ведущих причин смерти во всем мире [174]. Используемые в настоящее время антитромботические препараты имеют повышенный риск кровотечений. Изучение новых антитромботических стратегий, которые сохраняют физиологический гемостаз, находится под пристальным вниманием. Классическая триада факторов, приводящих к тромбозу, включает замедление кровотока, гиперкоагуляцию и изменения стенки сосудов. Эндотелий, самый внутренний слой клеток, выстилающих кровеносные сосуды, обеспечивает поверхность для образования тромбов и регулирует текучесть крови и гомеостаз. В качестве барьера эндотелий отделяет факторы свертывания крови от воздействия субэндотелиальных протромботических компонентов внеклеточного матрикса. Эндотелий также секретирует или экспрессирует вазоактивные факторы, которые модулируют реактивность тромбоцитов, коагуляцию, фибринолиз и сократительную способность сосудов, которые способствуют образованию тромбоцитов. К таким факторам относятся оксид азота, простаглицлин, фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor – VWF), тромбомодулин, эндотелин [4]. Накопленные данные показывают, что эндотелиальные клетки (ЭК) играют ключевую роль в модуляции тромбоза, выделяя ЭК в качестве потенциальной мишени для контроля тромбоза [49, 51, 130].

Артериальный тромбоз обычно инициируется сосудистыми эндотелиальными эрозиями и разрывами атеросклеротической бляшки, тогда как венозный тромбоз в основном связан со стазом крови [135]. Несмотря на эти различия, адгезия / активация тромбоцитов и отложение фибрина в результате коагуляции составляют фундаментальные процессы образования тромба. Активация тромбоцитов происходит, когда они взаимодействуют с активированными ЭК (с повышенным высвобождением VWF и экспрессией селектина) посредством связывания комплекса гликопротеина Ib-V-IX с VWF или когда они подвергаются воздействию субэндотелиальных компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген (через рецептор гликопротеина VI), в случаях эндотелиальной травмы или разрыва бляшек. Каскад коагуляции запускается при связывании фактора VII коагуляции с тканевым фактором (TF; внешний путь) или активацией контактной системы посредством фактора XII (FXII; внутренний путь), за которым следует общий путь, который приводит к образованию фибрина посредством сложных ферментативных действий различных факторов коагуляции [61, 147].

VWF представляет собой большой многодоменный адгезивный гликопротеин. VWF связывается с гликопротеином тромбоцитов $Ib\alpha$, $\alpha IIb\beta$ и субэндотелиальными коллагенами, что активируют тромбоциты и инициируют агрегацию тромбоцитов. Как важный носитель фактора свертывания крови VIII, VWF также способствует свертыванию крови. VWF синтезируется ЭК и мегакариоцитами и хранится в виде сверхмалых мультимеров VWF или мультимеров с высокой молекулярной массой в эндотелиальных тельцах Вейбеля-Паладе или α -гранулах тромбоцитов, соответственно [153]. Считалось, что плазменный VWF происходит от ЭК и тромбоцитов и может быть усилен секреторагами (биологически активными веществами). Хотя многочисленные исследования выявили роль VWF в гемостазе и коагуляции, различия между эндотелиальным VWF и тромбоцитарным VWF при тромботических и связанных с тромбозом заболеваниях неясны [25, 27, 124, 126].

Изучена роль эндотелиального и тромбоцитарного VWF при тромбозе *in vivo* [59, 124]. Результаты показали, что у мышей с дефектом Plt-VWF, но не у мышей с дефектом ЭК-VWF, наблюдается дефектный ответ на лечение, что указывает на критическую роль эндотелиального VWF при тромбозе. Кроме того, авторы проанализировали вклад Plt-VWF в тромбоз у мышей с дефектом ЭК-VWF и обнаружили незначительное участие Plt-VWF в формировании тромба [135, 167]. Таким образом, эндотелиальный VWF, но не VWF тромбоцитов, способствует образованию тромбоза, повышая возможность специфического подавления ЭК-VWF. В соответствии с этим ЭК-VWF, но не Plt-VWF, способствует VWF-зависимому атеросклерозу, способствуя адгезии тромбоцитов и сосудистому воспалению [25, 57, 65, 70].

TF является активатором внешней системы коагуляции и запускает как артериальный, так и венозный тромбоз. Он связывается и активирует фактор свертывания крови VII, а комплекс TF-VIIa затем активирует факторы IX, X и тромбин, что приводит к образованию фибрина. TF преимущественно экспрессируется в периваскулярных клетках и эпителиальных клетках. Тромбоциты и нейтрофилы также экспрессируют TF. Однако экспрессия эндотелиального TF может усиливаться в патофизиологических условиях, и было обнаружено, что ЭК способны секретировать микрочастицы, богатые TF. Действительно, эндотелиальный TF функционально участвует в тромбозе. Было определено, что циркулирующий miR-126, который в основном вырабатывался ЭК, ослаблял тромбоз за счет снижения экспрессии как мРНК, так и белка TF. Наконец, путем обработки miR-126 в микрососудистых ЭК человека было выявлено, что miR-126 действительно обратно регулирует экспрессию TF посредством взаимодействия с нетранслируемой F3-3'-областью мРНК TF. Это исследование раскрывает новый механизм экспрессии эндотелиального TF через miR-126 и предполагает потенциал модуляции эндотелиального TF для предотвращения тромбоэмболических осложнений у пациентов с метаболическими заболеваниями или с риском [33, 83].

Однако ингибитор пути TF (TFPI) является основным эндогенным антикоагулянтным белком. Он ингибирует активацию TF путем прямого ингибирования фактора Ха (FXa), а FXa предотвращает активность фактора VIIa / TF. Альтернативно сплайсированные изоформы TFPI дифференциально экспрессируются с помощью ЭК, тромбоцитов и плазмы. Изоформа TFPI β локализуется на поверхности эндотелия, где он является мощным ингибитором комплекса TF-VIIa, который инициирует свертывание крови [58, 77].

Некоторыми учеными [64, 112] недавно была рассмотрена антикоагулянтная активность TFPI и ее клиническая значимость. TFPI может быть многообещающей мишенью для лечения тромбозов / нарушений свертываемости крови. Считается, что TFPI секретируется главным образом ЭК, поэтому он может быть важным фактором ЭК в модулировании активности TF и тромбоза [204]. Определено, что тромбомодулин является вазоактивным фактором, высоко экспрессируемым на поверхности ЭК. Тромбомодулин оказывает сильное антикоагулянтное действие, связываясь с тромбином, который непосредственно снижает уровни циркулирующего тромбина, а также инактивирует факторы Va и VIIIa, усиливая выработку активированного белка C. Тромбомодулин защищает ЭК и сосудистую сеть, подавляя воспаление [108, 113, 137].

Другие исследования указывают, что усиленная эндотелиальная экспрессия тромбомодулина может быть защитной от тромбоза [136, 153]. Таким образом, определение регулятивного механизма эндотелиальной экспрессии тромбомодулина представляется терапевтически значимым. Исследователи идентифицировали Nor1 и Nur77 (оба принадлежат к семейству ядерных рецепторов 4A) как новые регуляторы экспрессии тромбомодулина в ЭК. Повышенная экспрессия Nor1 и Nur77 повышает эндотелиальную экспрессию тромбомодулина благодаря повышению стабильности транскрипции и посттранскрипционной мРНК, соответственно. Кроме того, усиленная экспрессия Nur77 и Nor1 защищает мышей от образования тромбов. Хотя указанные ядерные

рецепторы могут иметь несколько функций в различных клеточных популяциях, это исследование подчеркивает центральную роль ЭК в регуляции тромбоза посредством продуцирования тромбомодулина, повышая возможность предотвращения тромбоза путем нацеливания на эндотелиальные ядерные рецепторы [70, 71, 219].

Активированный белок C регулирует антикоагуляцию, воспаление, гибель клеток и поддерживает проницаемость сосудов. Эти функции в первую очередь опосредуются протеолитически инактивирующим фактором Va и фактором VIIa. Пациенты с дефицитом белка C испытывают повышенный риск тромбоза. На эндотелии активированный белок C играет главную роль в регуляции свертывания крови, воспаления и гибели клеток. Несмотря на используемую мышиную экспериментальную модель, устойчивую к образованию тромба, у мышей с дефицитом аполипопротеина E с небольшой интерферирующей РНК возможно возникновение спонтанного атеротромбоза [76, 220]. Однако на данный момент остается неясным, связан ли этот протромботический эффект только с антикоагуляцией активированного белка C42 или с его цитопротективными эффектами в отношении противовоспалительного, антиапоптозного и стабилизационного эндотелиальных барьеров [73, 83, 86].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), также известный как эндотелиальный PAI, является ингибитором сериновой протеазы (серпина). Он действует как основной ингибитор активатора плазминогена тканевого или урокиназного типа и, следовательно, фибринолиза, с недавно обнаруженной дополнительной нефибринолитической функцией [91, 216]. PAI-1 в основном продуцируется эндотелием, но также секретируется другими типами тканей, такими как жировая ткань. Повышенный уровень PAI-1 является фактором риска тромбоза и атеросклероза. У трансгенных мышей со сверхэкспрессией PAI-1 развивался возрастной тромбоз коронарных артерий. Недавние исследования показали, что PAI-1 является медиатором клеточного старения [77, 139]. Нормализация / ингибирование повышенного PAI-1 может быть новой стратегией

для контроля связанных с возрастом патологий, включая тромбоз, атеросклероз, среди которых эндотелиальная дисфункция / старение представляет собой распространенную патологию [131, 141].

Известно, что активные формы кислорода (АФК) регулируют тромбоз. Общие источники АФК в сосудистой системе включают дигидроникотинамид аденин-динуклеотид фосфатоксидазу, ксантиноксидазу, несвязанную эндотелиальную синтазу оксида азота и утечку активированного кислорода из митохондрий во время окислительного дыхания. АФК регулирует биологию ЭК [4]. Тем не менее, данные о регуляции тромбоза с помощью активных форм кислорода ограничены. Антиоксидантное лечение ингибирует высвобождение тромбогенного ТГ из ЭК под воздействием облучения и цитокинов, что указывает на значительную роль эндотелиальных АФК в регуляции тромбообразования. Кроме того, специфическая для эндотелия делеция *Txnrd2* негативно регулирует уровни митохондриальных АФК, значительно усиливает отложение фибрина [138, 211].

АФК, модулируемая *Txnrd2* в эндотелиальном компартменте, способствует образованию тромба [101]. Хотя АФК могут продуцироваться различными типами клеток, которые могут участвовать в тромбозе, эти исследования проливают новый свет на ключевую роль эндотелиальной АФК в регуляции тромбоза. Этот механизм согласуется с ролью АФК тромбоцитов в образовании тромбов: тромбоцит-специфический дефицит фосфоинозитид-3-киназы класса III (также известный как вакуумная сортировка белков) ослабляет тромбоз, влияя на сборку никотинамид-адениндинуклеотид-фосфатоксидаз.

Учитывая сложность сигналов АФК, терапевтическое модулирование уровней эндотелиальной АФК для сокращения тромбоза требует дальнейшего изучения [216, 219].

Интересно отметить, что в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с антифосфолипидным синдромом

лечение убихинолом, эквивалентом коэнзима Q10, сопровождалось улучшением функции эндотелия и снижением маркеров тромботического риска, вероятно, за счет снижения воспаления ЭК, связанного с окислительным стрессом [213].

Адгезия лейкоцитов к ЭК способствует тромбозу, особенно образованию венозных тромбов. Специфическая задержка фактора роста β способствует венозному тромбозу за счет усиления взаимодействия (CCR2hiCX3CR1lo) моноцитов с ЭК. Взаимодействия основаны на усилении эндотелиальной экспрессии CCL2 (C-C-хемокиновый лиганд 2), хемокинового лиганда, что подчеркивает ключевую роль ЭК в модуляции тромбоза посредством хемотаксиса лейкоцитов.

Интересно, что VWF обеспечивает взаимодействие между эритроцитами и эндотелием, и это взаимодействие может способствовать образованию венозных тромбов. Предотвращение взаимодействия ЭК с клетками крови может стать новой стратегией снижения тромбоза [211].

Помимо секреции или экспрессии вышеупомянутых медиаторов тромбоза, целостность эндотелия сама по себе влияет на тромботический ответ. Чтобы снизить риск кровотечений, связанных с системной доставкой ингибиторов тромбина, ученые вводили наночастицы, локализирующие бляшки, несущие мощный ингибитор тромбина, у мышей. Этот подход восстановил эндотелиальный барьер и ослабил атерогенное воспаление и риск тромбоза. Таким образом, тромбин может косвенно способствовать тромбозу через нарушение эндотелиальной барьерной функции за пределами его известной коагулирующей активности [44, 61].

Эффективность клинического использования лекарственного элюированного стента ограничена тромбозом в стенте, который приписывается нарушению эндотелия. На кроличьей модели атеросклероза стент, покрытый лигандом рецептора δ , способствует реэндотелиализации сосудов и предотвращает активацию тромбоцитов. Указанное соответствует механизму,

посредством которого улучшение эндотелиальной репарации посредством активации пролифератора пероксисом-активированного рецептора δ ограничивает риск тромбообразования. Улучшение протромботического статуса после лечения коэнзимом Q10 также может отражать улучшение функциональной целостности эндотелия у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Следовательно, поддержание структурной и функциональной целостности ЭК является ключевым фактором риска тромботических заболеваний и имеет терапевтическую ценность [4, 16].

Контактная активация посредством коагуляции FXII с образованием его активной формы (FXIIa) инициирует собственный каскад коагуляции. Контактная активация получила свое название от уникального механизма активации FXII, который вызывается связыванием (контактом) с отрицательно заряженными поверхностями [135]. Различные вещества обладают способностью вызывать активацию FXII *in vivo*, включая гепарин, коллаген и полифосфат, полученные из тучных клеток. Роль эндотелия в контактной активации неясна. Доклинические данные подтверждают, что фармакологическое ингибирование FXII / FXIIa может быть перспективной стратегией терапевтической антикоагулянтной терапии с меньшим риском кровотечения [69, 194]. Тем не менее, эта концепция ожидает подтверждения в клинических исследованиях [68].

Гепарин – это природный антикоагулянт, который обычно хранится в секреторных гранулах тучных клеток и выделяется в сосудистую сеть только в местах повреждения тканей [4]. Гепарин связывается с антитромбином III, вызывая конформационные изменения, которые приводят к его активации. Активированный антитромбин III затем инактивирует тромбин, Fxа и другие протеазы. Разработан метод [197], позволяющий количественно определить функциональную массу гепарина на живой эндотелиализированной поверхности, и их антикоагулянтную способность инактивировать Fxа и тромбин. Используя этот новый подход, авторы сообщили о поразительном различии (примерно в 10 раз) массы гепарина на нативной аорте и культивируемых ЭК пупочной вены

человека, что согласуется с более низкой антикоагуляционной способностью ЭК пупочной вены человека в отношении инактивации FXa и тромбина по сравнению с аортой [50, 194, 210]. Этот метод может быть полезен для дальнейшего изучения эндотелиальной антикоагулянтной активности и ее молекулярной регуляции *in vitro* [197, 216].

Эндотелий поддерживает текучесть крови посредством регуляции реактивности тромбоцитов, коагуляции и тромболизиса, путем синтеза и реагирования на вазоактивные молекулы [4, 16]. Потеря нормальной функции эндотелия или структурной целостности приводит к острому тромбозу или хроническим сосудистым изменениям, которые предрасполагают к тромбозу среди различных заболеваний, таких как атеросклероз, рестеноз. Понимание механизма, с помощью которого эндотелий регулирует тромбоз, не только дает представление о механизме тромбоза и патологии соответствующих заболеваний, но также стимулирует научное стремление к поиску эффективных антитромботических препаратов с минимальным риском кровотечения или вообще без него, что составляет существенную медицинскую потребность [101].

Эндотелиальная дисфункция считается первым шагом в процессе атеросклероза и может быть обнаружена неинвазивно, задолго до появления структурных изменений в сосудистой стенке [4, 18]. Эндотелиальная дисфункция была связана с большинством установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как ее величина была показана для прогнозирования будущих сердечно-сосудистых событий [16].

Менопаузальный переход – это период времени, когда начинаются эндокринологические, биологические и клинические признаки приближающейся менопаузы [31, 37, 134]. Менопаузальный переход обычно начинается приблизительно за 4 года до менопаузы и характеризуется нерегулярностью менструального цикла, вызванной увеличением частоты ановуляторных циклов. Естественная менопауза наступает в среднем в 51 год [1, 3, 179].

Женщины обычно сообщают о различных симптомах, связанных с менопаузальным переходом, в том числе о более частых вазомоторных симптомах (приливы и ночное недомогание), вагинальных симптомах, проблемах со сном, нарушении когнитивных функций, проблемах с кожей и других симптомах [1, 52, 54, 55, 56, 68, 74, 78, 97, 109, 114, 117, 119]. Основные гормональные изменения, которые происходят в менопаузе – это снижение уровня эстрадиола с сопутствующим повышением уровня фолликулярного стимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

В последнее время появилось большое количество данных, подтверждающих роль потери эстрогена в эндотелиальной дисфункции, наблюдаемой при менопаузе [15, 116]. Острая эстрогенная депривация после овариэктомии связана с эндотелиальной дисфункцией, которая возникает всего через 1 неделю после операции. Было обнаружено, что даже у молодых женщин с нормальными менструациями функция эндотелия изменялась в течение менструального цикла по отношению к уровням эндогенного эстрогена. Это наблюдение привлекло внимание, поскольку была продемонстрирована повышенная уязвимость к острым коронарным явлениям во время и сразу после менструации, когда уровни эстрогена были низкими [144, 151].

В исследованиях на животных было показано, что введение эстрогена уменьшает частоту новообразований и размер новых бляшек в сосудах пациентов, которые являются здоровыми или имеют ранние атеросклеротические поражения [110]. Эстроген снижает накопление ЛПНП и его окисление, а также образование пенистых клеток и жировых прожилок в стенке сосудов, что приводит к снижению прогрессирования атеросклероза. Эстроген также снижает экспрессию различных провоспалительных молекул, ослабляя тем самым адгезию / миграцию моноцитов и активацию клеток гладких мышц сосудов. Увеличение биодоступности NO и сохранение целостности эндотелиальных клеток приводят к улучшению функции эндотелия. Помимо непосредственных сосудистых эффектов, 30% антиатерогенного действия эстрогена отражает его благотворное

влияние на липиды и другие известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [98, 104].

С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что эстроген оказывает провоспалительное и проатерогенное влияние на сосуды с установленным атеросклерозом, что может приводить к дестабилизации бляшек и острым сердечно-сосудистым осложнениям [170, 174]. Исследования на животных и людях показывают, что эстрогены не ингибируют прогрессирование атеросклероза при наличии прогрессирующих атеросклеротических поражений. Пероральное введение эстрогена повышает уровень триглицеридов и ЛПНП, которые, как известно, являются более атерогенными и связаны с повышенной экспрессией С-реактивного белка, хорошо известного маркера воспаления. Другим потенциальным вредным действием эстрогена является индукция матриксных металлопротеиназ, ферментов, которые могут ослаблять фиброзную оболочку и приводить к дестабилизации и разрыву бляшек. Кроме того, атеросклероз и сосудистое воспаление приводят к снижению экспрессии и функции рецепторов эстрогена, которые опосредуют большинство полезных сосудистых эффектов эстрогена [132,135].

Несколько проспективных когортных исследований показали, что МГТ приводит к снижению риска ИБС примерно на 30-50% у женщин после менопаузы [45, 68]. Исследование здоровья медсестер во время крупнейшего и наиболее важного проспективного наблюдения, в которое вошли более 70000 женщин в возрасте 50-55 лет, показало, что у женщин в постменопаузе, которые использовали МГТ, наблюдалось снижение риска крупных коронарных событий после 20 лет наблюдения на 40% [72]. Метаанализ, который включал исследования, проводившиеся до 2010 года, также показал преимущества использования МГТ с точки зрения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (относительный риск, $OR = 0,75$) и заболеваемости ИБС ($OR = 0,74$) [104].

Другое недавнее исследование показало, что у женщин в постменопаузе, которые получали МГТ сразу после менопаузы (в среднем в 52 года) в течение короткого времени (2-3 года), отмечались более низкие показатели общей и сердечно-сосудистой смертности (среднее время наблюдения 9,8 года), а также снижение тяжести атеросклероза, по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали МГТ или использовали в более старшем возрасте (средний возраст 61 год) [132].

Среди наиболее влиятельных исследований был представлен отчет Инициативы по охране здоровья женщин [52, 95], в котором сообщалось, что бремя кальцинозных бляшек в коронарных артериях было ниже у женщин, получавших МГТ, чем у женщин, получавших плацебо. В настоящее время принята концепция: МГТ является эффективной терапией умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими эффектами у женщин моложе 60 лет в течение 10 лет постменопаузы [45,68].

В отечественной и зарубежной литературе не описано состояние АТАСС у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы и не разработаны методы коррекции нарушенной функциональной полноценности сосудистой стенки у пациенток данной категории.

Глава 2 Материалы и методы исследования

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

2.1 Дизайн исследования

Методология (конфигурация) исследования – проспективное когортное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование сравнительной эффективности в параллельных группах пациенток с климактерической миокардиодистрофией. Протокол, согласительная форма и другие документы, касающиеся объекта исследования, рассмотрены и утверждены независимыми членами этического комитета ФГБУ «ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко», протокол №225 от 26 февраля 2020 года.

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 приведена ниже (Рисунок 2.1).

