

**Влияние применения ангиопротективного препарата дипиридамола на
сосудистые проявления у женщин с преждевременным старением
яичников.**

Махмаджанова М. О., Камилова М.Я.,

*ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и
перинатологии» МЗ и СЗН РТ*

Резюме. В статье изучена клиническая эффективность ангиопротективного препарата дипиридамола у женщин с преждевременным старением яичников и сосудистыми проявлениями. Обследованы 41 женщина с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), которым проведено клиническое, ультразвуковое и биохимическое обследование для подтверждения диагноза. Пациенткам с нейровегетативными проявлениями ПНЯ помимо гормональной заместительной терапии назначали дипиридамол- Дипиренс (Sprey) в качестве ангиопротективного препарата в течение 3 месяцев. Показано, что включение дипиридамола в схемы лечения проявлений климактерического синдрома у женщин с ПНЯ вызывает статистически значимое снижение частоты встречаемости повышения А/Д, головных болей, потливости и утомляемости. Учитывая механизмы формирования артериальной гипертензии (АГ), препарат дипиридамол может быть использован в комплексной терапии ПНЯ, как органопротективный и антиагрегантный препарат.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, нейро-вегетативные проявления, лечение, гормональная заместительная терапия, дипиридамол, клиническая эффективность.

**Effect of the use of the angioprotective drug dipyridamole on vascular
manifestations in women with premature ovarian aging.**

Makhmadzhanova M.O., Kamilova M.Ya.

Summary. The article studies the clinical efficacy of the angioprotective drug dipyridamole in women with premature ovarian aging and vascular manifestations. The study involved 41 women with premature ovarian failure (POF), who underwent clinical, ultrasound and biochemical examinations to confirm the diagnosis. Patients with neuro-vegetative manifestations of POF, in addition to hormone replacement therapy, were prescribed dipyridamole ("dipirens") as an anti-angioprotective drug for 3 months. It was shown that the inclusion of dipyridamole in the treatment regimens for the manifestations of climacteric syndrome in women with POF causes a statistically significant decrease in the incidence of increased A / D, headaches, sweating and fatigue. Considering the mechanisms of arterial hypertension (AH) formation, the drug dipyridamole can be used in the complex therapy of POF as an organoprotective and antiplatelet drug..

Key words: premature ovarian failure, neuro-vegetative manifestations, treatment, hormone replacement therapy, dipyridamole, clinical efficacy.

Актуальность. Одной из проблем современной гинекологии является преждевременная недостаточность яичников. Синдром преждевременной недостаточности яичников представляет собой патологическое состояние, характеризующееся преждевременным снижением работоспособности яичников, при котором снижается выработка овариальных гормонов, повышается выработка гонадотропных гормонов и созревание яйцеклетки в возрасте до 45 лет, что оказывает влияние на здоровье организма в целом [2, 4, 9].

Эстрогены играют защитную роль многих органов и систем органов – сердечно-сосудистой системы, костей и центральной нервной системы, а также обменные процессы. В связи с этим дефицит эстрогенов вызывает различные заболевания, так как рецепторы эстрогенов обнаружены во всех

вышеперечисленных органах. При гипоестрогемии у женщин с преждевременным старением яичников развивается дисфункция сосудистого эндотелия, на фоне которой развивается кардиоваскулярная и метаболическая патологии в более молодом возрасте. Основной функцией эндотелия является поддержание гемостаза вследствие регулирования вазодилатации и вазоконстрикции, синтеза и ингибирования пролиферации, факторов фибринолиза и тромбоцитов, выработки про и противовоспалительных факторов. Самым значимым веществом, продуцируемым эндотелием, является оксид азота, который является также регулятором многих физиологических процессов. Выключение функции яичников приводит к дисфункции эндотелия, результатом которой является недостаток оксида азота, приводящий к развитию многих заболеваний – сахарный диабет, сердечно-сосудистые болезни, гиперлипидемия, ожирение, атеросклероз [1, 3, 4, 6, 8, 10].

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти населения. У женщин частота данной патологии возрастает после наступления менопаузы, что связывают со снижением антиатерогенного и кардиопротективного действия эстрогенов. Доказано, что риск развития инфаркта миокарда выше у женщин с наступившей менопаузой в возрасте моложе 45 лет по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступает в возрасте старше 50 лет [7, 8, 10].

Улучшение репродуктивного здоровья женщин относится к приоритетным научным и клиническим направлениям современной гинекологии, что позволяет решать важные социально значимые задачи многих стран мира [5].

На сегодняшний день существует несколько подходов к выбору средств для коррекции системных нарушений у женщин с ПСЯ. Несомненный приоритет принадлежит заместительной гормональной терапии (ЗГТ),

протективный эффект которой проявляется примерно через 6 месяцев от начала приема эстроген-гестагенных препаратов [11].