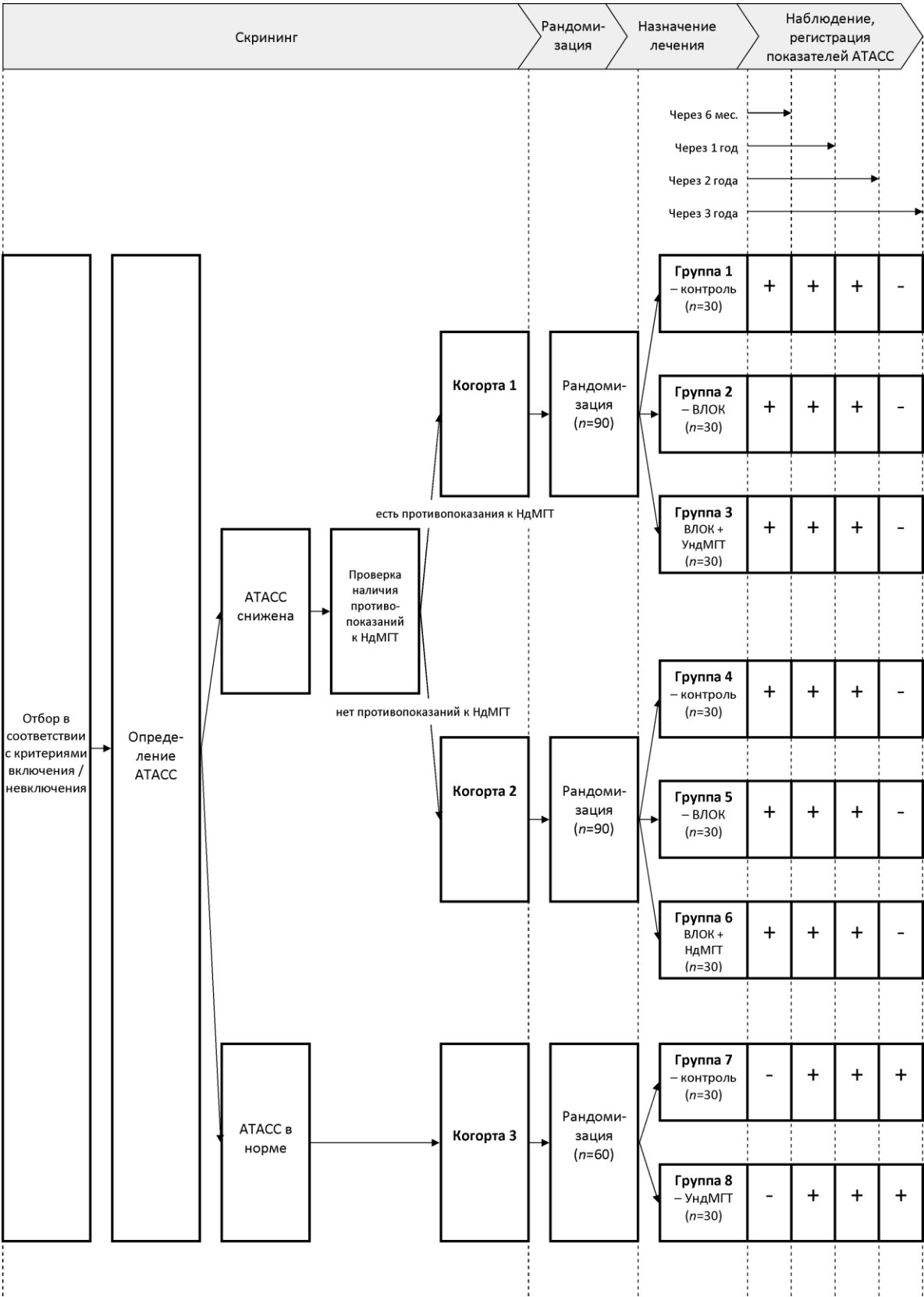


Рисунок 2.1 – Графическая схема проведения исследования

В исследование включались пациентки, подписавшие информированное согласие и соответствовавшие 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, велоэргометрии, Холтер-мониторинга, СМАД, КТ-ангиографии, эхокардиографии, сцинтиграфии).

Критерии невключения: 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 невключения; 3) прием запрещенных в исследовании лекарственных препаратов (описаны в пункте 2.5.3).

По факту из исследования никто досрочно исключен не был.

У каждой пациентки на скрининге определялся исходный уровень АТАСС (описано в подразделе 2.3) и оценивалась возможность назначения МГТ. С учетом этого 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 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).

При клинической оценке результатов определения показателей АТАСС использовались референсные диапазоны (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Референсные диапазоны показателей антитромбогенной активности сосудистой стенки

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки	Референсный диапазон
Антиагрегационная активность сосудистой стенки	
АДФ 10^{-5} М индуцированная агрегация тромбоцитов:	
до компрессии, %	57,0 - 63,0
после компрессии, %	45,0 - 49,0
индекс	0,71 - 0,89
Антикоагулянтная активность сосудистой стенки	
Активность антитромбина III:	
до компрессии, %	83 - 128
после компрессии, %	105 - 163
индекс	1,21 - 1,33
Фибринолитическая активность сосудистой стенки	
до компрессии, с	5 - 12
после компрессии, с	9 - 20
индекс	1,60 - 1,80

В целях сравнения различных вариантов лечения всего было сформировано 8 групп рандомизированных пациенток (процедура рандомизации описана в подразделе 2.6): 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, отвечавших критериям включения. В статистический анализ были включены 330 больных (в том числе рандомизированных – 30×8 групп = 240 чел.¹). Требуемый объем выборки ($n=30$ в одной группе) был рассчитан с помощью специализированной программы NCSS

¹ В исследование было включено больше субъектов, нежели рандомизировано, так как скринирование продолжалось до тех пор, пока не будут полностью сформированы все 8 групп

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%² (относительно уровня нормы – 57-63%) при коэффициенте вариации $CV=15\%$ [19] с учетом возможности выбывания из исследования 10% участниц.

Репрезентативность выборки обеспечивалась следующими условиями: 1) каждая участница, удовлетворявшая 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 $p>0,05$ (Таблица 2.2, Таблица 2.3, Таблица 2.4). 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.

² Предполагалось, что применение ВЛОК обеспечит улучшение АТАСС не менее чем на 14%

Таблица 2.2 – Исходная характеристика антиагрегационной активности сосудистой стенки в группах сравнения

Когорта	Группа	<i>n</i>	Клиническая оценка показателя АТАСС	Значения показателей <i>Me (Q1;Q3)</i>		<i>p</i>
АДФ 10 ⁻⁵ М индуцированная агрегация тромбоцитов (до компрессии), %						
1	1. Контрольная	30	не норма	66,6	(65,6;67,7)	0,333 ^K
	2. ВЛОК	30	не норма	66,9	(66,2;68,9)	
	3. ВЛОК + УндМГТ	30	не норма	67,0	(66;67,7)	
2	4. Контрольная	30	не норма	67,3	(66;68,4)	0,157 ^K
	5. ВЛОК	30	не норма	66,6	(65,9;67,2)	
	6. ВЛОК + НдМГТ	30	не норма	67,7	(66,2;68,9)	
3	7. Контрольная	30	норма	59,9	(58,4;61,9)	0,971 ^U
	8. УндМГТ	30	норма	59,8	(58,9;61,7)	
АДФ 10 ⁻⁵ М индуцированная агрегация тромбоцитов (после компрессии), %						
1	1. Контрольная	30	не норма	51,2	(50,9;52,2)	0,306 ^K
	2. ВЛОК	30	не норма	51,8	(51,2;52,5)	
	3. ВЛОК + УндМГТ	30	не норма	51,5	(51;52,4)	
2	4. Контрольная	30	не норма	51,8	(51;52,9)	0,111 ^K
	5. ВЛОК	30	не норма	51,6	(51;51,8)	
	6. ВЛОК + НдМГТ	30	не норма	52,1	(51,3;53,1)	
3	7. Контрольная	30	норма	46,1	(45,2;47,5)	0,171 ^U
	8. УндМГТ	30	норма	47,3	(45,7;48,4)	
АДФ 10 ⁻⁵ М индуцированная агрегация тромбоцитов (индекс)						
1	1. Контрольная	30	не норма	0,77	(0,77;0,78)	0,364 ^K
	2. ВЛОК	30	не норма	0,77	(0,77;0,77)	
	3. ВЛОК + УндМГТ	30	не норма	0,77	(0,77;0,78)	
2	4. Контрольная	30	не норма	0,77	(0,77;0,78)	0,743 ^K
	5. ВЛОК	30	не норма	0,77	(0,77;0,78)	
	6. ВЛОК + НдМГТ	30	не норма	0,77	(0,77;0,78)	
3	7. Контрольная	30	норма	0,77	(0,76;0,80)	0,086 ^U
	8. УндМГТ	30	норма	0,79	(0,77;0,81)	

n - объем выборки, *p*-значение согласно: *K* - дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, *U* – критерия Манна-Уитни,

Таблица 2.3 – Исходная характеристика антикоагулянтной активности сосудистой стенки в группах сравнения

Когорта	Группа	<i>n</i>	Клиническая оценка показателя АТАСС	Значения показателей <i>Me (Q1;Q3)</i>		<i>p</i>
Активность антитромбина III (до компрессии), %						
1	1. Контрольная	30	не норма	49	(41,5;57)	0,315 ^K
	2. ВЛОК	30	не норма	46	(35,7;51)	
	3. ВЛОК + УндМГТ	30	не норма	46	(41,5;53)	
2	4. Контрольная	30	не норма	44	(38,2;53,3)	0,150 ^K
	5. ВЛОК	30	не норма	48,5	(44;54)	
	6. ВЛОК + НдМГТ	30	не норма	41,5	(36,2;51)	
3	7. Контрольная	30	норма	107	(98;112)	0,965 ^U
	8. УндМГТ	30	норма	107	(99;110)	
Активность антитромбина III (после компрессии), %						
1	1. Контрольная	30	не норма	61	(54;70)	0,356 ^K
	2. ВЛОК	30	не норма	58	(47;64)	
	3. ВЛОК + УндМГТ	30	не норма	58	(52,2;66,5)	
2	4. Контрольная	30	не норма	55	(48,5;65,5)	0,144 ^K
	5. ВЛОК	30	не норма	61,5	(56,2;68,8)	
	6. ВЛОК + НдМГТ	30	не норма	53,5	(47;64,8)	
3	7. Контрольная	30	норма	135	(125;141)	0,859 ^U
	8. УндМГТ	30	норма	135	(127;141)	
Активность антитромбина III (индекс)						
1	1. Контрольная	30	не норма	1,26	(1,24;1,29)	0,994 ^K
	2. ВЛОК	30	не норма	1,26	(1,23;1,31)	
	3. ВЛОК + УндМГТ	30	не норма	1,26	(1,24;1,28)	
2	4. Контрольная	30	не норма	1,25	(1,24;1,28)	0,165 ^K
	5. ВЛОК	30	не норма	1,27	(1,25;1,29)	
	6. ВЛОК + НдМГТ	30	не норма	1,29	(1,24;1,30)	
3	7. Контрольная	30	норма	1,27	(1,26;1,28)	0,329 ^U
	8. УндМГТ	30	норма	1,28	(1,26;1,28)	

n - объем выборки, *p*-значение согласно: *K* - дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, *U* – критерия Манна-Уитни,

Таблица 2.4 – Исходная характеристика фибринолитической активности сосудистой стенки в группах сравнения

Когорта	Группа	<i>n</i>	Клиническая оценка показателя АТАСС	Значения показателей <i>Me (Q1;Q3)</i>		<i>p</i>
Фибринолитическая активность сосудистой стенки (до компрессии), с						
1	1. Контрольная	30	не норма	18	(15;21)	0,353 ^К
	2. ВЛОК	30	не норма	19	(17;25)	
	3. ВЛОК + УндМГТ	30	не норма	19	(16;21)	
2	4. Контрольная	30	не норма	20	(16;23)	0,142 ^К
	5. ВЛОК	30	не норма	18	(16;20)	
	6. ВЛОК + НдМГТ	30	не норма	22	(17;25)	
3	7. Контрольная	30	норма	9	(7;10)	0,355 ^U
	8. УндМГТ	30	норма	8	(6;10)	
Фибринолитическая активность сосудистой стенки (после компрессии), с						
1	1. Контрольная	30	не норма	31	(26;36)	0,245 ^К
	2. ВЛОК	30	не норма	33	(29;42)	
	3. ВЛОК+УндМГТ	30	не норма	33	(27;36)	
2	4. Контрольная	30	не норма	34	(28;39)	0,138 ^К
	5. ВЛОК	30	не норма	31	(27;34)	
	6. ВЛОК+НдМГТ	30	не норма	37	(29;43)	
3	7. Контрольная	30	норма	15	(12;17)	0,352 ^U
	8. УндМГТ	30	норма	14	(10;17)	
Фибринолитическая активность сосудистой стенки (индекс)						
1	1. Контрольная	30	не норма	1,69	(1,67;1,71)	0,022 ^К
	2. ВЛОК	30	не норма	1,71	(1,68;1,72)	
	3. ВЛОК+УндМГТ	30	не норма	1,70	(1,69;1,72)	
2	4. Контрольная	30	не норма	1,70	(1,68;1,71)	0,472 ^К
	5. ВЛОК	30	не норма	1,70	(1,69;1,71)	
	6. ВЛОК+НдМГТ	30	не норма	1,71	(1,69;1,71)	
3	7. Контрольная	30	норма	1,70	(1,67;1,73)	0,584 ^U
	8. УндМГТ	30	норма	1,70	(1,67;1,73)	

n - объем выборки, *p*-значение согласно: *K* - дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, *U* – критерия Манна-Уитни,

Группы были сопоставимы по возрасту: 1 группа – 48 лет (48; 50), 2 группа – 48 лет (48; 50), 3 группа – 49 лет (48; 50), 4 группа – 48 лет (48; 50), 5 группа – 48 лет (48; 49), 6 группа – 48 лет (47; 48), 7 группа – 48 лет (47; 49), 8 группа – 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%) пациентки. Пациентки группы 3 и 8 – хирургическая менопауза, в анамнезе была 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 пациенток (95%), длительное становление менструального цикла – у 12 пациенток (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. Имелись 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%) (в стадии стойкой ремиссии – более 3 месяцев), мочекаменная болезнь – 14 (4,2%). Патологической наследственности в когортах не отмечалось. По возрасту, анамнезу группы статистически значимо не различались и были сопоставимы.

2.2 Общеклинические, лабораторные и инструментальные методы

Включали расчет ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение АД (методом Короткова), клинический анализ крови (применялся автоматический гематологический анализатор с использованием методики проточной цитометрии), гликозилированный гемоглобин (определяли при помощи жидкостной хроматографии, исследование проводилось с помощью полуавтоматических биохимических анализаторов, фотометра и соответствующих реагентов), общий

анализ мочи (использовались автоматические анализаторы для изучения физико-химических показателей мочи, производилась микроскопия мочевого осадка). Исследование биохимических показателей крови проводилось на аппарате «ABBOTT SPECTRUM SERIES 2» с использованием селективного анализатора фирмы «ABBOTT Laboratories», США. Проводилось гинекологическое обследование, онкоцитологическое исследование, УЗИ органов малого таза (использовалась аппаратура экспертного класса General Electric), маммография (цифровой аппарат Fujifilm «Amulet», Япония), липидограмма (использовались нефелометрические методы). Степень тяжести КС устанавливали по шкале Грина [3]. Диагностика ВК проводилась на основании жалоб, анамнеза, ЭКГ (электрокардиограф «Альтон-06», Россия), Холтер-мониторинга («Medilog Excel» Oxford, Великобритания), ультразвукового дуплексного сканирования и эхокардиографии (аппаратура экспертного класса «General Electric», «Acuson-128xp/10», США), велоэргометрии («Bioset-8000 SB», Германия), СМАД (BTL CardioPoint-ABPM, Германия), КТ-ангиографии (Siemens «Somaton Emotion 16», Германия), сцинтиграфии (аппарат «Gammatone-2», CGR, Франция). Проведение КТ-ангиографии подтверждало отсутствие поражения коронарных артерий при наличии у пациенток жалоб на боли в области сердца, что позволяло верифицировать диагноз ВК в период перименопаузы.

2.3 Определение антитромбогенной активности сосудистой стенки по методу М.В. Балуды

Антитромбогенную активность сосудистой стенки оценивали на основании антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки, которые определяли по методу М.В. Балуды. Кратковременная окклюзия сосудов предплечья (3 мин), вызываемая наложением манжетки сфигмоманометра на плечо обследуемой с созданием в ней давления, превышающего систолическое на 10 мм рт. ст., приводила к освобождению в

кровь из стенки сосудов здоровых людей активатора плазминогена, антиагрегационного фактора и АТ-III. Индекс соответствующих показателей рассчитывался как изменение их соотношения после/до окклюзии. Агрегацию тромбоцитов определяли фотометрическим методом по Born с графической регистрацией процесса на агрегометре Labo-med (ФРГ) и «Chronolog» (США). В качестве индуктора агрегации использовался стандартный реагент фирмы «Sigma» (США) - АДФ в концентрации 10^{-5} ммоль/л, активность АТ-III и фибринолитическую активность крови определяли по В.В. Меньшикову.

2.4 Внутривенное лазерное облучение крови

Процедура ВЛОК состояла из нескольких этапов:

1. Подготовка пациентки. Пациентку укладывали на кушетку, руку освобождали от одежды. Измеряли пульс и артериальное давление, при их нормальном показателе начинали процедуру.
2. Подготовка оборудования. Оптический световод извлекали из емкости с дезинфицирующим раствором, соединяли его с насадкой. Включали аппарат, настраивали его на нужную мощность. В просвет стерильной одноразовой иглы продвигали светодиод (приблизительно на две трети длины иглы).
3. Прокол вены. Для процедуры обычно использовали локтевую вену, поскольку она самая большая, однако можно использовать и периферические вены. Предварительно место прокола дезинфицировали ватными или марлевыми шариками, смоченными в спиртовом растворе. Чрескожный прокол вены делали под углом в 45° .
4. Продвижения световода по вене. Уменьшали угол наклона иглы и аккуратно продвигали ее по вене на 3-5 см. Иглу фиксировали до окончания работы устройства.
5. Оператор выбирал нужную мощность излучения, время действия.

6. Извлечение иглы. Иглу извлекали после завершения работы аппарата. На место прокола вены прикладывали ватный или марлевый шарик для предотвращения кровотечения. Его убирали через несколько минут.

При проведении ВЛОК использовался аппарат лазерной терапии «Матрикс-ВЛОК-М15» (Россия) по стандартной методике [14]: 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.

2.5 Медикаментозная терапия

2.5.1 Медикаментозная коррекция климактерического синдрома

С целью облегчения климактерического синдрома применялась медикаментозная коррекция, предусматривавшая стандартную 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 эстрадиола на 2,5 мг дидрогестерона);
- низкодозированную МГТ (1 мг 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).

2.5.2 Сопутствующая медикаментозная терапия, дополнительно назначаемая в связи с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы

Всем пациенткам с ВК в период перименопаузы, участвовавшим в исследовании, назначались препараты калия и магния.

Сопутствующая терапия (кроме запрещенных в исследовании препаратов) по поводу острых или хронических заболеваний была продолжена в соответствии с показаниями. Препараты для лечения сопутствующих заболеваний не относились к запрещенным для применения в данном исследовании.

2.5.3 Запрещенные к применению лекарственные препараты

Во время всего исследования было запрещено применение следующих групп препаратов: гормональные контрацептивы; другие препараты, способные оказать влияние на АТАСС (ацетилсалициловая кислота, никотиновая кислота, изоптин, дипиридамол, фитин, глутаминовая кислота, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты).

Фактов применения запрещенных препаратов в процессе исследования не было.

2.6 Метод распределения пациенток по группам

Каждая пациентка в зависимости от результатов оценки уровня ее АТАСС и возможности назначения ей низкодозированной МГТ распределялась в одну из трех клинически различающихся когорт (описано в п. 2.1).

Распределение пациенток в исследовательские и контрольную группы проводилось в рамках каждой когорты методом простой фиксированной рандомизации в соотношении 1:1:1 (когорты 1 и 2) и 1:1 (когорта 3). Рандомизация осуществлялась с помощью рандомизационных таблиц – для

каждой когорты была заранее (до начала исследования) с использованием компьютерной программы – генератора случайных чисел сформирована своя таблица, состоящая из двух колонок: в первой колонке – номер пациентки по порядку в когорте, во второй – случайный рандомизационный номер, который однозначно определял назначаемую терапию (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Соответствие рандомизационных номеров и назначаемого лечения

Когорта	Рандомизационные номера	Группа	Назначаемая коррекция климактерического синдрома
1	1-01 ... 1-30	1 (контрольная)	стандартная симптоматическая терапия
	1-31 ... 1-60	2 (исследовательская)	ВЛОК
	1-61 ... 1-90	3 (исследовательская)	ВЛОК + ультранизкодозированная МГТ
2	2-01 ... 2-30	4 (контрольная)	стандартная симптоматическая терапия
	2-31 ... 2-60	5 (исследовательская)	ВЛОК
	2-61 ... 2-90	6 (исследовательская)	ВЛОК + низкодозированная МГТ
3	3-01 ... 3-30	7 (контрольная)	стандартная симптоматическая терапия
	3-31 ... 3-60	8 (исследовательская)	ультранизкодозированная МГТ

Рандомизационные номера присваивались пациенткам в хронологической последовательности их включения в ту или иную когорту: первой пациентке назначался рандомизационный номер из первой строчки таблицы, второй по порядку пациентке в когорте – из второй строчки и так далее. Таким образом, для каждой пациентки в рамках когорты обеспечивалось равновероятное попадание в ту или иную группу и исключался субъективизм исследователя в назначении лечения.

Так как исследование было открытым, процедура раскрытия рандомизационных номеров не требовалась.

2.7 Методы статистического анализа

В данном исследовании при оценке двусторонних доверительных интервалов и проверке статистических гипотез использовался традиционный для клинических исследований уровень значимости $\alpha=5\%$.

Статистический анализ данных о пациентках показал, что для всех показателей АТАСС гипотеза о нормальности отклоняется при $p<0,01$ согласно теста Шапиро-Уилка (*Shapiro–Wilk's W test*). Поэтому в зависимости от показателя и вида сравнения при статистической обработке применялись следующие непараметрические методы: однофакторный дисперсионный анализ Фридмана (*Friedman ANOVA*) для сравнения нескольких связанных количественных выборок с целью оценки значимости динамики; однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (*Kruskal-Wallis ANOVA*) для сравнения нескольких независимых количественных выборок либо *U*-критерий Манна–Уитни (*Mann-Whitney U-test*) для сравнения двух независимых количественных выборок с целью выявления значимости межгрупповых различий; критерий Данна (*Bonferroni-Dunn post hoc test*) для попарного анализа нескольких независимых количественных выборок при множественном сравнении; тест Немењи (*Nemenyi procedure, Nemenyi-Damico-Wolfe-Dunn test*) для попарного сравнения нескольких зависимых количественных выборок (при множественном сравнении в случае выявления статистически значимых различий по данным дисперсионного анализа Фридмана); критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (*Yates*) для сравнения двух пропорций (таблиц 2x2).

Кроме того, использовалась следующая описательная (дескриптивная) статистика: в виде таблиц и диаграмм – медиана и межквартильный интервал (первый и третий квартили), количества и доли пациентов в процентах с тем или иным признаком; 95% доверительные интервалы (где применимо).

Расчет доверительных интервалов для оценки частоты случаев снижения АТАСС осуществлялся по методу Уилсона (*Wilson*).

Для статистической обработки использовались специализированные статистические программы: *STATISTICA* 12.5, *AtteStat*, *XLSTAT* 2014.5, *NCSS PASS* 11. Для подготовки иллюстраций в графическом и табличном виде, кроме того, использовался *Microsoft® Excel* 2010.

Глава 3 Результаты исследования

3.1 Результаты клинически значимых лабораторных и инструментальных методов исследования

Группы пациенток по возрасту и анамнезу были сопоставимы (отражено в подразделе 2.1). До лечения все пациентки предъявляли жалобы на нарушение деятельности сердца (разнообразные боли – колющие, ноющие, сжимающие, ощущение «замирания»). Оценка состояния женщины по шкале Грина: учащенное сердцебиение – 184 пациентки (76,7%), чувство напряжения, нервозность – 195 (81,3%), нарушение сна – 153 (63,8%), возбудимость – 220 (91,7%), панические атаки – 76 (31,7%), нарушение концентрации внимания – 200 (83,3%), усталость – 225 (93,8%), потеря интереса ко многим вещам – 164 (68,3%), депрессия – 47 (19,6%), плаксивость – 105 (43,8%), раздражительность – 175 (72,9%), головокружение, обмороки – 24 (10%), напряжение и сдавление в голове и теле – 38 (15,8%), чувство онемения и дрожь в теле – 75 (31,3%), головные боли – 23 (9,6%), мышечные и суставные боли – 56 (23,3%), слабость в конечностях – 105 (43,8%), затрудненное дыхание – 81 (33,8%), приливы – 240 (100%), ночная потливость – 210 (87,5%), потеря интереса к сексу – 72 (30%). Степень тяжести при первом обращении – среднетяжелое течение (13-19 баллов). На фоне лечения данная симптоматика нивелировалась: оценка тяжести течения на фоне терапии – отсутствие симптомов КС (или статистически значимое снижение их выраженности до 1-5 баллов).

3.1.1 Антропометрические показатели и их динамика

Индекс массы тела рассчитывали по формуле $ИМТ = (масса\ тела, кг) / (рост, м)^2$. Окружность талии измеряли согласно рекомендациям ВОЗ: между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости. Наличие абдоминального ожирения устанавливали при превышении окружности талии 88

см. К концу шестого месяца лечения на фоне МГТ отмечено снижение массы тела у 50 (55,6%) больных на 1-3 кг, масса тела не изменилась у 33 женщин (36,7%), увеличение массы тела на 1,5 кг зафиксировано у 7 женщин (7,8%). Отмечено уменьшение степени абдоминального ожирения у 120 (50%) пациенток (на 1-2 см). Данные изменения сохранялись и через 12 месяцев наблюдения. У пациенток контрольных групп отмечено статистически незначимое изменение антропометрических показателей.

3.1.2 Липидный спектр сыворотки крови и углеводный обмен

Проводили исследование следующих показателей: общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, коэффициент атерогенности. При интерпретации результатов исследования липидного спектра крови учитывались рекомендации Европейского общества кардиологов [198].

В группах с применением МГТ отмечалось статистически значимое снижение общего ХС (до лечения – $(5,99 \pm 0,51)$ ммоль/л; спустя 6 месяцев приема МГТ – $(5,40 \pm 0,31)$ ммоль/л; $p < 0,05$)³, отмечалась тенденция к снижению ХС-ЛПНП, коэффициента атерогенности. Данная положительная динамика сохранялась и через 12 месяцев. Полученные результаты согласуются с данными литературы [3, 170]. Нарушений углеводного обмена не отмечалось в период наблюдения (глюкоза венозной плазмы $5,6 \pm 0,3$ ммоль/л, HbA1c менее 6,0%), что соответствует данным литературы [16]. Динамики данных показателей в других группах не отмечалось.

3.1.3 Эхокардиография и ультразвуковое дуплексное сканирование

С целью изучения параметров внутрисердечной и системной гемодинамики, а также структуры и функции сердца применяли эхокардиографию.

³ Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение

В группах, где применялась гормонотерапия, отмечались тенденции: уменьшения КДР (исходно – $(4,62 \pm 0,2)$ см, через 6 месяцев – $(4,50 \pm 0,2)$ см), уменьшения КСР (исходно – $(3,21 \pm 0,2)$ см, через 6 месяцев – $(3,13 \pm 0,2)$ см), увеличения ФВ (исходно – $(62,2 \pm 1,7)\%$, через 6 месяцев – $(63,9 \pm 1,4)\%$). Статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился коэффициент Е/А на 22,2% (исходно Е/А – $0,9 \pm 0,1$, после 6 месяцев лечения – $1,1 \pm 0,1$). Данная положительная динамика сохранялась и через 12 месяцев. Статистически значимой разницы между группами пациенток, принимавших гормонотерапию, не отмечалось. Динамики показателей в других группах не наблюдали. Полученные в настоящей работе результаты согласуются с данными литературы: авторы [2, 159] так же отмечают улучшение параметров диастолической функции левого желудочка. Статистически значимых изменений данных ультразвукового дуплексного сканирования толщины комплекса «интима-медиа» ($0,8 \pm 0,04$ мм) на протяжении исследования не было выявлено.

3.1.4 Динамика параметров суточного мониторингирования артериального давления

У всех больных на всем протяжении лечения и наблюдения проводилось СМАД. На фоне применения МГТ у больных среднесуточные значения систолического давления уменьшились на 10,3% ($p < 0,001$ согласно U-критерия Манна-Уитни), диастолического давления – на 8,8% ($p < 0,001$). В дневное время систолическое и диастолическое давление снижались на 9,3% и 8,6% ($p < 0,001$), в период сна – на 9,9% и 9,3% соответственно ($p < 0,001$). Статистически значимо снизились ИВ САД и ИВ ДАД в период бодрствования на 40,1% и 34,6% соответственно ($p \leq 0,001$), а в период сна на 32,3% и 29,2% ($p < 0,05$). Данная позитивная динамика отмечалась на протяжении 12 месяцев лечения в группах МГТ. Полученные результаты по СМАД согласуются с данными литературы, описывающими положительные эффекты МГТ на сердечно-сосудистую систему [184, 214]. Динамику показателей СМАД в других группах не отмечали.

3.1.5 Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, оценка показателей велоэргометрии и КТ-ангиография

Применение суточного мониторирования ЭКГ показало, что жалобы на боли в области сердца не совпадали с показанием монитора. ЭКГ-признаки ухудшения кровообращения (обозначаемые как эпизоды безболевого ишемии миокарда – БИМ) отмечались вне зависимости от кардиалгий.

На 6-м месяце приема МГТ статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшилось количество эпизодов БИМ (исходно – $5,1 \pm 0,6$, через 6 месяцев – $2,1 \pm 0,15$). Данная положительная динамика сохранялась на протяжении 12-месячного периода наблюдения. Динамики в группах без МГТ не наблюдали. Данные результаты так же согласуются с данными литературы [3, 134]. Исследовалась адаптация сердечно-сосудистой системы к дозированной физической нагрузке. В результате проведенной МГТ показатели физической работоспособности (М пор, Вт·мин; исходно – $135,4 \pm 5,7$; через 6 месяцев – $144,2 \pm 6,2$) практически были без изменений. Отмечалось возрастание хронотропного резерва сердца (ИХР ед., исходно – $1,67 \pm 0,04$; через 6 месяцев – $1,89 \pm 0,04$; $p < 0,001$). Описываемые изменения сохранялись на фоне 12 месяцев приема МГТ. Полученные результаты согласуются с данными литературы [20]. Динамики изучаемых показателей в других группах не отмечали.

КТ-ангиография позволяла исключить атеросклеротическое поражение венечных артерий сердца.

3.1.6 Оценка сцинтиграфии миокарда с радиофармпрепаратом

В данном исследовании сцинтиграфия миокарда позволила оценить состояние перфузии миокарда с помощью измерения площади дефектов накопления РФП. Большинство зон сниженного накопления РФП регистрировалось в области верхушки, перегородки, боковой стенки левого желудочка, что указывало на характерную для ВК локализацию нарушений перфузии. Сравнение захвата РФП в 1, 2, 3 позициях сердца на ИСЦГ до лечения

($2,12 \pm 0,13\%$; $1,41 \pm 0,05\%$; $2,58 \pm 0,11\%$) и на фоне 6 месяцев МГТ ($2,81 \pm 0,11\%$; $2,05 \pm 0,04\%$; $2,92 \pm 0,12\%$ соответственно) свидетельствовало об улучшении перфузии сердечной мышцы ($p < 0,001$), что подтверждало правильность диагноза ВК и выбранного метода лечения. На фоне применения МГТ отмечалась статистически значимая ($p < 0,001$) положительная динамика и на ОСЦГ, что также свидетельствовало об улучшении перфузионных процессов и нормализации метаболической активности кардиомиоцитов (исходно – $1,72 \pm 0,12$; $1,95 \pm 0,16$; $1,51 \pm 0,08$; после приема МГТ – $2,63 \pm 0,14$; $2,52 \pm 0,13$; $2,81 \pm 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными литературы [20]. Положительная динамика сохранялась на протяжении 12 месяцев гормонотерапии.

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

По результатам лабораторного обследования 330 пациенток с ВК было выявлено, что у 131 наблюдаемой 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). Изменение ангиагрегационного 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 нормального диапазона 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 $p < 0,001$ (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Результаты клинической оценки состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ВК

Показатель	Антитромбогенная активность сосудистой стенки				
	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 - <i>Me (Q1;Q3)</i>				<i>p</i>
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

p-значение согласно U-критерия Манна-Уитни

Таким образом, 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 составляет 55-65% (95% ДИ).

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

3.3 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 внутривенного лазерного облучения крови в течение года после проведения лечения. По всем компонентам АТАСС (антиагрегационному, антикоагулянтному, фибринолитическому) имела место положительная динамика, связанная с повышением антитромбогенной активности сосудистой стенки (сравнение групп 1 и 2 в первой когорте – Рисунок 3.1, Рисунок 3.2, Рисунок 3.3, групп 4 и 5 во второй когорте – Рисунок 3.4, Рисунок 3.5, Рисунок 3.6).

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

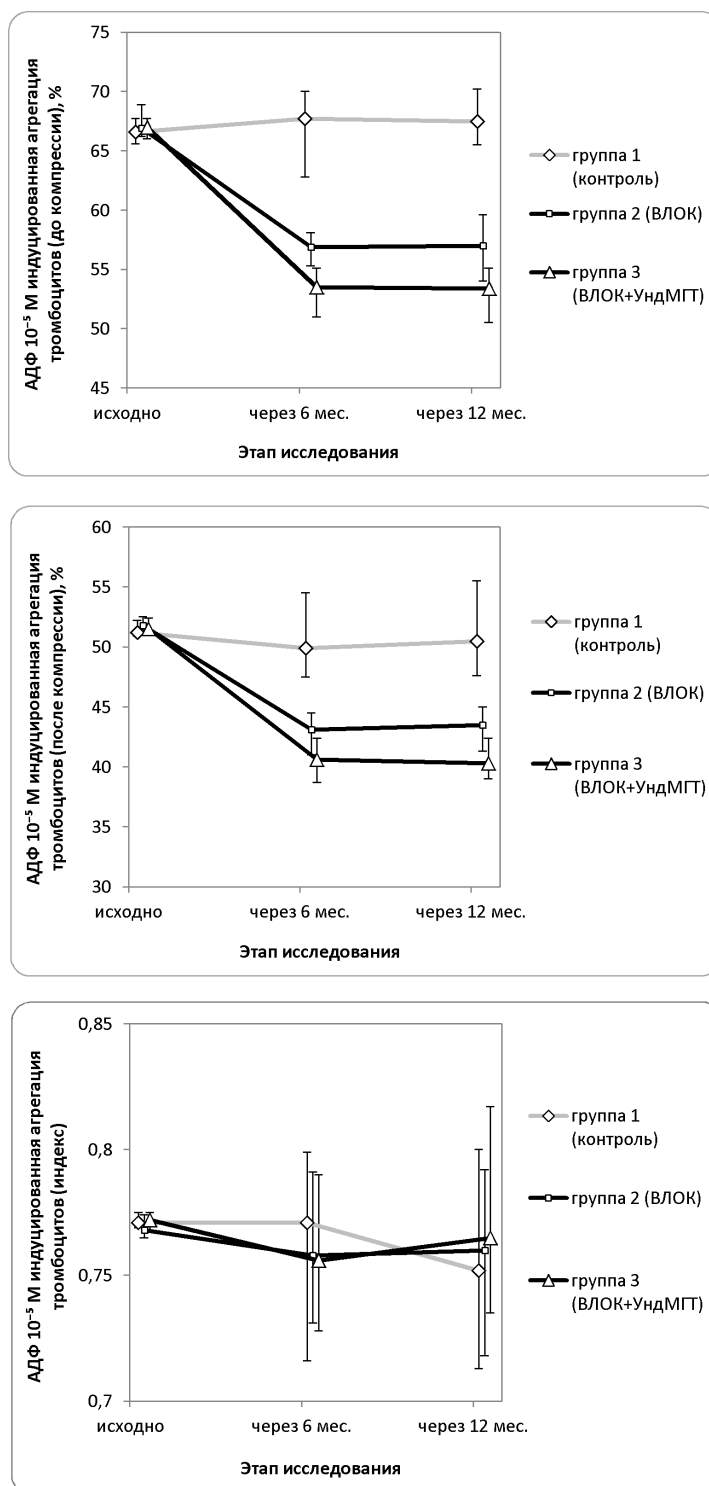


Рисунок 3.1 — Динамика показателей антиагрегационной активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 1). *Примечание - на всех рисунках вертикальными линиями («усами») проиллюстрирован межквартильный интервал (от первого квартиля до третьего квартиля) значений показателей относительно медианы применительно к каждому этапу наблюдения*

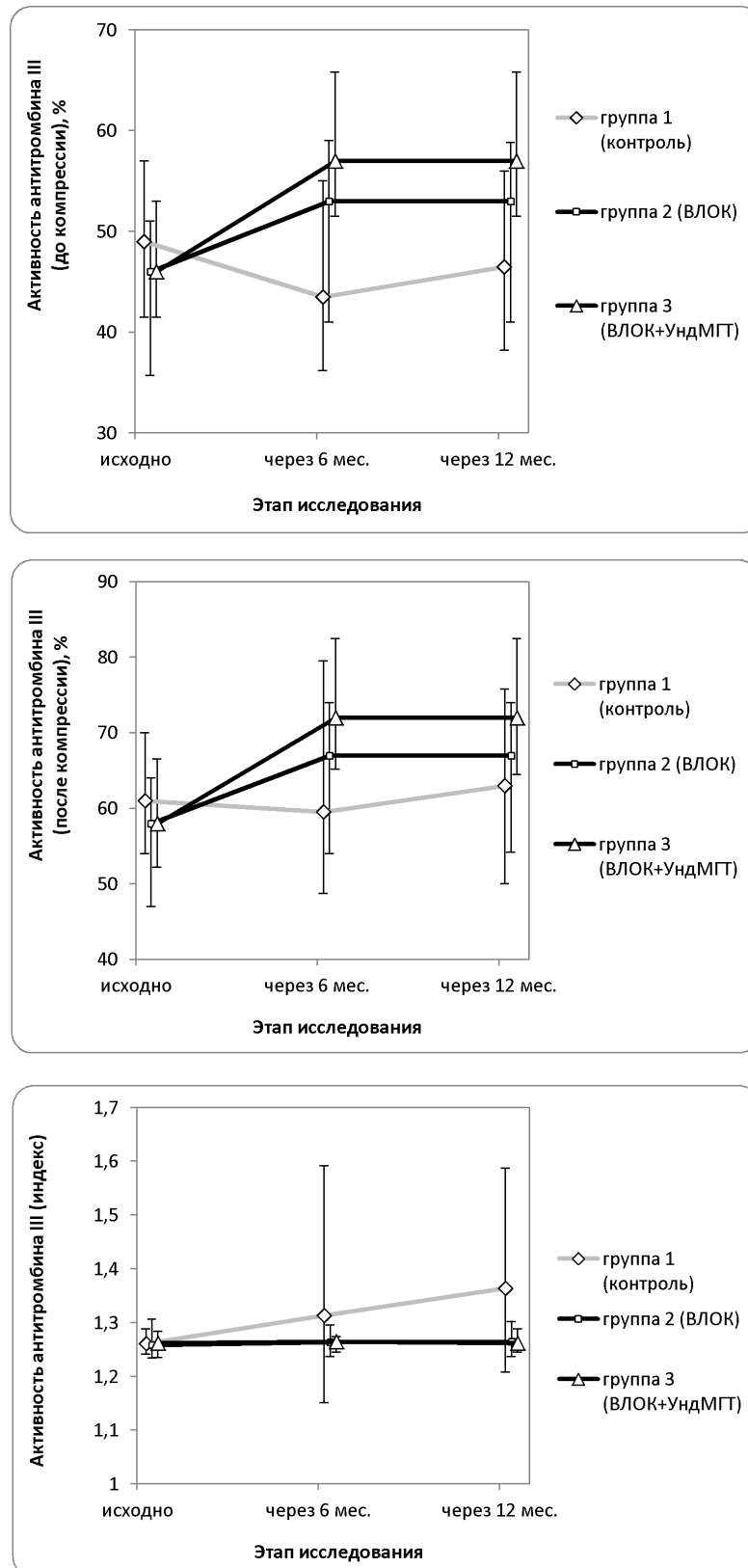


Рисунок 3.2 — Динамика показателей антикоагулянтной активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 1)

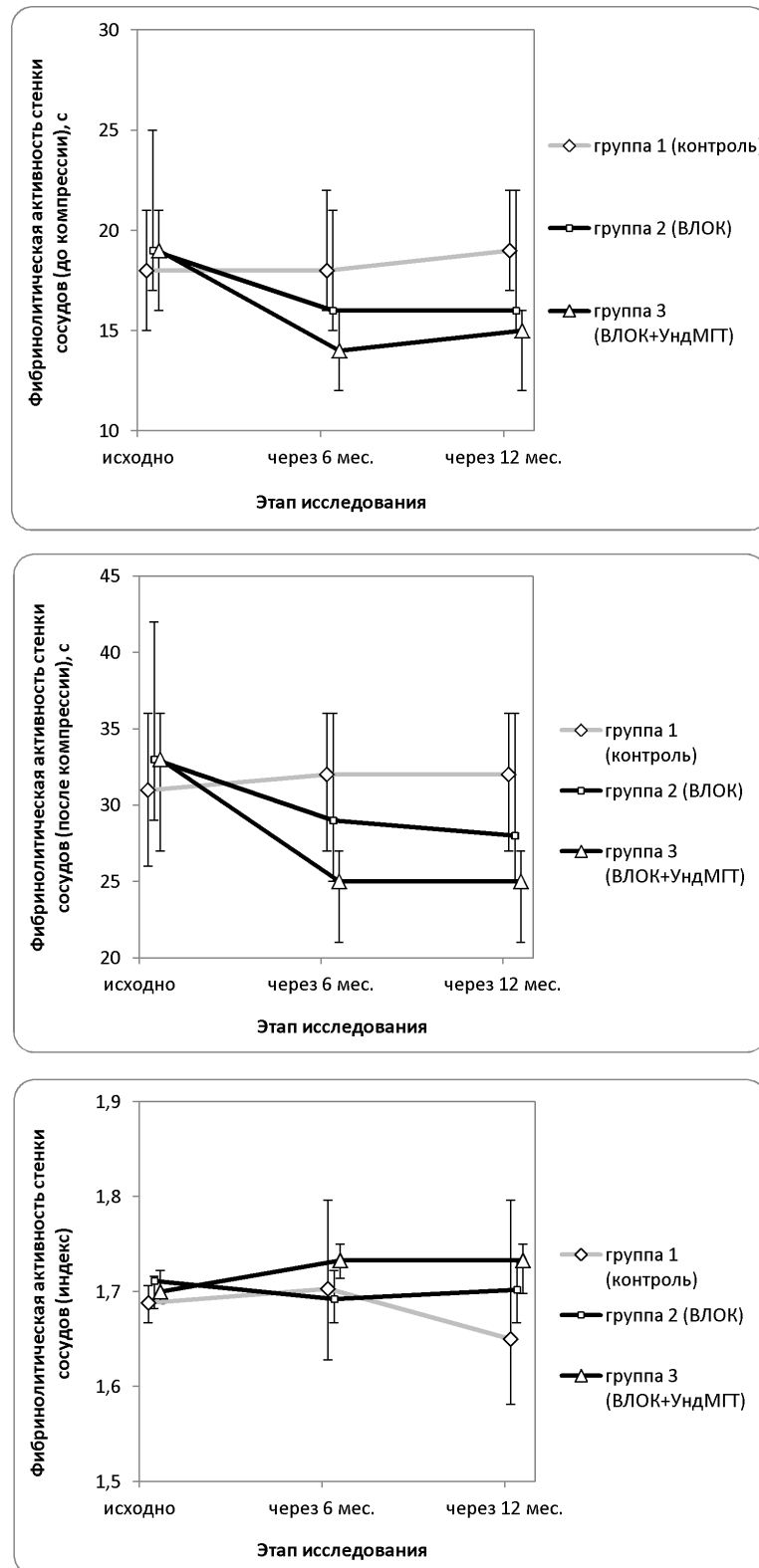


Рисунок 3.3 — Динамика показателей фибринолитической активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 1)