В реальной практике перед врачом встает сложная задача выбора препаратов, которые могли бы положительно влиять на различные проявления климактерических расстройств у женщин с ПНЯ. Учитывая механизмы формирования артериальной гипертензии (АГ) у женщин с ПНЯ, целесообразно проведение исследования по оценке клинической эффективности препаратов с ангиопротективным, антиагрегантным и антиишемическим действием у женщин с ПНЯ.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность применения комплексной терапии, включающей ГЗТ и дипиридамола у женщин при ПНЯ с нейровегетативными проявлениями овариальной недостаточности.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 41 женщина в возрасте 38-42 года с ПНЯ. Данные пациентки обратились в КДП НИИ АГ и ПМЗ и СЗН РТ с жалобами, характерными для женщин с климактерическими расстройствами. В процессе обследования были определены гонадотропные и половые стероидные гормоны иммуноферментным методом. Проведено ультразвуковое исследование матки и яичников с определением количества и степени зрелости антральных фолликулов. Уровень антимюллера гормона определен также иммуноферментным методом.

Пациенткам с нейровегетативными проявлениями ПНЯ помимо гормональной заместительной терапии назначали дипиридамола (торговое название «Дипиренс» компании Spey) в качестве ангиопротективного и антиагрегантного препарата по 25 мгх3 раза в день 3 месяца.

Статистический анализ включал использованием методов описательной статистики, сравнения совокупностей по количественным признакам с использованием параметрического и непараметрического анализа (критерий Манна-Уитни). Взаимосвязь признаков определяли с помощью подсчета

коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

Полученные результаты. Средний возраст обследованных женщин составил $39,49 \pm 0,42$ года. Среди обследованных женщин установлена примерно одинаковая частота жительниц города ($51,2 \pm 7,8\%$) и жительниц села ($48,8 \pm 6,7\%$). Работающих женщин ($24,4 \pm 6,7\%$) было статистически значимо меньше ($p < 0,05$), чем домохозяйек ($75,6 \pm 6,7\%$).

Из перенесенных заболеваний частые ОРВИ в анамнезе указали 26 ($63,4 \pm 7,5\%$), анемия диагностирована у 13 ($31,7 \pm 7,3\%$), пиелонефрит перенесли 24 ($58,5 \pm 7,69\%$), диффузное увеличение щитовидной железы отмечено у 30 ($73,2 \pm 6,9\%$) женщин.

Среди обследованных женщин первичное бесплодие указали 3 ($7,3 \pm 4,1\%$) женщин. Привычное невынашивание имело место у 13 ($31,7 \pm 7,3\%$) женщин. Искусственные аборты отметили 16 ($39,0 \pm 7,6\%$) обследованных женщин.

Возраст менархе, указанный обследованными женщинами, колебался от 12 до 16 лет. Средний возраст менархе составил $14,17 \pm 0,16$ лет. Средняя продолжительность нарушений менструального цикла у обследованных женщин составила $2,16 \pm 0,15$ года. В основном нарушения менструального цикла проявлялись скудными менструациями, на которые указали 12 ($29,3 \pm 7,1\%$) женщин.

Среди перенесенной гинекологической патологии наиболее часто обследованные женщины отметили эндометрит ($21-51,2\%$) и поликистоз яичников ($11-26,8 \pm 6,9\%$).

Средняя масса тела обследованных женщин составила $75 \pm 1,1$ кг, средний рост – $164,7 \pm 0,67$ см. Средний индекс массы тела составил $27,7 \pm 0,4$, что свидетельствует о том, что большая часть женщин имели избыточную массу тела.

Число антральных фолликулов на 3-й день менструального цикла меньше 5 в одном яичнике обнаружено у 13 (32,4%) обследованных пациенток.

Среди обследованных женщин низкие значения АМГ (меньше 1,0 нг/мл) диагностированы у 15 (36,6%) пациенток.

Частота нейровегетативных и психо-эмоциональных проявлений яичниковой недостаточности представлены на рисунке 1. Нейро-вегетативные нарушения женщин с ПНЯ проявлялись повышением артериального давления в 26 (64%), головными болями – в 34 (82%), вестибулопатиями в 12 (29%) , потливостью – в 72%, отечностью – в 30 (26%), приливами жара – в 22 (54%), нарушениями сна – в 18 (45%) случаях. Утомляемость отметили 32 (78%), снижение памяти – 13 (32%), изменение аппетита – 26 (63%), лабильное настроение -8 (19%) женщин.