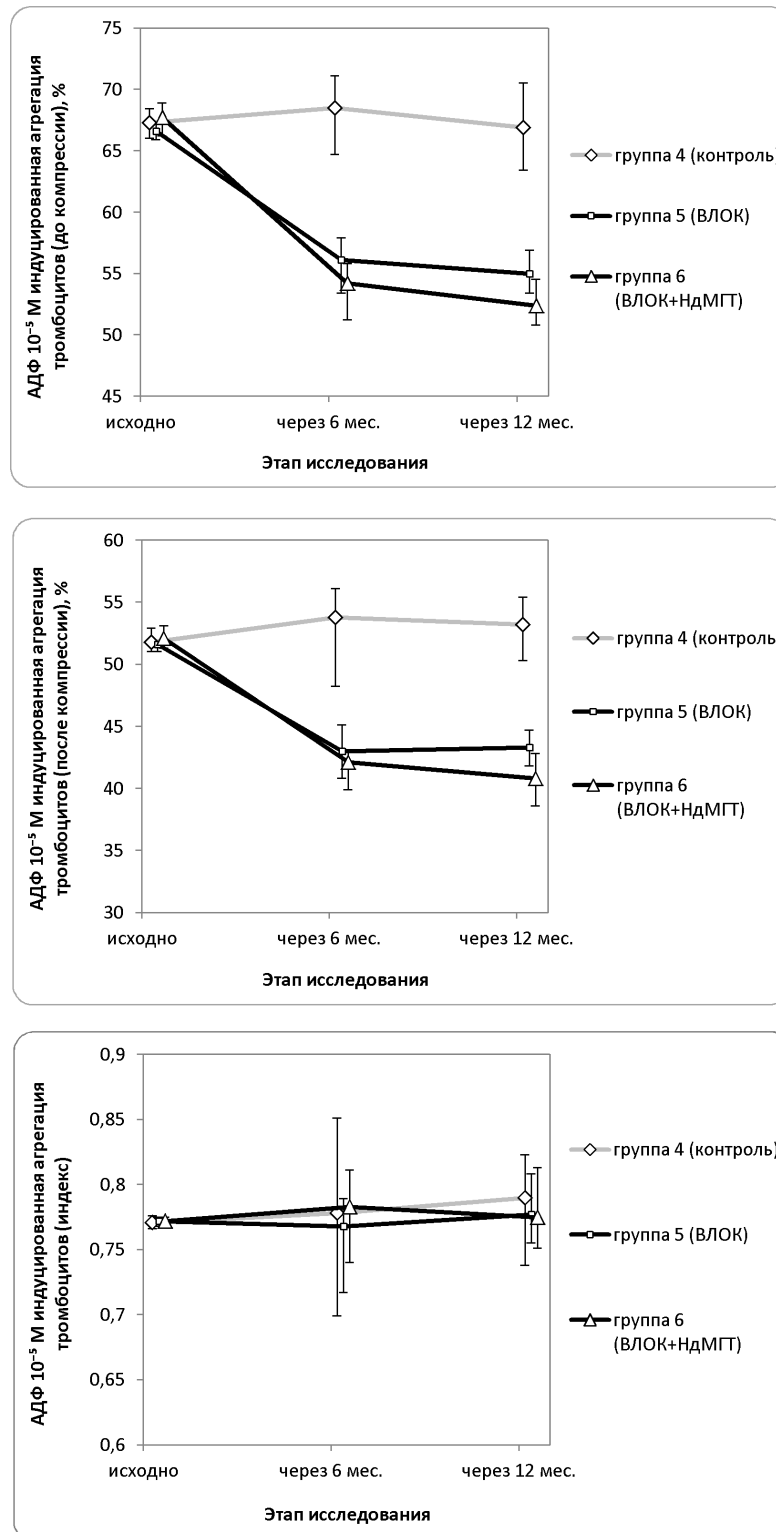


Рисунок 3.4 — Динамика показателей антиагрегационной активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 2)

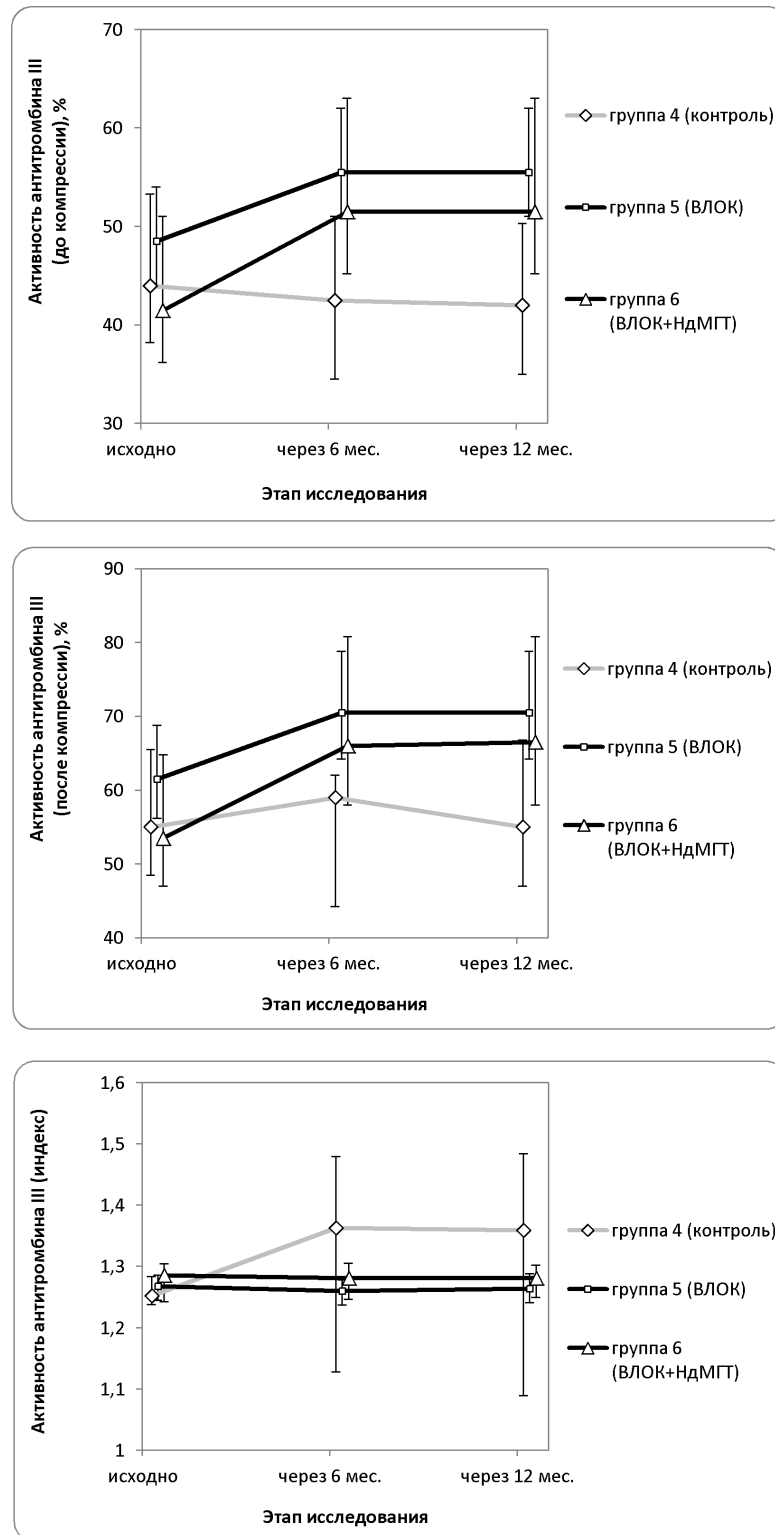


Рисунок 3.5 — Динамика показателей антикоагулянтной активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 2)

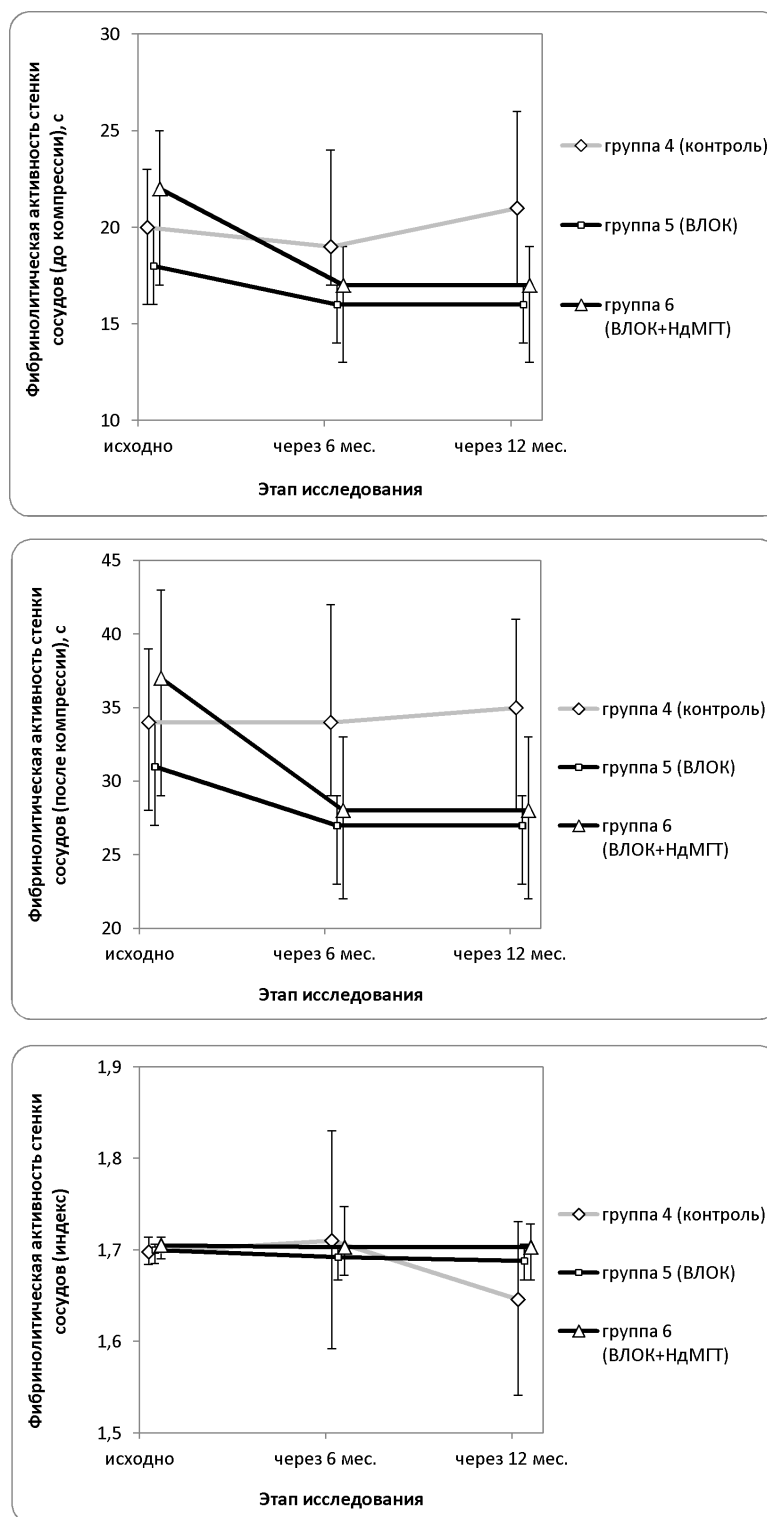


Рисунок 3.6 — Динамика показателей фибринолитической активности сосудистой стенки на фоне различных вариантов лечения пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 2)

Положительная статистически значимая ($p < 0,001$) динамика показателей антиагрегационного компонента АТАСС была отмечена через 6 месяцев лечения и сохранялась в течение 12 месяцев периода наблюдения (Таблица 3.2, Рисунок

3.1). Различие между группами сравнения было статистически значимо при $p < 0,001$ (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Сравнение вариантов коррекции КС по уровню антиагрегационной активности сосудистой стенки у пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 1)

АДФ 10^{-5} М индуцированная агрегация тромбоцитов	Группа (количество)	Me (Q1;Q3)			Значи- мость динамики (p^*)
		исходно	через 6 мес.	через 12 мес.	
до компрессии, %	1. Контрольная ($n=30$)	66,6 (65,6;67,7)	67,7 (62,8;70)	67,5 (65,5;70,2)	0,531
	2. ВЛОК ($n=30$)	66,9 (66,2;68,9)	56,9 (55,3;58,1)	57,0 (54,5;59,6)	<0,001
	3. ВЛОК+УндМГТ ($n=30$)	67,0 (66;67,7)	53,5 (51;55,1)	53,4 (50,5;55,1)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,333	<0,001	<0,001	
после компрессии, %	1. Контрольная ($n=30$)	51,2 (50,9;52,2)	49,9 (47,5;54,5)	50,5 (47,6;55,5)	0,291
	2. ВЛОК ($n=30$)	51,8 (51,2;52,5)	43,1 (41;44,5)	43,5 (41,3;45)	<0,001
	3. ВЛОК+УндМГТ ($n=30$)	51,5 (51;52,4)	40,6 (38,7;42,4)	40,3 (39;42,4)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,306	<0,001	<0,001	
Индекс (после компрессии / до компрессии)	1. Контрольная ($n=30$)	0,77 (0,77;0,78)	0,77 (0,72;0,80)	0,75 (0,71;0,80)	0,131
	2. ВЛОК ($n=30$)	0,77 (0,77;0,77)	0,76 (0,73;0,79)	0,76 (0,72;0,79)	0,792
	3. ВЛОК+УндМГТ ($n=30$)	0,77 (0,77;0,78)	0,76 (0,73;0,79)	0,77 (0,74;0,82)	0,792
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,364	0,956	0,591	

p -значение согласно: * дисперсионного анализа Фридмана, ** дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса

В контрольной группе женщин, которые не получали лечение ВЛОК или комбинацией ВЛОК и УндМГТ, статистически значимых изменений

антиагрегационного компонента АТАСС по сравнению с исходным уровнем не было выявлено при $p > 0,05$ ни через 6, ни через 12 месяцев (Таблица 3.2).

Антикоагулянтная активность сосудистой стенки у пациенток с ВК 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. Отмечено повышение уровня антитромбина III как до компрессии сосудов плеча, так и после снятия манжеты (Таблица 3.3, Рисунок 3.2). Данные изменения свидетельствуют о повышении антикоагулянтной активности сосудистой стенки.

Положительная динамика уровня изучаемого естественного антикоагулянта отмечена на 6 месяце периода наблюдения ($p < 0,001$) и сохранялась в течение 12 месяцев приблизительно на одном уровне (Таблица 3.3, Рисунок 3.2).

Статистически значимой разницы в отношении антикоагулянтного компонента АТАСС (уровня антитромбина III) в контрольной группе когорты 1 ни через 6 месяцев, ни через 12 месяцев наблюдения не отмечено при $p > 0,05$ (Таблица 3.3).

Различия между контрольной группой и группами 2, 3 когорты 1 (женщины с ВК в период перименопаузы, 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) – Таблица 3.3. 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%).

Таблица 3.3 – Сравнение вариантов коррекции по уровню антикоагулянтной активности сосудистой стенки у пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 1)

Активность антитромбина III	Группа (количество)	Me (Q1;Q3)			Значи- мость динамики (p^*)
		исходно	через 6 мес.	через 12 мес.	
до компрессии, %	1. Контрольная ($n=30$)	49,0 (41,5;57)	43,5 (36,2;55)	46,5 (38,2;56)	0,786
	2. ВЛОК ($n=30$)	46,0 (35,7;51)	53,0 (41;59)	53,0 (41;58,8)	<0,001
	3. ВЛОК+УндМГТ ($n=30$)	46,0 (41,5;53)	57,0 (51,5;65,8)	57,0 (51,5;65,8)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,315	0,014	0,016	
после компрессии, %	1. Контрольная ($n=30$)	61,0 (54;70)	59,5 (48,7;79,5)	63,0 (50;75,8)	0,185
	2. ВЛОК ($n=30$)	58,0 (47;64)	67,0 (54;74)	67,0 (54,2;74)	<0,001
	3. ВЛОК+УндМГТ ($n=30$)	58,0 (52,2;66,5)	72,0 (65,2;82,5)	72,0 (64,5;82,5)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,356	0,123	0,168	
Индекс (после компрессии / до компрессии)	1. Контрольная ($n=30$)	1,26 (1,24;1,29)	1,31 (1,15;1,59)	1,36 (1,21;1,59)	0,541
	2. ВЛОК ($n=30$)	1,26 (1,23;1,31)	1,26 (1,24;1,30)	1,27 (1,24;1,30)	0,213
	3. ВЛОК+УндМГТ ($n=30$)	1,26 (1,24;1,28)	1,27 (1,25;1,27)	1,26 (1,25;1,29)	0,292
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,994	0,776	0,164	

p -значение согласно: * дисперсионного анализа Фридмана, ** дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса

В настоящем исследовании отмечена положительная динамика фибринолитического компонента антитромбогенной активности сосудистой стенки. Время, которое понадобилось для фибринолиза на фоне лечения как при помощи ВЛОК, так и комбинацией ВЛОК с УндМГТ (группы 2 и 3), сократилось (Таблица 3.4, Рисунок 3.3), что свидетельствует о повышении активности фибринолитического компонента сосудистой стенки и улучшении АТАСС.

Изменения показателей фибринолиза были выявлены как до наложения манжетки на плечо, так и после ее снятия (Таблица 3.4). Положительная динамика данного компонента антитромбогенной активности сосудистой стенки отмечена через 6 и 12 месяцев периода наблюдения (Таблица 3.4, Рисунок 3.3).

Таблица 3.4 – Сравнение вариантов коррекции КС по уровню фибринолитической активности сосудистой стенки у пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 1)

Фибринолитическая активность сосудистой стенки	Группа (количество)	Me (Q1;Q3)			Значимость динамики (p*)
		исходно	через 6 мес.	через 12 мес.	
до компрессии, с	1. Контрольная (n=30)	18 (15;21)	18 (16;22)	19 (17;22)	0,090
	2. ВЛОК (n=30)	19 (17;25)	16 (15;21)	16 (15;22)	<0,001
	3. ВЛОК+УндМГТ (n=30)	19 (16;21)	14 (12;16)	15 (12;16)	<0,001
	Межгрупповые различия (p**)	0,353	<0,001	<0,001	
после компрессии, с	1. Контрольная (n=30)	31 (26;36)	32 (27;36)	32 (27;36)	0,349
	2. ВЛОК (n=30)	33 (29;42)	29 (25;36)	28 (25;36)	<0,001
	3. ВЛОК+УндМГТ (n=30)	33 (27;36)	25 (21;27)	25 (21;27)	<0,001
	Межгрупповые различия (p**)	0,245	0,001	0,001	
Индекс (после компрессии / до компрессии)	1. Контрольная (n=30)	1,69 (1,67;1,71)	1,70 (1,63;1,80)	1,65 (1,58;1,80)	0,579
	2. ВЛОК (n=30)	1,71 (1,68;1,72)	1,69 (1,67;1,72)	1,70 (1,67;1,73)	0,872
	3. ВЛОК+УндМГТ (n=30)	1,70 (1,69;1,72)	1,73 (1,71;1,75)	1,73 (1,70;1,75)	0,001
	Межгрупповые различия (p**)	0,022	0,032	0,064	

p-значение согласно: * дисперсионного анализа Фридмана, ** дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса

Изменений фибринолитической активности сосудистой стенки в контрольной группе (группа 1) на протяжении всего периода наблюдения не выявлено при $p > 0,05$ (Таблица 3.4).

Различия между контрольной группой 1 и группами 2, 3 когорты 1 (женщины с ВК в период перименопаузы с исходно сниженной АТАСС, леченных при помощи ВЛОК, или комбинированной терапией ВЛОК + МГТ) были статистически значимы при $p \leq 0,001$ как до компрессии сосудов плеча пациенток, так и после ее прекращения (Таблица 3.4).

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 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 (Таблица 3.5, Рисунок 3.4). 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 (Таблица 3.5, Рисунок 3.4).

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 (Таблица 3.5, Рисунок 3.4). После окклюзии АДФ 10^{-5} М индуцированная агрегация тромбоцитов у данной группы пациенток сохранялась приблизительно на уровне 6 месяца периода наблюдения (Таблица 3.5, Рисунок 3.4).

Таблица 3.5 – Сравнение вариантов коррекции КС по уровню антиагрегационной активности сосудистой стенки у пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 2)

АДФ 10^{-5} М индуцированная агрегация тромбоцитов	Группа (количество)	Me (Q1;Q3)			Значи- мость динамики (p^*)
		исходно	через 6 мес.	через 12 мес.	
до компрессии, %	4. Контрольная ($n=30$)	67,3 (66;68,4)	68,5 (64,7;71,1)	66,9 (63,4;70,5)	0,838
	5. ВЛОК ($n=30$)	66,6 (65,9;67,2)	56,1 (53,4;57,9)	55,0 (53,4;56,9)	<0,001
	6. ВЛОК+НдМГТ ($n=30$)	67,7 (66,2;68,9)	54,2 (51,2;55,8)	52,4 (50,8;54,5)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,157	<0,001	<0,001	
после компрессии, %	4. Контрольная ($n=30$)	51,8 (51;52,9)	53,8 (48,2;56,1)	53,2 (50,3;55,4)	0,497
	5. ВЛОК ($n=30$)	51,6 (51;51,8)	43,0 (40,8;45,1)	43,3 (41,8;44,7)	<0,001
	6. ВЛОК+НдМГТ ($n=30$)	52,1 (51,3;53,1)	42,1 (39,9;43)	40,8 (38,6;42,8)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,111	<0,001	<0,001	
Индекс (после компрессии / до компрессии)	4. Контрольная ($n=30$)	0,77 (0,77;0,78)	0,78 (0,70;0,85)	0,79 (0,74;0,82)	0,497
	5. ВЛОК ($n=30$)	0,77 (0,77;0,78)	0,77 (0,72;0,79)	0,78 (0,76;0,81)	>0,999
	6. ВЛОК+НдМГТ ($n=30$)	0,77 (0,77;0,78)	0,78 (0,74;0,81)	0,78 (0,75;0,81)	0,792
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,743	0,685	0,815	

*p-значение согласно: * дисперсионного анализа Фридмана, ** дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса*

В контрольной группе (группа 4) на всем протяжении исследования (6, 12 месяцев) статистически значимых изменений в антиагрегационной активности сосудистой стенки не отмечено при $p>0,05$. Различия между контрольной группой и группами 5 и 6 когорты 2 были статистически значимы ($p<0,001$) как до компрессии сосудов предплечий пациенток, так и после ее прекращения (Таблица 3.5).

Антикоагулянтная активность сосудистой стенки на фоне терапии либо ВЛОК, либо сочетанием ВЛОК и низкодозированной менопаузальной гормональной терапией (группы 5 и 6 когорты 2) также претерпевала изменения. Произошло повышение активности антитромбина III в группах 5 и 6 когорты 2 (Таблица 3.6, Рисунок 3.5) как до кратковременной окклюзии сосудов плеча, так и после нее.

Таблица 3.6 – Сравнение вариантов коррекции климактерического синдрома по уровню антикоагулянтной активности сосудистой стенки у пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 2)

Активность антитромбина III	Группа (количество)	Me (Q1;Q3)			Значимость динамики (p^*)
		исходно	через 6 мес.	через 12 мес.	
до компрессии, %	4. Контрольная ($n=30$)	44,0 (38,2;53,3)	42,5 (34,5;51)	42,0 (35;50,3)	0,412
	5. ВЛОК ($n=30$)	48,5 (44;54)	55,5 (51;62)	55,5 (51;62)	<0,001
	6. ВЛОК+НдМГТ ($n=30$)	41,5 (36,2;51)	51,5 (45,2;63)	51,5 (45,2;63)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,150	0,001	<0,001	
после компрессии, %	4. Контрольная ($n=30$)	55,0 (48,5;65,5)	59,0 (44,2;62)	55,0 (47;66,8)	0,940
	5. ВЛОК ($n=30$)	61,5 (56,2;68,8)	70,5 (64,2;78,8)	70,5 (64,2;78,8)	<0,001
	6. ВЛОК+НдМГТ ($n=30$)	53,5 (47;64,8)	66,0 (58;80,8)	66,5 (58;80,8)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,144	0,002	0,001	
Индекс (после компрессии / до компрессии)	4. Контрольная ($n=30$)	1,25 (1,24;1,28)	1,36 (1,13;1,48)	1,36 (1,09;1,48)	0,150
	5. ВЛОК ($n=30$)	1,27 (1,25;1,29)	1,26 (1,24;1,28)	1,26 (1,24;1,29)	0,304
	6. ВЛОК+НдМГТ ($n=30$)	1,29 (1,24;1,30)	1,28 (1,25;1,31)	1,28 (1,25;1,30)	0,717
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,165	0,139	0,305	

p -значение согласно: * дисперсионного анализа Фридмана, ** дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса

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) - Таблица 3.6, Рисунок 3.5.

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 $p > 0,05$ (Таблица 3.6, Рисунок 3.5).

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 (Таблица 3.6).

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 (Таблица 3.7, Рисунок 3.6).

Изменение фибринолитической активности сосудистой стенки отмечалось 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) -

Таблица 3.7, Рисунок 3.6.

Таблица 3.7 – Сравнение вариантов коррекции климактерического синдрома по уровню фибринолитической активности сосудистой стенки у пациенток с исходно сниженной АТАСС (когорта 2)

Фибринолитическая активность сосудистой стенки	Группа (количество)	<i>Me (Q1;Q3)</i>			Значимость динамики (p^*)
		исходно	через 6 мес.	через 12 мес.	
до компрессии, с	4. Контрольная ($n=30$)	20 (16;23)	19 (17;24)	21 (17;26)	0,105
	5. ВЛОК ($n=30$)	18 (16;20)	16 (14;17)	16 (14;17)	<0,001
	6. ВЛОК+НдМГТ ($n=30$)	22 (17;25)	17 (13;19)	17 (13;19)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,142	<0,001	<0,001	
после компрессии, с	4. Контрольная ($n=30$)	34 (28;39)	34 (29;42)	35 (28;41)	0,565
	5. ВЛОК ($n=30$)	31 (27;34)	27 (23;29)	27 (23;29)	<0,001
	6. ВЛОК+НдМГТ ($n=30$)	37 (29;43)	28 (22;33)	28 (22;33)	<0,001
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,138	<0,001	0,001	
Индекс (после компрессии / до компрессии)	4. Контрольная ($n=30$)	1,70 (1,68;1,71)	1,71 (1,59;1,83)	1,65 (1,54;1,73)	0,338
	5. ВЛОК ($n=30$)	1,70 (1,69;1,71)	1,69 (1,67;1,71)	1,69 (1,67;1,71)	0,506
	6. ВЛОК+НдМГТ ($n=30$)	1,71 (1,69;1,71)	1,70 (1,67;1,75)	1,70 (1,67;1,73)	0,376
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,472	0,632	0,132	

*p-значение согласно: * дисперсионного анализа Фридмана, ** дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса*

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 $p \leq 0,001$ (Таблица 3.7).

Статистически значимых изменений фибринолитического компонента сосудистой стенки у женщин контрольной группы (группа 4) при контрольном исследовании на 6-м и 12-м месяце наблюдения не отмечено при $p > 0,05$ (Таблица 3.7, Рисунок 3.6).

Статистическая значимость динамики показателей АТАСС в группе, получавшей ВЛОК, была подтверждена при $p < 0,001$ согласно дисперсионного анализа Фридмана (Таблица 3.2 – Таблица 3.7). Как видно из представленных выше диаграмм (Рисунок 3.1 – Рисунок 3.6), положительный эффект ВЛОК на АТАСС наблюдался у пациенток и первой и второй когорты уже через 6 месяцев после начала лечения и сохранялся в последующий полугодовой период. С помощью теста Немецкого 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 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% (Рисунок 3.7). 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.

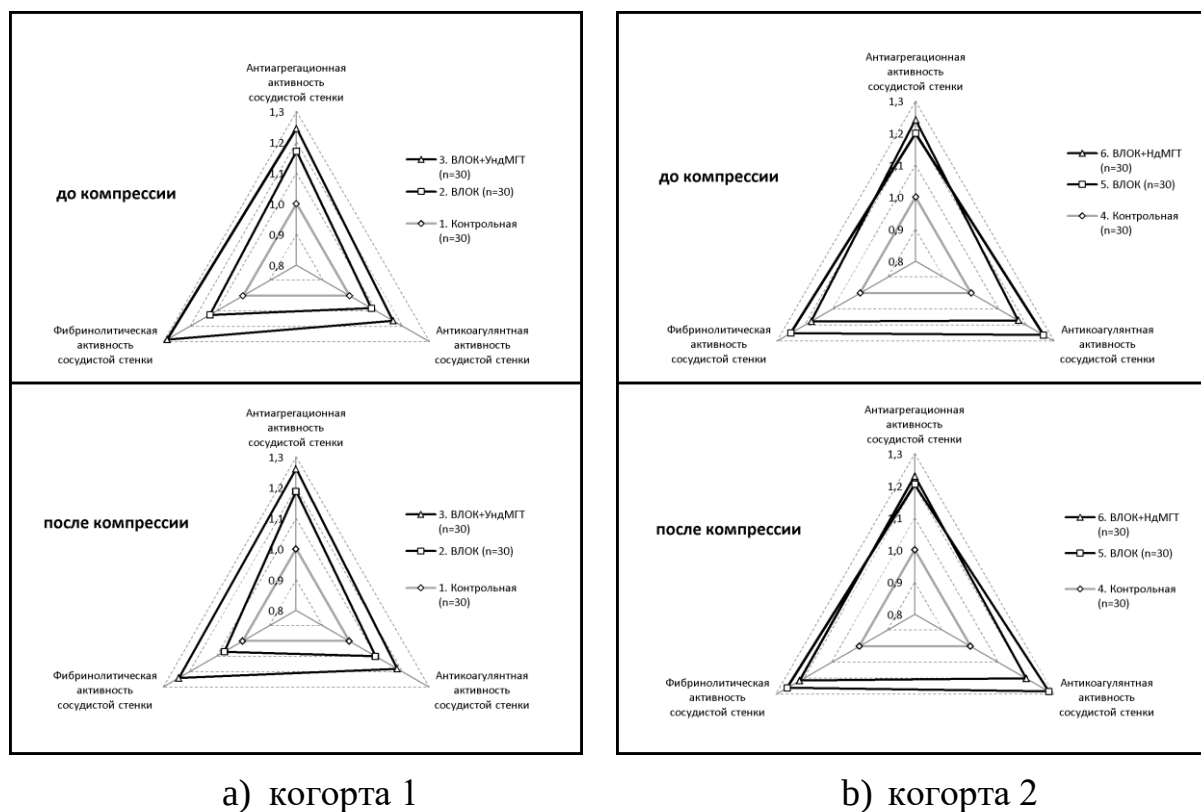


Рисунок 3.7 – Сравнение исследуемых вариантов коррекции КС с контрольным по уровню АТАСС через 6 месяцев лечения

Различия между группой, получившей ВЛОК, и контрольной группой были статистически значимы ($p < 0,05$ согласно критерия Данна) по всем компонентам АТАСС через 6 и 12 месяцев с начала лечения – Таблица 3.8 (попарные сравнения групп 1 и 2, групп 4 и 5).

Таким образом, у пациенток с ВК в период перименопаузы с исходно сниженной АТАСС применение ВЛОК позволило 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 составлял в среднем от 11% до 17% и сохранялся в течение 1 года.

Таблица 3.8 – Попарное сравнение вариантов коррекции КС по уровню АТАСС (*p*-значение согласно критерия Данна)

Показатель АТАСС		через 6 мес.			через 12 мес.		
		группа		<i>p</i>	группа		<i>p</i>
когорта 1							
АДФ 10 ⁻⁵ М индуцированная агрегация тромбоцитов	до компрессии	1	2	<0,001	1	2	<0,001
		1	3	<0,001	1	3	<0,001
		2	3	0,044	2	3	0,056
	после компрессии	1	2	<0,001	1	2	<0,001
		1	3	<0,001	1	3	<0,001
		2	3	0,080	2	3	0,066
Активность антитромбина III	до компрессии	1	2	0,695	1	2	0,828
		1	3	0,011	1	3	0,013
		2	3	0,259	2	3	0,233
	после компрессии	1	2	<0,001	1	2	<0,001
		1	3	<0,001	1	3	<0,001
		2	3	0,080	2	3	0,066
Фибринолити- ческая активность сосудистой стенки	до компрессии	1	2	0,559	1	2	0,323
		1	3	<0,001	1	3	<0,001
		2	3	0,022	2	3	0,050
	после компрессии	1	2	0,620	1	2	0,687
		1	3	0,001	1	3	0,001
		2	3	0,046	2	3	0,048
когорта 2							
АДФ 10 ⁻⁵ М индуцированная агрегация тромбоцитов	до компрессии	4	5	<0,001	4	5	<0,001
		4	6	<0,001	4	6	<0,001
		5	6	0,177	5	6	0,032
	после компрессии	4	5	<0,001	4	5	<0,001
		4	6	<0,001	4	6	<0,001
		5	6	0,350	5	6	0,033
Активность антитромбина III	до компрессии	4	5	0,002	4	5	<0,001
		4	6	0,012	4	6	0,003
		5	6	>0,999	5	6	>0,999
	после компрессии	4	5	<0,001	4	5	<0,001
		4	6	<0,001	4	6	<0,001
		5	6	0,350	5	6	0,033
Фибринолити- ческая активность сосудистой стенки	до компрессии	4	5	<0,001	4	5	0,001
		4	6	0,001	4	6	0,001
		5	6	>0,999	5	6	>0,999
	после компрессии	4	5	0,001	4	5	0,002
		4	6	0,001	4	6	0,002
		5	6	>0,999	5	6	>0,999

3.4 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 (сравнение групп 1 и 3 в первой когорте – Рисунок 3.1, Рисунок 3.2, Рисунок 3.3, групп 4 и 6 во второй когорте – Рисунок 3.4, Рисунок 3.5, Рисунок 3.6).

Статистическая значимость динамики показателей АТАСС в группах, применявших комплексную терапию, была подтверждена при $p < 0,001$ согласно дисперсионного анализа Фридмана (Таблица 3.2 - Таблица 3.7). Как видно из представленных в предыдущем подразделе диаграмм (Рисунок 3.1 - Рисунок 3.6), положительный эффект комплексной терапии наблюдался у пациенток и первой, и второй когорт 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, получавших 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 (Рисунок 3.7). 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 пациенток, 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 - Таблица 3.8 (попарные сравнения групп 1 и 3, групп 4 и 6).

Таким образом, у пациенток с ВК в период перименопаузы с исходно сниженной АТАСС применение комплексной терапии (ВЛОК + МГТ) позволило 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 составлял в среднем 19-26% и сохранялся в период до 1 года.

3.5 Оценка возможности ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии по поддержанию нормальной антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией с хирургической менопаузой

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

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

вариабельность (Рисунок 3.8 - Рисунок 3.10). Статистически значимая динамика значений показателей АТАСС в контрольной группе была подтверждена с применением дисперсионного анализа Фридмана при $p < 0,05$ (Таблица 3.9 - Таблица 3.11).

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 $p < 0,05$.

Анализ результатов клинической оценки показателей АТАСС (Таблица 3.12) показывает, 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 $p = 0,567$ согласно критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса. 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-й год, $p = 0,006$ на 3-й год) - Таблица 3.12.

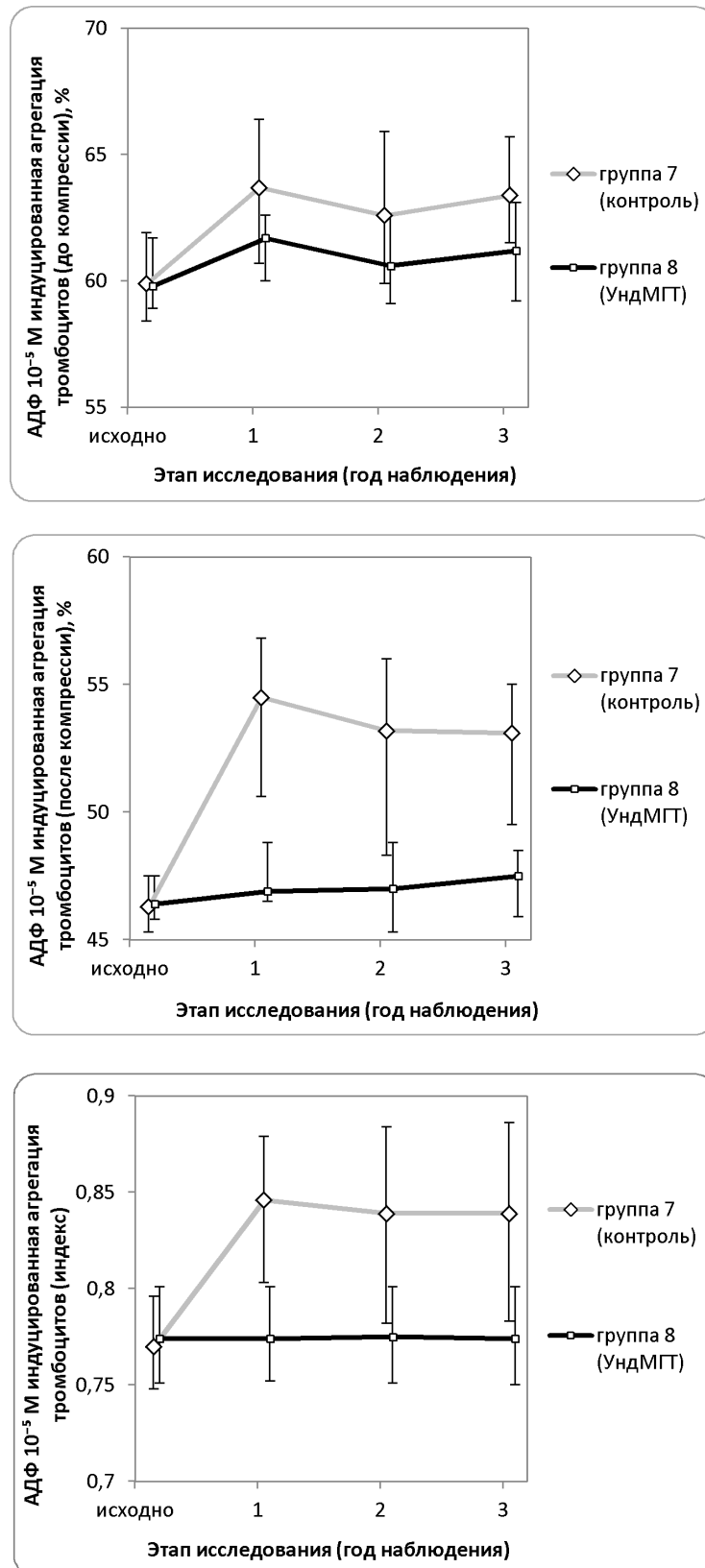


Рисунок 3.8 — Динамика показателей антиагрегационной активности сосудистой стенки в течение трехлетнего периода наблюдения пациенток с исходно нормальной АТАСС (третья когорта)

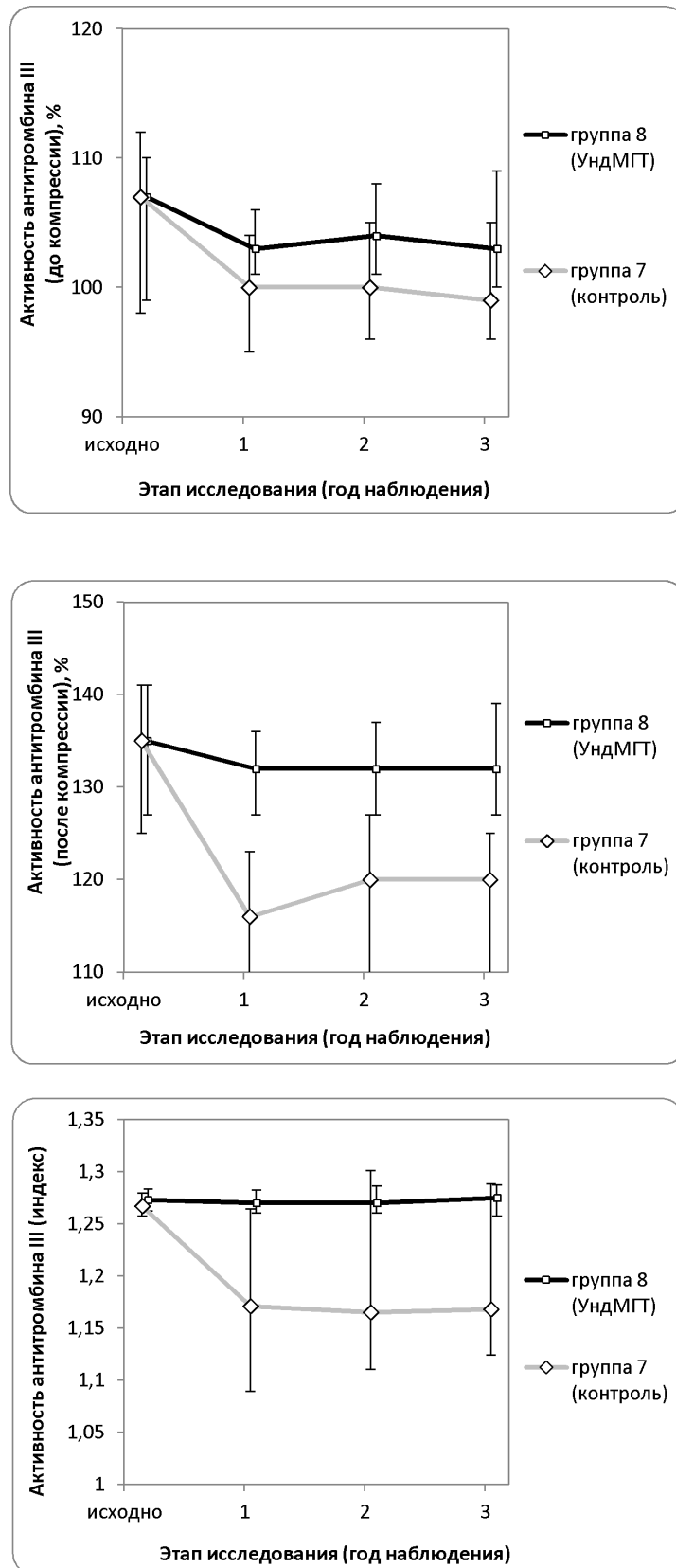


Рисунок 3.9 — Динамика показателей антикоагулянтной активности сосудистой стенки в течение трехлетнего периода наблюдения пациенток с исходно нормальной АТАСС (когорта 3)