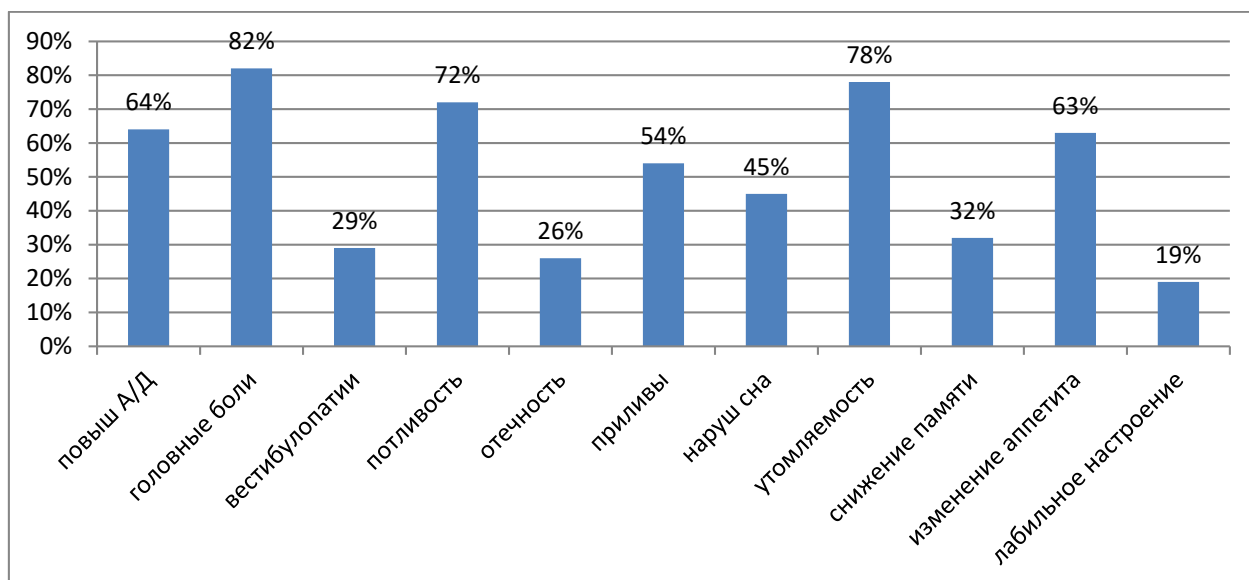


Рисунок 1 – Частота нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений у женщин с ПНЯ

Всем женщинам с ПНЯ была назначена ГЗТ (17-бетта эстрадиол+ дидрогестерон) в циклическом режиме, а женщинам с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями дополнительно - дипиридамола (по 25 мг х 3раза в день).

Средние значения половых стероидных гормонов в сыворотке крови обследованных женщин до начала лечения и после 6 месяцев проведенной терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Средние значения половых и стероидных гормонов в сыворотке крови женщин с ПНЯ до и после лечения

Время исследования показатель	до лечения (n=41)	Через 6 месяцев после лечения
ФСГ (мЕД/л)	26,3±1,7	23,9±3,9
ЛГ (мЕД/л)	37,6±2,2	29,9±4,2
Пролактин(мМЕ/л)	464±23,7	698,6±18,4
Прогестерон(нмоль/л)	14,8±1,6	15,5±0,9
Эстрадиол (пмоль/л)	101±9,8	109,2±10,1
Тестостерон (нмоль/л)	2,57±0,12	2,5±0,3
Кортизол(нмоль/л)	345±12,5	363,1±4,6
Т 3(нмоль/л)	5,1±0,2	5,2±0,03
Т4 (нмоль/л)	19,1±1,6	17,5±0,08
ТТГ(мЕД/л)	3,5±0,7	3,2±0,4

Как видно из представленных данных, до начала терапии отмечается тенденция повышения средних уровней гонадотропных гормонов и снижение половых стероидных гормонов. Через 6 месяцев проведенной терапии отмечается повышение половых стероидных гормонов и снижение средних уровней гонадотропных гормонов.

После проведенной терапии отмечалось статистически значимое снижение частоты встречаемости повышения А/Д, головных болей, потливости и утомляемости (таблица 2). Применение гормональной заместительной терапии способствовало нормализации гормонального фона у

женщин – повышался уровень эстрогенов, которые обладают протективным эффектом для многих органов, в частности для сердечно-сосудистой и нервной системы. При гипоэстрогемии у женщин с преждевременным старением яичников развивается дисфункция сосудистого эндотелия. Дипиридамол, обладающий ангиопротективным, антиагрегантным, иммуномоделирующим эффектом, дополняет протективный эффект для сердечно-сосудистой системы. Основной функцией эндотелия является поддержание гемостаза вследствие регулирования вазодилатации и вазоконстрикции, синтеза и ингибирования пролиферации, факторов фибринолиза и тромбоцитов, выработки про и противовоспалительных факторов.