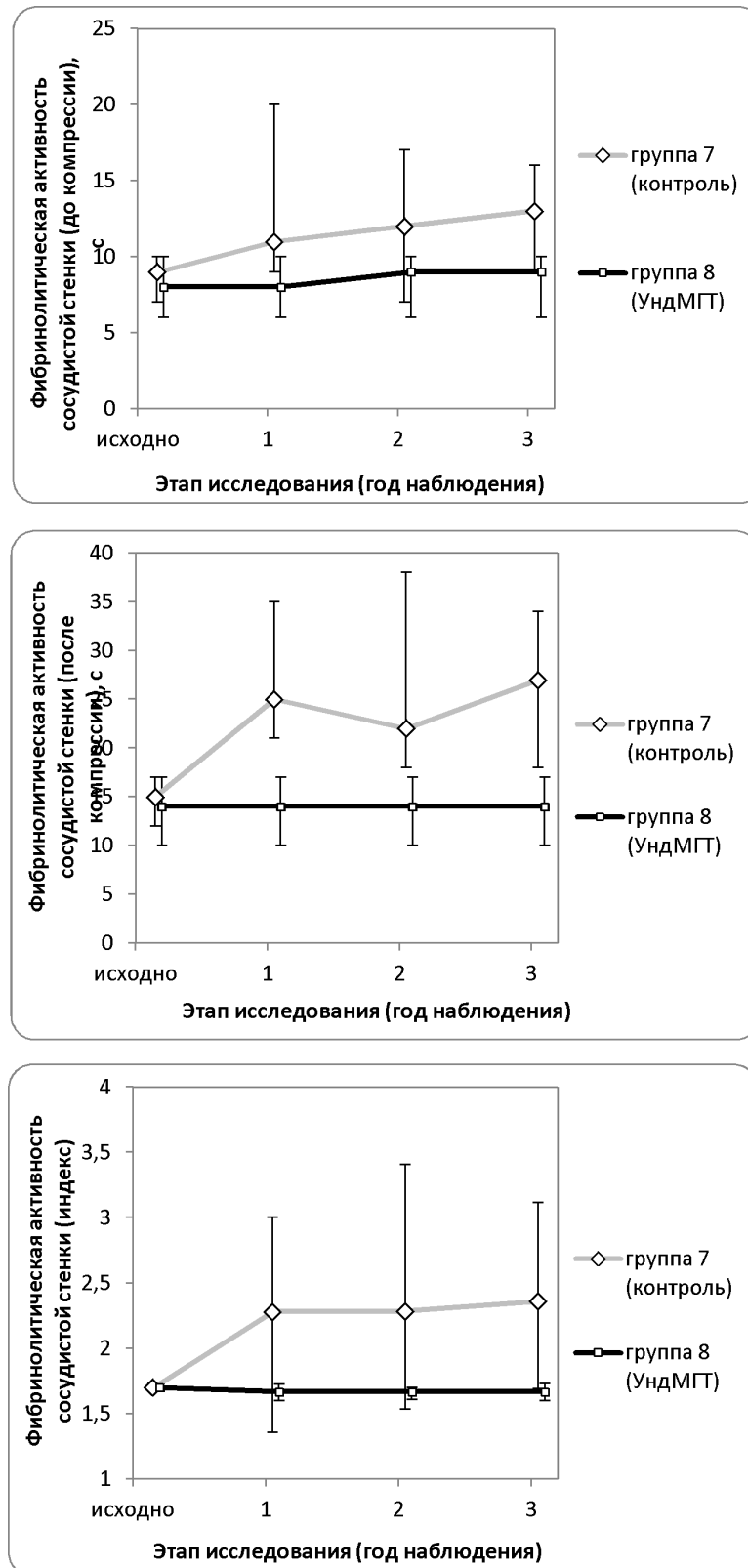


Рисунок 3.10 – Динамика показателей фибринолитической активности сосудистой стенки в течение трехлетнего периода наблюдения пациенток с исходно нормальной АТАСС (когорта 3)

Таблица 3.9 – Сравнение вариантов коррекции климактерического синдрома по уровню антиагрегационной активности сосудистой стенки у пациенток с исходно нормальной АТАСС (когорта 3) в трехлетней перспективе

АДФ 10^{-5} М индуцированная агрегация тромбоцитов	Группа (количество)	Me (Q1;Q3)				Значи- мость динамики (p^*)
		исходно	через 1 год	через 2 года	через 3 года	
до компрессии, %	7. Контрольная ($n=30$)	59,9 (58,4;61,9)	61,6 (58,9;65)	63,4 (60,5;67,1)	62,9 (60,3;66,3)	0,005
	8. УндМГТ ($n=30$)	59,8 (58,9;61,7)	61,0 (60;63)	61,5 (59,6;62,8)	61,2 (59,7;62,5)	0,014
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,971	0,802	0,020	0,028	
после компрессии, %	7. Контрольная ($n=30$)	46,1 (45,2;47,5)	50,1 (48;54,6)	50,4 (47,6;55)	52,0 (49;55,5)	<0,001
	8. УндМГТ ($n=30$)	47,3 (45,7;48,4)	48,5 (46,9;49,9)	48,4 (46,7;49,8)	48,0 (45,9;50,1)	0,015
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,171	0,005	0,012	<0,001	
Индекс (после компрессии / до компрессии)	7. Контрольная ($n=30$)	0,77 (0,76;0,80)	0,82 (0,77;0,87)	0,79 (0,76;0,88)	0,83 (0,76;0,88)	0,045
	8. УндМГТ ($n=30$)	0,79 (0,77;0,81)	0,79 (0,77;0,81)	0,79 (0,77;0,81)	0,79 (0,77;0,81)	0,814
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,086	0,027	0,525	0,034	

p -значение согласно: * дисперсионного анализа Фридмана, ** U -критерия Манна-Уитни

Таблица 3.10 – Сравнение вариантов коррекции климактерического синдрома по уровню антикоагулянтной активности сосудистой стенки у пациенток с исходно нормальной АТАСС (когорта 3) в трехлетней перспективе

Активность антитромбина III	Группа (количество)	Me (Q1;Q3)				Значи- мость динамики (p^*)
		исходно	через 1 год	через 2 года	через 3 года	
до компрессии, %	7. Контрольная ($n=30$)	107 (98;112)	103 (97;107)	100 (95;104)	101 (94;107)	0,003
	8. УндМГТ ($n=30$)	107 (99;110)	103 (100;107)	103 (100;107)	103 (102;107)	0,016
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,965	0,525	0,016	0,047	
после компрессии, %	7. Контрольная ($n=30$)	135 (125;141)	120 (115;131)	121 (113;129)	121 (112;128)	<0,001
	8. УндМГТ ($n=30$)	135 (127;141)	131 (129;135)	131 (129;135)	132 (128;135)	0,009
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,859	<0,001	0,001	<0,001	
Индекс (после компрессии / до компрессии)	7. Контрольная ($n=30$)	1,27 (1,26;1,28)	1,19 (1,11;1,26)	1,25 (1,13;1,30)	1,19 (1,12;1,27)	0,007
	8. УндМГТ ($n=30$)	1,28 (1,26;1,28)	1,27 (1,26;1,28)	1,28 (1,26;1,28)	1,27 (1,26;1,28)	0,552
	Межгрупповые различия (p^{**})	0,329	<0,001	0,160	0,001	

p -значение согласно: * дисперсионного анализа Фридмана, ** U -критерия Манна-Уитни

Таблица 3.11 – Сравнение вариантов коррекции климактерического синдрома по уровню фибринолитической активности сосудистой стенки у пациенток с исходно нормальной АТАСС (когорта 3) в трехлетней перспективе

Фибринолитическая активность сосудистой стенки	Группа (количество)	Me (Q1;Q3)				Значимость динамики (p*)
		исходно	через 1 год	через 2 года	через 3 года	
до компрессии, с	7. Контрольная (n=30)	9 (7;10)	11 (9;20)	12 (7;17)	13 (9;16)	0,007
	8. УндМГТ (n=30)	8 (6;10)	8 (6;10)	9 (6;10)	9 (6;10)	0,607
	Межгрупповые различия (p**)	0,355	0,005	0,010	<0,001	
после компрессии, с	7. Контрольная (n=30)	15 (12;17)	25 (21;35)	22 (18;38)	27 (18;34)	<0,001
	8. УндМГТ (n=30)	14 (10;17)	14 (10;17)	14 (10;17)	14 (10;17)	0,109
	Межгрупповые различия (p**)	0,352	<0,001	<0,001	<0,001	
Индекс (после компрессии / до компрессии)	7. Контрольная (n=30)	1,70 (1,67;1,73)	2,28 (1,36;3,00)	2,28 (1,53;3,41)	2,36 (1,69;3,12)	0,071
	8. УндМГТ (n=30)	1,70 (1,67;1,73)	1,67 (1,60;1,72)	1,67 (1,61;1,70)	1,67 (1,60;1,73)	0,121
	Межгрупповые различия (p**)	0,584	0,065	0,005	0,001	

p-значение согласно: * дисперсионного анализа Фридмана, ** U-критерия Манна-Уитни

Таблица 3.12 – Сравнительная оценка результатов клинической оценки АТАСС в контрольной и исследовательской группах 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]
p (согласно критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса)				0,567	0,034	0,006

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, назначение только ультранизкодозированной МГТ у больных ВК в период перименопаузы с исходно нормальной антитромбогенной активностью стенки сосудов снижает риск ухудшения 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]).

Глава 4 Обсуждение полученных результатов

Стенка сосудов – депо факторов антитромбогенной активности, которые в случае «здорового» эндотелия препятствуют образованию тромбов, развитию и прогрессированию атеросклероза.

Эндотелий сосудов – это своего рода «сосудисто-гемостазиологический орган», поддерживающий жидкое состояние крови и в тоже время – обеспечивающий остановку кровотечения при травматическом повреждении сосуда. Эндотелий сосудов – регулятор системы гемостаза.

Основные факторы, обеспечивающие антитромбогенные свойства стенки сосудов – это простациклин, отрицательный заряд внутренней поверхности эндотелия, гликокаликс, антитромбин III, альфа-2- макроглобулин, протеин С, протеин S, тромбомодулин, АТФ-аза, активатор плазминогена, эндо-эндотелиальный фибриновый слой. Изменение концентрации этих факторов приводит к нарушению тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза в тромбо- и атерогенезе.

Для определения АТАСС использовали метод Балуды М.В. Антиагрегационную активность стенки сосудов определяли путем создания кратковременной (3 мин) локальной ишемии при наложении манжетки сфигмоманометра на плечо пациентки и создания давления на 10 мм рт. ст. выше изначального систолического давления пациентки, что приводило к высвобождению из стенки сосудов простациклина, ингибирующего агрегацию тромбоцитов. Индекс антиагрегационной активности стенки сосудов был определён как отношение показателя антиагрегационной активности после и до проведения манжеточной пробы [4]. Принцип определения антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов был также основан на этом принципе [4].

У здоровых женщин стенка сосудов обладает высокой антитромбогенной активностью. Раннее проведенные исследования показали, что снижение

антитромбогенной активности стенки сосудов, определяемой вышеописанным методом – это звено патогенеза атеросклероза [4, 16].

Вторичная кардиомиопатия в период перименопаузы – заболевание, характеризующееся наличием обратимых дистрофических процессов в миокарде на фоне гипоестрогемии [15]. Ряд авторов подчеркивают, что именно дефицит эстрогенов обуславливает дистрофический процесс в миокарде. Поэтому своевременное назначение МГТ – доказанный и признанный метод лечения этой категории больных [20, 39, 52]. Но стенка сосуда, его эндотелий также имеют рецепторы к эстрогену.

В общедоступной литературе нет работ по изучению функционального состояния эндотелия сосудов у больных ВК в периоде перименопаузы. Поэтому исследование состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ВК в период перименопаузы явилось актуальной и значимой задачей.

По результатам обследования 330 пациенток с КМ, было установлено, что у 131 пациентки АТАСС была в пределах нормального диапазона, а у 199 отмечалось снижение АТАСС в трех ее компонентах и это снижение было статистически значимым. Впервые было показано, что риск сниженной антитромбогенной активности сосудистой стенки у пациенток с ВК в период перименопаузы составляет в среднем 60%, 95% ДИ [55%; 65%].

Таким образом, гипоестрогемия приводит не только к дистрофическому процессу в миокарде, но и к нарушению клеточного метаболизма, истощению энергетического запаса эндотелия сосудов, снижению функционально активных эндотелиальных клеток и, как следствие – статистически значимому снижению трех компонентов АТАСС.

Данное нарушение гемостатического гомеостаза в сторону повышения тромбогенного потенциала крови является и фактором риска возникновения тромбоза, и звеном патогенеза развития атеросклероза.

Полученные в работе данные позволяют по-новому взглянуть на лечение пациенток с ВК в период перименопаузы и расставить приоритеты.

Очевидно то, что при лечении таких пациенток надо ставить вопрос о мероприятиях, направленных на восстановление сниженной АТАСС и гемостатического гомеостаза в целом. Полученные данные принципиально меняют подход к тактике ведения пациенток с ВК в период перименопаузы: терапия должна быть направлена не только на лечение дистрофических изменений миокарда, но и на коррекцию сниженной АТАСС.

В литературе и клинической практике рассматривается вопрос о влиянии МГТ на сосудистую стенку [16, 211, 220]. Благодаря тому, что эндотелий сосудов имеет рецепторы к эстрадиолу, гормонотерапия может запускать синтез веществ, улучшающих антитромбогенную активность.

В литературе к функциональным факторам повреждения эндотелия сосудов относят гормональный дисбаланс, гипер адреалинемию, гиперкортизолемию, ЛПНП, нарушения углеводного обмена, свободные радикалы [4, 18]. Основным фактор функционального повреждения эндотелия сосудистой стенки у больных ВК в периоде перименопаузы – гипоестрогения, обуславливающая дистрофический процесс в миокарде, эндотелиальную дисфункцию, в частности снижение АТАСС.

В литературе показано, что стандартная и низкодозированная МГТ способны восстановить АТАСС при ее изначальном снижении на 20% [16].

Не решенным оставался вопрос о роли и возможностях коррекции АТАСС с помощью ультранизкодозированной МГТ.

С этой целью были сформированы две группы пациенток с ВК (основная и контрольная) по 30 человек в каждой, наблюдение и исследование показателей в которых проводилось в течение трех лет.

Набор исследуемых осуществлялся в формате проспективного открытого когортного рандомизированного исследования с активным контролем, соответствующего критериям доказательной медицины.

В работе показано, что ультранизкодозированная МГТ способна предотвратить снижение исходно нормальной АТАСС у больных ВК в долгосрочной перспективе.

Риск снижения АТАСС в контрольной группе через 2-3 года достиг 50-53%. В настоящей работе доказано, что применение ультранизкодозированной МГТ у пациенток с ВК и изначально нормальной АТАСС снижает риск ухудшения АТАСС в среднем в 2,3 раза в течение первых двух лет с начала лечения и в среднем в 3,8 раза - через 3 года.

Применение только препаратов ультранизкодозированной МГТ следует рассматривать как метод поддержания функционального состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки в норме и предотвращения ухудшения функции эндотелия у женщин с исходно нормальной антитромбогенной активностью в долгосрочной перспективе.

В связи со сложным патогенезом нарушения АТАСС у больных ВК не следует ограничиваться применением только МГТ с целью ее коррекции – в работе продемонстрирована целесообразность сочетания МГТ с внутривенным лазерным облучением крови.

Анализ данных литературы [2, 7, 9, 138] и собственный опыт позволил сформулировать комплексную рабочую гипотезу относительно комбинированных эффектов МГТ в сочетании с ВЛОК на показатели АТАСС.

ВЛОК способствует запуску в организме на клеточном и молекулярном уровнях каскада собственных центральных и периферических ауторегуляторных систем адаптации, что делает перспективным применение данной методики с целью коррекции обсуждаемой патологии [6, 10, 12, 140].

В настоящей работе доказано, что методика ВЛОК, обуславливающая улучшение питания эндотелия сосудов, через 6-12 месяцев после начала лечения обеспечивает повышение АТАСС на 11-17%.

Более ранние исследования [2, 8, 140] показали, что ВЛОК обладает мощным антигипоксическим действием, усиливает отдачу кислорода тканям, в том числе и эндотелию сосудов, что запускает метаболические процессы в эндотелии на принципиально новом уровне и способствует синтезу факторов тромборезистентности сосудистой стенки.

В настоящей работе впервые показано, что комбинированное применение ВЛОК и МГТ обеспечивает повышение АТАСС на 19-26%. Следует отметить, что комбинированное применение ВЛОК и ультранизкодозированной МГТ улучшает показатели антитромбогенной активности в той же степени, что и комбинация с низкодозированной МГТ.

Таким образом, в работе впервые изучено состояние АТАСС у больных ВК в период перименопаузы и разработаны современные методы ее коррекции.

Заключение

Данная диссертационная работа посвящена изучению состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы и поиску возможных методов коррекции её нарушений.

Целью работы явилась разработка тактики ведения больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы с нарушенной антитромбогенной активностью стенки сосудов.

Для определения состояния антитромбогенной активности стенки сосудов использовали манжеточный тест М.В. Балуды. Применение этого теста позволило выявить снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки в 60% случаев, что позволило рекомендовать включение этого теста в схему обследования больных с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы.

Коррекция нарушенной антитромбогенной активности сосудистой стенки осуществлялась с помощью внутривенного лазерного облучения крови, а также посредством комбинированной терапии, включавшей внутривенное лазерное облучение крови и менопаузальную гормональную терапию (ультранизкодозированную и низкодозированную). Была изучена возможность ультранизкодозированной МГТ по поддержанию нормальной антитромбогенной активности сосудистой стенки у женщин с вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на основании изучения антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов (показатели до компрессии, после компрессии, индекса после/до компрессии). В работе применен современный и адекватный статистический анализ, использовались методы «золотого стандарта»: тест Шапиро-Уилка, однофакторный дисперсионный анализ по Фридману и по Краскелу-Уоллису, U-критерий Манна-Уитни, критерий Бонферрони-Данна, тест

Неменьи-Дамико-Вольфе-Данна, критерий Хи-квадрат Пирсона с коррекцией Йейтса. Полученные результаты иллюстрированы таблицами и диаграммами.

В работе доказано, что эффект внутривенного лазерного облучения крови в восстановлении функциональной полноценности эндотелия сосудов (по изменению показателей АТАСС относительно исходного уровня) в среднем составляет 11-17%. Использование внутривенного лазерного облучения крови в сочетании с МГТ (низкодозированная и ультранизкодозированная) обеспечивает улучшение исследуемых показателей в среднем на 19-26%. Ультранизкодозированная МГТ у пациенток с изначально нормальными показателями состояния тромборезистентности сосудистой стенки снижает риск ухудшения антитромбогенной активности стенки сосудов в среднем в 2,3 раза в течение первых двух лет с начала лечения и в среднем в 3,8 раза в трехлетней перспективе.

Таким образом, в диссертационной работе в рамках изучения состояния антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных вторичной кардиомиопатией в период перименопаузы оптимизирована схема обследования и тактика лечения больных данной категории.

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 сокращений и условных обозначений

- АДФ – аденозиндифосфат
АТ – антитромбин
АТАСС – антитромбогенная активность сосудистой стенки
ВК – вторичная кардиомиопатия
ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ИВ АД – индекс времени артериального давления
ИСЦГ – исходные сцинтиграммы
ИХР – индекс хронотропного резерва
КДР – конечный диастолический размер
КС – климактерический синдром
КСР – конечный систолический размер
МГТ – менопаузальная гормональная терапия
НдМГТ – низкодозированная менопаузальная гормональная терапия с применением 17-бета эстрадиола 1,0 мг и дидрогестерона 10 мг
ОСЦГ – отсроченные сцинтиграммы
РФП – радиофармпрепарат
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
УндМГТ – ультранизкодозированная менопаузальная гормональная терапия с применением 17-бета эстрадиола 0,5 мг и дидрогестерона 2,5 мг
ФВ – фракция выброса
ЭК – эндотелиальные клетки
IMS – Международное общество по менопаузе
Me – медиана
n – объем выборки
Q1 – первый квартиль
Q3 – третий квартиль
(Q1; Q3) – межквартильный интервал

Список литературы

1. Армашевская О.В., Иванова М.А., Чучалина Л.Ю. Возрастные особенности здоровья женщин во время перименопаузы и постменопаузы // Успехи геронтологии. – 2017. – № 3. – С. 363-367.
2. Бабушкина Г.В., Картелишев А.В. Этапная комбинированная лазерная терапия при различных клинических вариантах ишемической болезни сердца. – М.: НПЛЦ «Техника»-2003. – С. 106.
3. Балан В.Е., Ильина Л.М., Тихомирова Е.В. Кардиометаболические расстройства и менопаузальная гормонотерапия // Гинекология. – 2017. – № 5. – С. 10-14.
4. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. Физиология системы гемостаза. – М. – 1995. – 245 с.
5. Бериханова Р.Р., Миненко И.А. Влияние нелекарственной терапии на показатели гемостаза у пациенток с метаболическим синдромом в перименопаузе // European research. – 2016. – № 8 (19). – С. 54-58.
6. Бурдули Н.М., Аксенова И.З., Крифарида А.С. Микроциркуляторные нарушения при хронической обструктивной болезни легких и внутривенное лазерное облучение крови как метод патогенетической коррекции // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – № 19. – С. 68.
7. Бурдули Н.М., Гайтова Т.Г. Динамика адипонектина и лептина у больных метаболическим синдромом при включении в комплексную терапию внутривенного облучения крови // Лазерная медицина. – 2019. – №23 (1). – С. 12-15.
8. Дедигурова Т.Н., Титова И.А. Эффективность применения внутривенного лазерного облучения крови у больных с облитерирующим эндартериитом сосудов нижних конечностей в амбулаторных условиях // Актуальные вопросы медицинской реабилитации: инновационные технологии, клиническое питание, традиционные аспекты. Тезисы доклада на конференции. – 2017. – С. 23-26.
9. Дербенев В.А., Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) в послеоперационном лечении перитонита // Перитонит от А до Я (Всероссийская школа). – 2016. – статья в сборнике трудов конференции. – С. 225-228.
10. Иванов С.В., Ульянова Е.А., Самадинов М.Р., Смедлаев С.Р. Внутривенное лазерное облучения крови (ВЛОК) в комплексной терапии

лечения заболеваний различного генеза // Евразийский союз ученых. – 2019. – № 4 (61). – С. 69-71.

11. Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А., Бабич Е.Н. Нарушение функции эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – № 3. – С. 30.

12. Конопля А.А., Гавриш С.А., Конопля А.И. Внутривенное лазерное облучение крови в коррекции нарушений структурно- функциональных свойств эритроцитов при хроническом эндометрите // Аллергология и иммунология. – 2017. – № 18 (4). – С. 232-242.

13. Лабыгина А.В. Коррекция ранних проявлений климактерического синдрома у женщин с естественной и ятрогенной менопаузой // Modern problems and ways of their solution in science, transport, production and education. – 2013. – С. 17.

14. Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови // Методические рекомендации. – 2004 – С.32.

15. Обрезан А.Г. Дискуссионные вопросы кардиологии: «кардиомиопатия» или «миокардиодистрофия»? // Вестник Санкт-Петербургского университета – СПб., 2014. – Серия 11, вып. 3. – С. 192-208.

16. Паневина А.С. Влияние менопаузальной гормональной терапии на течение сахарного диабета 2 типа при коморбидности с хронической обструктивной болезнью лёгких в период перименопаузы: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.02 — эндокринология / [Место защиты: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России] – М., 2018. – 152 с.

17. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Возможность профилактики тромбоэмболических осложнений у женщин на фоне приема заместительной гормональной / менопаузальной терапии (обзор литературы) // Трудный пациент. – 2018. – № 1-2. – С. 15-17.

18. Подзолков В.И., Напалков Д.А., Маколкин В.И. Предикторы возникновения основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом // Кардиология. – 2003. №4. – С. 3-9.

19. Раскина Е.А., Хачикян А.С., Волков А.В. Анализ климактерической симптоматики у пациентов профильных терапевтических отделений // Молодежный инновационный вестник. – 2017. – № 6 (2). – С. 116-117.

20. Смирнова С.О. Лечение климактерической миокардиодистрофии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.06 – кардиология, 14.00.01 – акушерство и гинекология / [Место защиты: МГМСУ Министерства здравоохранения Российской Федерации]-М., 1998. -141с.

21. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 21-24.
22. Тышкевич Е.А., Григоричева Е.А. Динамика клинико-инструментальных показателей состояния сосудистой стенки у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) после проведения внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) [Электронный ресурс] // Лазерная медицина. – 2016. – № 3. – С. 70-71.
23. Шимко В.В., Семенов Н.В., Нуриев Э.С. Разработка метода комбинированного внутривенного лазерного облучения крови "синим" лазером ($\lambda = 450$ НМ) и озонированием крови у пациентов с сахарным диабетом, осложненным диабетической стопой // Национальное здоровье. – 2019. – № 1. – С. 77-84.
24. Ширяев В.С., Мусихин Л.В., Карандашов В.И. Анестезиологические аспекты применения НИЛИ - ВЛОК в анестезиологии (обзор литературы) // Евразийский Союз Ученых. – 2018. – № 2. – С. 47.
25. Adair B.D., Alonso J.L., van Agthoven J. Structure-guided design of pure orthosteric inhibitors of $\alpha\text{IIb}\beta 3$ that prevent thrombosis but preserve hemostasis // Nat Commun. – 2020 Jan 21. – Vol. 11. – № 1. – P. 398.
26. Aranda G., Fernandez-Ruiz R., Palomo M.. Translational evidence of prothrombotic and inflammatory endothelial damage in Cushing syndrome after remission // Clin Endocrinol (Oxf). – 2018 Mar. – Vol. 88. – № 3. – P. 415-424.
27. Arderiu G, Peña E, Badimon L. Angiogenic microvascular endothelial cells release microparticles rich in tissue factor that promotes postischemic collateral vessel formation.//Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2015. – Vol. 35. – P. 348–357.
28. Ataei-Almanghadim K., Farshbaf-Khalili A., Ostadrahimi A.R. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomised controlled trial // Complement Ther Med. – 2020 Jan. – Vol. 48. – P. 102267.
29. Bagirov M., Aliev V., Tokaev T. Influence of intravenous laser blood irradiation on preoperative care of pulmonary TB patients//European Respiratory Journal. – 2016. –№ 48. – P. 2517.
30. Bahri N., Sajjadi M., Sadeghmoghadam L. The relationship between management strategies for menopausal symptoms and women's decision making styles during menopausal transition // Prz Menopauzalny. – 2019 Dec. – Vol. 18. – №3. – P. 174-179.

31. Bahri N., Yoshany N., Morowatisharifabad M.A. The effects of menopausal health training for spouses on women's quality of life during menopause transitional period // *Menopause*. – 2016 Feb. – Vol. 23. – № 2. – P. 183-188.
32. Baker J.H., Eisenlohr-Moul T., Wu Y.K. Ovarian hormones influence eating disorder symptom variability during the menopause transition: A pilot study // *Eat Behav*. – 2019 Dec. – Vol. 35. – P. 101337.
33. Barrett T.J., Schlegel M., Zhou F. Platelet regulation of myeloid suppressor of cytokine signaling 3 accelerates atherosclerosis // *Sci Transl Med*. – 2019 Nov 6. – Vol. 11. – P. 517.
34. Bergendal A., Kieler H., Sundström A. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration // *Menopause*. – 2016 Jun. – Vol. 23. – № 6. – P. 593-9.
35. Bettoni S., Galbusera M., Gastoldi S. Interaction between Multimeric von Willebrand Factor and Complement: A Fresh Look to the Pathophysiology of Microvascular Thrombosis // *J Immunol*. 2017 Aug 1. – Vol. 199. – №3. – P. 1021-1040.
36. Beyer-Westendorf J., Bauersachs R., Hach-Wunderle V. Sex hormones and venous thromboembolism - from contraception to hormone replacement therapy // *Vasa*. 2018 Oct. – Vol. 47. – № 6. – P. 441-450.
37. Binder R.L., Freedman M.A., Sharma K.B. Histological and Gene Expression Analysis of the Effects of Menopause Status and Hormone Therapy on the Vaginal Introitus and Labia Majora // *J Clin Med Res*. – 2019 Nov. – Vol. 11. – № 11. – P. 745-759.
38. Boardman H.M., Hartley L., Eisinga A.. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – № 8. – P. 02229.
39. Brieler J., Breeden M.A., Tucker J. Cardiomyopathy: An Overview // *Am. Fam. Physician*. – 2017 Nov 15. – Vol. 96. – № 10. – P. 640-646.
40. Butera D., Passam F., Ju L. Autoregulation of von Willebrand factor function by a disulfide bond switch. – *Sci Adv*. – 2018. – № 4. – P. 1477.
41. Campbell B., Bui D.S., Simpson J.A. Early Age at Natural Menopause Is Related to Lower Post-Bronchodilator Lung Function: A Longitudinal Population-based Study // *Ann Am Thorac Soc*. – 2020 Jan 22. – №12. – P. 100-103.
42. Cardenas J.C., Wang Y.W., Karri J.V. Supplementation with antithrombin III ex vivo optimizes enoxaparin responses in critically injured patients // *Thromb Res*. – 2020 Jan 15. – Vol. 187. – P. 131-138.

43. Caretto M., Giannini A., Simoncini T. An integrated approach to diagnosing and managing sleep disorders in menopausal women // *Maturitas*. – 2019 Oct. – №128. – P. 1-3.
44. Chang E., Nayak L., Jain M.K. Krüppel-like factors in endothelial cell biology // *Curr Opin Hematol*. – 2017 May. – Vol. 24. – № 3. – P. 224-229.
45. Chester R.C., Kling J.M., Manson J.E. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy // *Clin Cardiol*. – 2018 Feb. – Vol. 41. – № 2. – P. 247-252.
46. Coats T.J., Morsy M. Biological mechanisms and individual variation in fibrinolysis after major trauma // *Emerg Med J*. – 2020 Jan 30. – Vol. 24. – № 6. – P. 209181.
47. Cobin R.H., Goodman N.F. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause-2017 update // *Endocr Pract*. – 2017. – № 23. – P. 869-80.
48. Coelingh Bennink H.J.T., Verhoeven C., Zimmerman Y. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study // *Menopause*. – 2017 Jun. – Vol. 24. – № 6. – P. 677-685.
49. Coenen DM, Mastenbroek TG, Cosemans JMEM. Platelet interaction with activated endothelium: mechanistic insights from microfluidics // *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – P. 2819–2828.
50. Conway E.M. A nuclear attack on thrombosis and inflammation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – Vol. 36. – P. 221–223.
51. Corral J., de la Morena-Barrio M.E., Vicente V. The genetics of antithrombin // *Thromb Res*. – 2018 Sep. – № 169. – P. 23-29.
52. Crawford S.L., Crandall C.J., Derby C.A. Menopausal hormone therapy trends before versus after 2002: impact of the Women's Health Initiative Study Results // *Menopause*. – 2018 Dec 21. – Vol. 26. – № 6. – P. 588-597.
53. Crombag GAJC, Schreuder FHBM, van Hoof RHM Microvasculature and intraplaque hemorrhage in atherosclerotic carotid lesions: a cardiovascular magnetic resonance imaging study // *J Cardiovasc Magn Reson*. – 2019 Mar 4. – Vol. 21. – № 1. – P. 15.
54. Cushman M., Larson J.C., Rosendaal F.R. Biomarkers, menopausal hormone therapy and risk of venous thrombosis: The Women's Health Initiative // *Res Pract Thromb Haemost*. – 2018 Apr 17. – Vol. 2. – № 2. – P. 310-319.
55. Dąbrowska-Galas M., Dąbrowska J., Michalski B. Sexual Dysfunction in Menopausal Women // *Sex Med*. – 2019 Dec. – Vol. 7. – № 4. – P. 472-479.

56. Dahima Cintron M.S., Brian D. Lahr, M.S., Kent R. Bailey. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) // *Menopause*. – 2018 Feb. – Vol. 25. – № 2. – P. 145–153.
57. De Jong A., Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease // *J Thromb Haemost*. – 2016 Mar. – Vol. 14. – № 3. – P. 449-460.
58. Delaney M.K., Kim K., Estevez B. Differential roles of the NADPH-oxidase 1 and 2 in platelet activation and thrombosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – № 36. – P. 846–854.
59. Dhanesha N., Prakash P., Doddapattar P. Endothelial cell-derived von Willebrand Factor is the major determinant that mediates von Willebrand factor-dependent acute ischemic stroke by promoting postischemic thrombo-inflammation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – № 36. – P. 1829–1837.
60. Dimitrievska S., Gui L., Weyers A. New functional tools for antithrombogenic activity assessment of live surface glycocaly // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – № 36. – P. 1847–1853.
61. Dimitrievska S., Gui L., Weyers A. New Functional Tools for Antithrombogenic Activity Assessment of Live Surface Glycocalyx // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016 Sep. – Vol. 36. – № 9. – P. 1847-1853.
62. Doddapattar P., Dhanesha N., Chorawala M.R Endothelial cell-derived von Willebrand factor, but not platelet-derived, promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2018. – № 38. – P. 520–528.
63. Dotlic J., Nicevic S., Kurtagic I. Hormonal therapy in menopausal transition: implications for improvement of health-related quality of life // *Gynecol Endocrinol*. – 2019 Oct 11. – № 11. – P. 1-6.
64. Drost C.C., Rovas A., Kusche-Vihrog K. Erratum: Tie 2 Activation Promotes Protection and Reconstitution of the Endothelial Glycocalyx in Human Sepsis // *Thromb Haemost*. – 2020 Jan 29. – № 4. – P. 452-459.
65. Echahdi H., El Hasbaoui B., El Khorassani M. Von Willebrand's disease: case report and review of literature // *Pan Afr Med J*. – 2017 Jun 29. – № 27. – P. 147.
66. Eilertsen A.L., Dahm A.E.A., Høibraaten E. Relationship between sex hormone binding globulin and blood coagulation in women on postmenopausal hormone treatment // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2019 Jan. – Vol. 30. – № 1. – P. 17-23.

67. El Khoudary S.R., Thurston R.C. Cardiovascular Implications of the Menopause Transition: Endogenous Sex Hormones and Vasomotor Symptoms // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2018 Dec. – Vol. 45. – № 4. – P. 641-661.
68. El Khoudary S.R., Zhao Q., Venugopal V. Effects of Hormone Therapy on Heart Fat and Coronary Artery Calcification Progression: Secondary Analysis From the KEEPS Trial // *J Am Heart Assoc.* – 2019 Aug 6. – Vol. 8. – № 15. – P. 12763.
69. Fan Y., Lu H., Liang W. Krüppel-like factors and vascular wall homeostasis // *J Mol Cell Biol.* – 2017 Oct 1. – Vol. 9. – № 5. – P. 352-363.
70. Fay W.P., Korthuis R.J. No sweetie pie: newly uncovered role for PAI (plasminogen activator inhibitor)-1 in inflammatory responses to ischemia/reperfusion // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2018. – № 38. – P. 695–697.
71. Fedorova S.B., Kulagina I.V., Ryabov V.V. Hemostatic Gene Polymorphisms in Acute Coronary Syndrome with Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. Article in Russian // *Kardiologiia.* – 2019 Oct 14. – Vol. 59. – № 10. – P. 14-22.
72. Finkelstein J.S., Lee H., Karlamangla A. Anti-Mullerian Hormone and Impending Menopause in Late Reproductive Age: The Study of Women's Health Across the Nation // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020 Jan 22. – № 10. – P. 283.
73. Fiona C. Baker, Massimiliano de Zambotti, Ian M. Colrain Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges // *Nat Sci Sleep.* – 2018. – № 10. – P. 73–95.
74. Fiona C. Baker, Laura Lampio. Sleep and sleep disorders in the menopausal transition // *Sleep Med Clin.* – 2018 Sep. – Vol. 13. – № 3. – P. 443–456.
75. Frederick Naftolin Jenna Friedenthal, Richard Nachtigall. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment // *Version 1. F1000Res.* – 2019. – № 8. – P. 1576.
76. Furukawa S., Sasao A., Yonemitsu K. Effects of arterial hemorrhage speed on the blood coagulation/fibrinolysis system and hemodynamics in rats // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2020 Jan 30. – № 11. – P. 131-132.
77. Gando S., Mayumi T., Ukai T. Activated protein C plays no major roles in the inhibition of coagulation or increased fibrinolysis in acute coagulopathy of trauma-shock: a systematic review // *Thromb J.* – 2018 Jun 19. – № 16. – P. 13.
78. Gaudard A.M., Silva de Souza S., Puga M.E. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016 Aug 1. – № 8. – P. 010407.

79. Geiger P.J., Eisenlohr-Moul T., Gordon J.L.. Effects of perimenopausal transdermal estradiol on self-reported sleep, independent of its effect on vasomotor symptom bother and depressive symptoms // *Menopause*. – 2019 Nov. – Vol. 26. – № 11. – P. 1318-1323.
80. Gemmell L.C., Webster K.E., Kirtley S. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review // *Hum Reprod Update*. – 2017 Jul 1. – Vol. 23. – № 4. – P. 481-500.
81. Gialeraki A., Valsami S., Pittaras T. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2018 Mar. – Vol. 24. – № 2. – P. 217-225.
82. Giulia Gava, Isabella Orsili, Stefania Alvisi . Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy // *Medicina (Kaunas)*. – 2019 Oct. – Vol. 55. – № 10. – P. 668.
83. Godo S., Shimokawa H. Endothelial functions // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2017. – № 37. – P. 108–114.
84. Gottschalk M.S., Eskild A., Hofvind S. Temporal trends in age at menarche and age at menopause: a population study of 312 656 women in Norway // *Hum Reprod*. – 2020 Jan 28. – № 36. – P. 288.
85. Gracia C.R., Freeman E.W. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2018 Dec. – Vol. 45. – № 4. – P. 585-597.
86. Gross L., Sibbing D., Schulz C. LMU Munich: platelet inhibition novel aspects on platelet inhibition and function // *Clin Res Cardiol*. – 2018 Aug. – № 107(Suppl 2). – P. 30-39.
87. Grossman D.C., Curry S.J. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA*. – 2017. – № 318. – P. 2224-2233.
88. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2018. – № 38. – P. 709–725.
89. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. CNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol* 2018. – № 10. – P. 15.
90. Hannaford Edwards, M.Sc., Annie Duchesne, Ph.D., April S. Au, Ph.D. The many menopauses: searching the cognitive research literature for menopause types // *Menopause*. – 2019 Jan. – Vol. 26. – № 1. – P. 45–65.

91. Hao H., Hu S., Chen H., Bu D. Loss of endothelial CXCR7 impairs vascular homeostasis and cardiac remodeling after myocardial infarction: implications for cardiovascular drug discovery // *Circulation*. – 2017. – № 135. – P. 1253–1264.
92. Harrington L.B., Blondon M., Cushman M. The cross-sectional association between vasomotor symptoms and hemostatic parameter levels in postmenopausal women // *Menopause*. – 2017 Apr. – Vol. 24. – № 4. – P. 360-370.
93. Harrington L.B., Blondon M., Cushman M. Vasomotor symptoms and the risk of incident venous thrombosis in postmenopausal women // *J Thromb Haemost*. – 2018 May. – Vol. 16. – № 5. – P. 886-892.
94. Harrington L.B., Marck B.T., Wiggins K.L. Cross-sectional association of endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin, and precursor steroid levels with hemostatic factor levels in postmenopausal women // *J Thromb Haemost*. – 2017 Jan. – Vol. 15. – № 1. – P. 80-90.
95. Harrington L.B., Weiss N.S., Wiggins K.L. Prior hysterectomy and oophorectomy and incident venous thrombosis risk among postmenopausal women: a population-based, case-control study // *Menopause*. – 2016 Feb. – Vol. 23. – № 2. – P. 143-149.
96. Helvaci N., Yildiz B.O. Cardiovascular health and menopause in aging women with polycystic ovary syndrome // *Expert Rev Endocrinol Metab*. – 2020 Jan 28. – P. 1-11.
97. Hill D.A., Crider M., Hill S.R. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause // *Am Fam Physician*. – 2016 Dec 1. – Vol. 94. – № 11. – P. 884-889.
98. Hodis H.N., Mack W.J., Shoupe D. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis // *Menopause*. – 2015. – № 22. – P. 391-401.
99. Holy E.W., Akhmedov A., Speer T. Carbamylated low-density lipoproteins induce a prothrombotic state via LOX-1: impact on arterial thrombus formation in vivo // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – № 68. – P. 1664–1676.
100. Hudson N.E. Biophysical Mechanisms Mediating Fibrin Fiber Lysis // *Biomed Res Int*. – 2017. – P. 2748340.
101. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases//*Vascul Pharmacol*. – 2018 Jan. – № 100. – P. 1-19.
102. Jalava-Broman J. , Junttila N., Sillanmäki L. Psychological behavior patterns and coping with menopausal symptoms among users and non-users of

hormone replacement therapy in Finnish cohorts of women aged 52-56 years // *Maturitas*. – 2020 Mar. – № 133. – P. 7-12.

103. Jayachandran M., Garovic V.D., Mielke M.M. Characterization of intravascular cellular activation in relationship to subclinical atherosclerosis in postmenopausal women // *PLoS One*. – 2017 Sep 14. – Vol. 12. – № 9. – P. 183159.

104. Jayachandran M., Lahr B.D., Bailey K.R. Menopausal hormone therapy, blood thrombogenicity, and development of white matter hyperintensities in women of the Kronos Early Estrogen Prevention Study // *Menopause*. – 2020 Jan 13. – № 7. – P. 3159.

105. Kaikita K., Hosokawa K., Dahlen J.R. Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS): Clinical Application of Quantitative Analysis of Thrombus Formation in Cardiovascular Disease // *Thromb Haemost.* – 2019 Oct. – Vol. 19. – № 10. – P. 1554-1562.

106. Kantarci K., Tosakulwong N., Lesnick T.G. Effects of hormone therapy on brain structure: A randomized controlled trial // *Neurology*. – 2016 Aug 30. – Vol. 87. – № 9. – P. 887-96.

107. Kerry L. Hildreth, M.D., Cemal Ozemek, Ph.D., Wendy M. Kohrt, Ph.D. Vascular dysfunction across the stages of the menopause transition is associated with menopausal symptoms and quality of life // *Menopause*. – 2018 Sep. – Vol. 25. – № 9. – P. 1011–1019.

108. Kirsch J., Schneider H., Pagel J.I. Endothelial dysfunction, and a prothrombotic, proinflammatory phenotype is caused by loss of mitochondrial thioredoxin reductase in endothelium // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2016. – № 36. – P. 1891–1899.

109. Kling J.M., Dowling N.M., Bimonte-Nelson H.A.. Impact of menopausal hormone formulations on pituitary-ovarian regulatory feedback // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2019 Dec 1. – Vol. 317. – № 6. – P. 912-920.

110. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – № 956. –P. 511-540.

111. Kulikova N.G. On social-hygienic characteristics of female patients with myocardial dystrophy // *Problemy sotsial'noi gigieny i istoriia meditsyny* 1. – 1997. – P. 32-33.

112. La Favor J.D., Dubis G.S., Yan H. Microvascular endothelial dysfunction in sedentary, obese humans is mediated by NADPH oxidase: influence of exercise training // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2016. – № 36. – P. 2412–2420.

113. Laliberté F., Dea K., Duh M.S. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol

transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy // *Menopause*. – 2018 Nov. – Vol. 25. – № 11. – P. 1297-1305.

114. Langer R.D., Simon J.A., Pines A. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong // *Menopause*. – 2017 Oct. – Vol. 24. – № 10. – P. 1101-1112.

115. Langton C.R., Whitcomb B.W., Purdue-Smithe A.C. Association of Parity and Breastfeeding With Risk of Early Natural Menopause // *JAMA Netw Open*. – 2020 Jan 3. – Vol. 3. – № 1. – P. 1919615.

116. Lekovic D., Miljic P., Dmitrovic A. How do you decide on hormone replacement therapy in women with risk of venous thromboembolism? // *Blood Rev*. – 2017 May. – Vol. 31. – № 3. – P. 151-157.

117. LePillouier-Prost A., Kerob D., Nielsen M. Skin and menopause: a women's point of view // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2020 Jan 28. – № 3. – P. 1072–1082.

118. L'Hermite M. Bioidentical menopausal hormone therapy: registered hormones (non-oral estradiol ± progesterone) are optimal // *Climacteric*. – 2017 Aug. – Vol. 20. – № 4. – P. 331-338.

119. Li C., Wang L., Sun X. Analysis of the long-term beneficial effects of menopausal hormone therapy on sleep quality and menopausal symptoms // *Exp Ther Med*. – 2019 Nov. – Vol. 18. – № 5. – P. 3905-3912.

120. Li W.Z., Yang Y., Liu K. FGL2 prothrombinase contributes to the early stage of coronary microvascular obstruction through a fibrin-dependent pathway // *Int J Cardiol*. – 2019 Jan 1. – № 274. – P. 27-34.

121. Li Y.P., Fan Z.X., Gao J. Influencing factors of vascular endothelial function in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis: a 1-year observational study // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2020 Jan 30. – Vol. 20. – № 1. – P. 40.

122. Lindberg E., Bonsignore M.R., Polo-Kantola P. Role of menopause and hormone replacement therapy in sleep-disordered breathing // *Sleep Med Rev*. – 2019 Oct 31. – № 49. – P. 101225.

123. Liu Y., Hu M., Luo D., Yue M., Wang S. Class III PI3K positively regulates platelet activation and thrombosis via PI(3)P-directed function of NADPH oxidase // *Arterioscler Thromb Vasc Bio*. – 2017. – № 37. – P. 2075–2086.

124. Löf A., Müller J.P., Brehm M.A. A biophysical view on von Willebrand factor activation // *J Cell Physiol*. – 2018. – № 233. – P. 799–810.

125. Loguinova M., Pinegina N., Kogan V. . Monocytes of Different Subsets in Complexes with Platelets in Patients with Myocardial Infarction // *Thromb Haemost*. – 2018 Nov. – Vol. 118. – № 11. – P. 1969-1981.

126. Lopes da Silva M., Cutler D.F. von Willebrand factor multimerization and the polarity of secretory pathways in endothelial cells // *Blood*. – 2016. – № 128. – P. 277–285.
127. Lundberg G.P., Wenger N.K. Menopause Hormone Therapy: What a Cardiologist Needs to Know // *American College of Cardiology*. – 2019. – P. 1.
128. Lundberg Slingsby M.H., Nyberg M., Egelund J. Aerobic exercise training lowers platelet reactivity and improves platelet sensitivity to prostacyclin in pre- and postmenopausal women // *J Thromb Haemost*. – 2017 Dec. – Vol. 15. – № 12. – P. 2419-2431.
129. Malek A.M., Vladutiu C.J., Meyer M.L. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status // *Prev Med Rep*. – 2019 Jul 14. – № 15. – P. 100955.
130. Mangieri A., Gallo F., Sticchi A. Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease: from the past to the future prospective // *Cardiovasc Interv Ther*. – 2020 Jan 22. – № 4. – P. 517.
131. Manon-Jensen T., Kjeld N.G., Karsdal M.A. Collagen-mediated hemostasis // *J Thromb Haemost*. – 2016 Mar. – Vol. 14. – № 3. – P. 438-48.
132. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials // *JAMA*. – 2017. – № 318. – P. 927-938.
133. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H.. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017 Jan 17. – № 1. – P. 4143.
134. Marko K.I., Simon J.A. Clinical trials in menopause // *Menopause*. – 2018 Feb. – Vol. 25. – № 2. – P. 217-230.
135. Mast A.E. Tissue factor pathway inhibitor: multiple anticoagulant activities for a single protein // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – № 36. – P. 9–14.
136. Mauler M., Herr N., Schoenichen C. Platelet Serotonin Aggravates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Neutrophil Degranulation // *Circulation*. – 2019 Feb 12. – Vol. 139. – № 7. – P. 918-931.
137. Mc Fadyen J.D., Schaff M., Peter K. Current and future antiplatelet therapies: emphasis on preserving haemostasis // *Nat Rev Cardiol*. – 2018. – № 15. – P. 181–191.
138. Mendes T.C., Dos Reis Lívero F.A., de Souza P. Cellular and Molecular Mechanisms of Antithrombogenic Plants: A Narrative Review // *Curr Pharm Des*. – 2019 Dec 16. – № 48. – P. 517.

139. Meng Q., Wang W., Yu X., Li W. Upregulation of microRNA-126 contributes to endothelial progenitor cell function in deep vein thrombosis via its target PIK3R2 // *J Cell Biochem.* – 2015. – № 116. – P. 1613–1623.
140. Mikhaylov V.A. The use of Intravenous Laser Blood Irradiation (ILBI) at 630-640 nm to prevent vascular diseases and to increase life expectancy // *Laser therapy.* – 2015. – Vol. 24. – № 1. – P. 15-26.
141. Miller V.M., Lahr B.D., Bailey K.R. Longitudinal effects of menopausal hormone treatments on platelet characteristics and cell-derived microvesicles // *Platelets.* – 2016. – Vol. 27. – № 1. – P. 32-42.
142. Miller V.M., Lahr B.D., Bailey K.R. Specific cell-derived microvesicles: Linking endothelial function to carotid artery intima-media thickness in low cardiovascular risk menopausal women // *Atherosclerosis.* – 2016 Mar. – № 246. – P. 21-28.
143. Morardpour F., Koushkie Jahromi M., Fooladchang M. Association between physical activity, cardiorespiratory fitness, and body composition with menopausal symptoms in early postmenopausal women // *Menopause.* – 2020 Feb. – Vol. 27. – № 2. – P. 230-237.
144. Morgan E. Levine, Ake T. Lu, Brian H. Chen . Menopause accelerates biological aging // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Aug 16. – Vol. 113. – № 33. – P. 9327–9332.
145. Moshki M., Mohammadzadeh F., Dehnoalian A. The effectiveness of a group-based educational program on the self-efficacy and self-acceptance of menopausal women: A randomized controlled trial // *J Women Aging.* – 2018 Jul-Aug. – Vol. 30. – № 4. – P. 310-325.
146. Mounier-Vehier C., Angoulvant T., Boivin J.M. [Hypertension and menopausal hormone therapy]. [Article in French] // *Presse Med.* – 2019 Nov. – № 48 (11 Pt 1). – P. 1295-1300.
147. Nickel K.F., Long A.T., Fuchs T.A. Factor XII as a therapeutic target in thromboembolic and inflammatory diseases // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2017. – № 37. – P. 13–20.
148. Noirrit E., Buscato M., Dupuis M. Effects of conjugated estrogen and bazedoxifene on hemostasis and thrombosis in mice // *Endocr Connect.* – 2019 May 1. – № 15. – P. 151.
149. Palacios S., Mejía A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016 Nov. – Vol. 15. – № 11. – P. 1515-1525.

150. Palacios S., Stevenson J.C., Schaudig K. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations // *Womens Health (Lond)*. – 2019 Jan-Dec. – № 15. – P. 4009.
151. Parish S.J., Gillespie J.A. Postgrad. The evolving role of oral hormonal therapies and review of conjugated estrogens/bazedoxifene for the management of menopausal symptoms // *Med*. – 2017 Apr. – Vol. 129. – № 3. – P. 340-351.
152. Paschou S.A., Papanas N. Type 2 Diabetes Mellitus and Menopausal Hormone Therapy: An Update // *Diabetes Ther*. – 2019 Dec. – Vol. 10. – № 6. – P. 2313-2320.
153. Pastori D., Violi F. Blood Hormones and Venous Thromboembolic Events: Lack of Association or Lack of Standardization? // *Thromb Haemost*. – 2018 Nov. – Vol. 118. – № 11. – P. 1847-1849.
154. Perger E., Pengo M.F., Lombardi C. Hypertension and atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: Is it a menopause issue? // *Maturitas*. – 2019 Jun. – № 124. – P. 32-34.
155. Perri T., Farhadian Y., Friedman E. Menopausal hormone therapy for BRCA-mutation carriers: attitudes of Israeli healthcare providers before and after a brief educational intervention // *Menopause*. – 2020 Jan. – Vol. 27. – № 1. – P. 82-87.
156. Pertesi S., Coughlan G., Puthusseryppady V. Menopause, cognition and dementia - A review // *Post Reprod Health*. – 2019 Dec. – Vol. 25. – № 4. – P. 200–206.
157. Pickar J.H., Archer D.F., Kagan R. Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy // *Expert Opin Drug Saf*. – 2017 Aug. – Vol. 16. – № 8. – P. 941-954.
158. Pin YW, Penn IW, Lin PH, Wang JC, Chuang E Effects of Intravenous Laser Irradiation of Blood on Pain, Function and Depression of Fibromyalgia Patients // *Gen Med (Los Angeles)*. – 2017 Dec. – № 12. – P. 148.
159. Pines A, Fisman E.Z., Levo Y Menopause-induced changes in left ventricular wall thickness//*Am.J. Cardiol*.– 1992.– Vol.72.– P.240-241
160. Pinkerton J.V., James A.H. Management of Menopausal Symptoms for Women Who Are at High Risk of Thrombosis // *Clin Obstet Gynecol*. – 2018 Jun. – Vol. 61. – № 2. – P. 260-268.
161. Piróg M., Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2017 Dec. – Vol. 96. – № 12. – P. 1438-1445.

162. Piróg M., Jach R., Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017 Oct. – № 217. – P. 77-82.
163. Piróg M.M., Milewicz T., Jach R. Plasma fibrin clot properties in postmenopausal women: effects of hormone therapy // *Menopause.* – 2016 May. – Vol. 23. – № 5. – P. 511-517.
164. Potter B., Schrager S., Dalby J. . Menopause // *Prim Care.* – 2018 Dec. – Vol. 5. – № 4. – P. 625-641.
165. Qiao J., Arthur J.F., Gardiner E.E. Regulation of platelet activation and thrombus formation by reactive oxygen species // *Redox Biol.* – 2018 Apr. – № 14. – P. 126-130.
166. Ra J.S., Kim H.S., Jeong Y.H. Associated Factors of Ischemic Heart Disease Identified Among Post-Menopausal Women // *Osong Public Health Res Perspect.* – 2019 Apr. – Vol. 10. – № 2. – P. 56-63.
167. Raffield L.M., Lu A.T., Szeto M.D. Coagulation factor VIII: Relationship to Cardiovascular Disease Risk and Whole Genome Sequence and Epigenome-Wide Analysis in African Americans // *J Thromb Haemost.* – 2020 Jan 27. – № 31. – P. 76-83.
168. Rana J.S., Tabada G.H., Solomon M.D. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – № 67. – P. 2118-2130.
169. Razmjou S., Bastard J.P., Doucet E. Effect of the menopausal transition and physical activity energy expenditure on inflammatory markers: a MONET group study // *Menopause.* – 2016 Dec. – Vol. 23. – № 12. – P. 1330-1338.
170. Reed S.D., La Croix A.Z., Anderson G.L. Lights on MsFLASH: a review of contributions // *Menopause.* – 2020 Jan 20. – № 15. – P. 193.
171. Ren D., Giri H., Li J. The Cardioprotective Signaling Activity of Activated Protein C in Heart Failure and Ischemic Heart Diseases // *Int J Mol Sci.* – 2019 Apr 10. – Vol. 20. – № 7. – P. 1762.
172. Reus T.L., Brohem C.A., Schuck D.C. Revisiting the effects of menopause on the skin: Functional changes, clinical studies, in vitro models and therapeutic alternatives // *Mech Ageing Dev.* – 2020 Jan. – № 185. – P. 111193.
173. Rödröm K., Weman L., Sandin L. Is it possible to investigate menopausal age? A comparative cross-sectional study of five cohorts between 1968 and 2017 from the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden // *Menopause.* – 2020 Jan 13. – № 56. – P. 111.
174. Rovinski D., Ramos R.B., Figuera T.M. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral

hormone therapy: A systematic review and meta-analysis // *Thromb Res.* – 2018 Aug. – № 168. – P. 83-95.

175. Rozenberg S., Vandromme J. Attitudes to the prescription of menopause hormone therapy for vasomotor symptoms and osteoporosis for patients of different ages: A survey of gynecologists in Belgium // *Maturitas.* – 2019 Oct. – № 128. – P. 60-63.

176. Sabater-Lleal M., Huffman J.E., de Vries P.S. Genome-Wide Association Transethnic Meta-Analyses Identifies Novel Associations Regulating Coagulation Factor VIII and von Willebrand Factor Plasma Levels // *Circulation.* – 2019 Jan 29. – Vol. 139. – № 5. – P. 620-635.

177. Sanghvi M.M. The impact of menopausal hormone therapy (MHT) on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study // *PloS one.* – 2018. – Vol. 13. – № 3. – P. 0194015.

178. Santoro N., Allshouse A., Neal-Perry G. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study // *Menopause.* – 2017 Mar. – Vol. 24. – № 3. – P. 238-246.

179. Santoro N., Khoudary SRE., Nasr A. Daily luteal serum and urinary hormone profiles in the menopause transition: Study of Women's Health Across the Nation // *Menopause.* – 2020 Feb. – Vol. 27. – № 2. – P. 127-133.

180. Savonitto S., Ferri L.A., Colombo D. Perimenopause vasomotor symptoms, coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction during menopause: the cardiologist's perspective // *Prz Menopauzalny.* – 2018 Jun. – Vol. 17. – № 2. – P. 53-56.

181. Savonitto S., Morici N., Franco N. Age at menopause, extent of coronary artery disease and outcome among postmenopausal women with acute coronary syndromes // *Int J Cardiol.* – 2018 May 15. – № 259. – P. 8-13.

182. Scarabin P.Y. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis // *Climacteric.* – 2018 Aug. – Vol. 21. – № 4. – P. 341-345.

183. Shim C.Y., Liu Y.N., Atkinson T. Molecular Imaging of Platelet-Endothelial Interactions and Endothelial von Willebrand Factor in Early and Mid-Stage Atherosclerosis // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2015 Jul. – Vol. 8. – № 7. – P. 2765.

184. Sira Karvinen, Matthew J. Jergenson, Matti Hyvärinen. Menopausal Status and Physical Activity Are Independently Associated With Cardiovascular Risk

Factors of Healthy Middle-Aged Women: Cross-Sectional and Longitudinal Evidence. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2019. – № 10. – P. 589.

185. Skouby S.O., Sidelmann J.J. Impact of progestogens on hemostasis // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Nov 17. – Vol. 37. – № 2. – P. 651.

186. Smeets M.W.J., Mourik M.J., Niessen H.W.M. Stasis promotes erythrocyte adhesion to von Willebrand factor // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2017. – № 37. – P. 1618–1627.

187. Soares C.N. Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window // *Med Clin North Am*. – 2019 Jul. – Vol. 103. – № 4. – P. 651-667.

188. Spasov A.A., Kucheryavenko A.F., Sirotenko V.S. Antithrombotic Activity of DAB-15, a Novel Diazepinobenzimidazole Compound // *Bull Exp Biol Med*. – 2017 Mar. – Vol. 162. – № 5. – P. 636-639.

189. Stepan J.J., Hruskova H., Kverka M. Update on Menopausal Hormone Therapy for Fracture Prevention // *Curr Osteoporos Rep*. – 2019 Dec. – Vol. 17. – № 6. – P. 465-473.

190. Stote K.S., Tracy R.P., Taylor P.R. The effect of moderate alcohol consumption on biomarkers of inflammation and hemostatic factors in postmenopausal women // *Eur J Clin Nutr*. – 2016 Apr. – Vol. 70. – № 4. – P. 470-474.

191. Swanepoel A.C., Naidoo P., Nielsen V.G. Clinical relevance of hypercoagulability and possible hypofibrinolysis associated with estrone and estriol // *Microsc Res Tech*. – 2017 Jul. – Vol. 80. – № 7. – P. 697-703.

192. Swieringa F., Verdoold R., Mastenbroek T.G. Platelet control of fibrin distribution and microelasticity in thrombus formation under flow // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – № 36. – P. 692–699.

193. Swystun L.L., Lillicrap D. Genetic regulation of plasma von Willebrand factor levels in health and disease // *J Thromb Haemost*. – 2018 Dec. – Vol. 16. – № 12. – P. 375-390.

194. Tanratana P., Ellery P., Westmark .P. Elevated plasma factor IXa activity in premenopausal women on hormonal contraception // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2018. – № 38. – P. 266–274.

195. Taylor H.S., Tal A., Pal L. Effects of oral vs transdermal estrogen therapy on sexual function in early postmenopause: ancillary study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) // *JAMA Intern Med*. – 2017. – № 177. – P. 1471-1479.

196. Teixeira C.J., Veras K., de Oliveira Carvalho C.R. Dehydroepiandrosterone on metabolism and the cardiovascular system in the postmenopausal period // *J Mol Med (Berl)*. – 2020 Jan. – Vol. 98. – № 1. – P. 39-57.
197. Thangaraj S.S., Christiansen S.H., Graversen J.H. Contact activation-induced complex formation between complement factor H and coagulation factor XIIa // *J Thromb Haemost*. – 2020 Jan 26. – № 17. – P. 471.
198. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection. Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment PANEL 3//*JAMA*.-2001.-V.285-P.2486-97.
199. Thomas H.N., Hamm M., Hess R. "I want to feel like I used to feel": a qualitative study of causes of low libido in postmenopausal women // *Menopause*. – 2019 Nov 18. – № 2. – P. 338.
200. Thompson P.L., Morton A.C. Antithrombotic therapy in patients with combined coronary heart disease and atrial fibrillation // *Panminerva Med*. – 2016 Mar. – Vol. 58. – №1. – P. 23-33.
201. Ullman A.J., Bulmer A.C., Dargaville T.R. . Antithrombogenic peripherally inserted central catheters: overview of efficacy and safety // *Expert Rev Med Devices*. – 2019 Jan. – Vol. 16. – № 1. – P. 25-33.
202. Valéra M.C., Noirrit-Esclassan E., Dupuis M.. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis // *Mol Cell Endocrinol*. – 2018 Dec 5. – № 477. – P. 132-139.
203. Vaughan D.E., Rai R., Khan S.S., Eren M. Plasminogen activator inhibitor-1 is a marker and a mediator of senescence // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2017. – № 37. – P. 446–452.
204. Verhenne S., Denorme F., Libbrecht S. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice // *Blood*. – 2015. – № 126. – P. 1715–1722.
205. Villmann J.M., Burkhardt R., Teren A. Atherosclerosis, myocardial infarction and primary hemostasis: Impact of platelets, von Willebrand factor and soluble glycoprotein VI // *Thromb Res*. – 2019 Aug. – № 180. – P. 98-104.
206. Violi F., Carnevale R., Loffredo L. NADPH oxidase-2 and atherothrombosis: insight from chronic granulomatous disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2017. – № 37. – P. 218–225.
207. Vuokko Kovanen, PhD., Pauliina Aukee, PhD. Design and protocol of Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis (ERMA) study with 47 to 55-year-old women's cohort: novel results show menopause-related differences in blood count // *Menopause*. – 2018 Sep. – Vol. 5. – № 9. – P. 1020–1032.

208. Wang N.C., Matthews K.A., Barinas-Mitchell E.J. Inflammatory/hemostatic biomarkers and coronary artery calcification in midlife women of African-American and White race/ethnicity: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) heart study // *Menopause*. – 2016 Jun. – Vol. 23. – № 6. – P. 653-661.
209. Wang Q., Tu F., Liu Y. The effect of hirudin modification of silk fibroin on cell growth and antithrombogenicity // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. – 2017 Jun 1. – № 75. – P. 237-246.
210. Wang Miao. "Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives." // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2018 Mar. – № 2. – P. 90-95.
211. Whyte C.S., Mitchell J.L., Mutch N.J. Platelet-Mediated Modulation of Fibrinolysis // *Semin Thromb Hemost*. – 2017 Mar. – Vol. 43. – № 2. – P. 115-128.
212. Wu M.D., Atkinson T.M., Lindner J.R. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis // *Blood*. – 2017 Mar 16. – Vol. 129. – № 11. – P. 1415-1419.
213. Wu T.C., Chen J.S., Wang C.H. Activation of heme oxygenase-1 by Ginkgo biloba extract differentially modulates endothelial and smooth muscle-like progenitor cells for vascular repair // *Sci Rep*. – 2019 Nov 21. – Vol. 9. – № 1. – P. 17316.
214. Xu X., Jones M., Mishra G.D. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort // *Hum Reprod*. – 2020 Jan 1. – Vol. 35. – № 1. – P. 203-211.
215. Yan B., Wang Q., Du W. Elevated Plasma von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated With the Severity of Coronary Stenosis // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2020 Jan-Dec. – № 26. – P. 1076029619900552.
216. Yang P., Wei X., Zhang J. Antithrombotic effects of Nur77 and Nor1 are mediated through upregulating thrombomodulin expression in endothelial cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – № 36. – P. 361–369.
217. Yang S., Kwak S., Kwon S. Association of Total Reproductive Years With Incident Atrial Fibrillation, and Subsequent Ischemic Stroke in Women With Natural Menopause // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2019 Nov. – Vol. 12. – № 11. – P. 7428.
218. Yang Y., Haeger S.M., Suflita M.A. Fibroblast Growth Factor Signaling Mediates Pulmonary Endothelial Glycocalyx Reconstitution // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2017 Jun. – Vol. 56. – № 6. – P. 27-737.
219. Yoshizawa H., Nogami K., Matsumoto T. Dynamic evaluation of hemostasis in the acute phase of Kawasaki disease using comprehensive coagulation functional assays // *Thromb Res*. – 2019 Feb. – № 174. – P. 76-83.

220. Zamani M., Khafaji M., Naji M. A Biomimetic Heparinized Composite Silk-Based Vascular Scaffold with sustained Antithrombogenicity // *Sci Rep.* – 2017 Jun 30. – Vol. 7. – № 1. – P. 4455.
221. Zhai K., Tang Y., Zhang Y., Li F. NMMHC IIA inhibition impedes tissue factor expression and venous thrombosis via Akt/GSK3 β -NF- κ B signalling pathways in the endothelium // *Thromb Haemost.* – 2015. – № 114. – P. 173–185.
222. Zhang J., Jin J., Yang W. [Autophagy regulates the function of vascular smooth muscle cells in the formation and rupture of intracranial aneurysms]. [Article in Chinese] // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2019 Jul 25. – Vol. 48. – № 5. – P. 552-559.
223. Zhu X, Liew Y, Liu ZL. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016 Mar 15. – № 3. – P. 9023.