Таблица 2 – Частота встречаемости нейровегетативных и психо-эмоциональных проявлений до и после лечения

Клинические проявления	До лечения (n=41)	Через 6 месяцев после лечения	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	P
Повышение АД	26/41 (64%)	8/26 (30,8%)	5,541	<0,05
Головные боли	34/41(82%)	13/34 (38,2%)	14,015	<0,001
вестибулопатии	12/41(29%)	3/12 (25%)	0,006	>0,05
Потливость	30/41 (73%)	4/30 (13,3%)	22,516	<0,05
Отечность	11/41 (26%)	1/11 (9,1%)	0,700	>0,05
Приливы жара	22/41 (54%)	6/22(27,3%)	3,039	>0,05
Нарушения сна	18/41 (45%)	3/18(16,7%)	2,947	>0,05
утомляемость	32/41 (78%)	7/32(21,9%)	20,590	<0,05
Снижение памяти	13/41 (32%)	4/13(30,8%)	0,078	>0,05
Лабильное настроение	8/41 (19%)	2/8 (25%)	0,016	>0,05

В нашем исследовании показана клиническая эффективность терапии ПНЯ, включающей ГЗТ в сочетании с препаратом, улучшающим микроциркуляцию, и устраняет развитие гипоксии тканей. Частота пациенток с клиническими проявлениями нейровегетативного синдрома, такими как повышение артериального давления, утомляемость, головные боли, потливость статистически значимо снижалась, что доказывает необходимость дополнительного назначения в составе комплексной терапии ПНЯ ангиопротективных препаратов в случаях нарушений микроциркуляции.

Литература:

1. Бабушкина И.В. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия /Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И. и др. // Кардиология. – 2015. – Т.55, №2. – С. 82-86.
2. Войташевский К.В. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо / Войташевский К.В., Симоновская Х.Ю., Руднева О.Д. и др. // М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
3. Позднякова А.А. Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников/ А.А.Позднякова, Л.А.Марченко, Н.К.Рунихина и др.// Гинекология. – 2018. - №3. – с. 36-41.
4. Юренева С.В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. –2014. –№3. –С. 21-27.

5. Юренева С.В. Эволюция целей менопаузальной гормональной терапии. От лечения приливов к новым горизонтам кардиальной протекции/ С.В. Юренева, А.В.Дубровина// *Акушерство и гинекология*. – 2018. - №6. – с.18-24.
6. Gourdy P. Estrogen receptors subcellular localization and cardiometabolism/ P. Gourdy, M Guillaume, C.Fortaine et al.// *Mol metab*. – 2018. – v.15. – p. 56-69.
7. Huang Y., Hu C., Ye H., Luo R. Inflamm-Aging: A New Mechanism Affecting Premature Ovarian Insufficiency/ Huang Y., Hu C., Ye H., Luo R. // *Journal of immunology research*. – 2019. – V. 1. – P. 7.
8. Muka T. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis/ Muka, T., Oliver-Williams, C., Kunutsor, S., et al. // *JAMA Cardiol*. – 2016. – 1(7). – p.767-776.
9. Trenti A. Estrogen, angiogenesis, Immunity and cell metabolism: Solving the Puzzle/ A. Trenti, S.Tedesco, C.Boscato et al.// *Int.S.Mol. Sci*. – 2018. – V.19(1). – pii: E859.
10. Wang,N. Follicle-stimulating Hormone, Its association with Cardio metabolic Risk Factors, and 10-year Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal woman/ N.Wang, H.Shao, Y.Chen[et al.]// *J.Am.Heart. Assoc*. – 2017. – 6(9). – pii: e005918/
11. Webber, L. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency/Webber, L., et al. // *Human Reproduction* . – 2016. – 31(5). – p.926–937.

References

1. Babushkina I.V. Insignes et ad munus features of fabrica vascularium endothelium / Babushkina I.V., Sergeeva A.S., Pivovarov Yu.I. et al. // *Cardiology*. - 2015. - T.55, No. II. - S. 82-86.
2. Voitashevsky K.V. Ubertatem ovarii subsidia: complexities saeculi XXI. Aditus rationalis subsidio conservanda propagationis fecunditatem Conscius ut pignus muliebria. Information litterae / Voitashevsky K.V., Simonovskaya H.Yu., Rudneva O.D. et al. // *M.: Emendator munus StatusPraesens*, MMXV .-- XXIV p.
3. Pozdnyakova A.A. Et metabolicae functiones profile vascularium status de diversis mulieribus in endothelium de immatura ovarian defectum formae / A.A. Pozdnyakova, L.A. Marchenko, N.K. Runikhina et al. // *Gynecology*. - 2018. - No. III. - cum. 36-41.
4. Yureneva S.V. Senescentis mulieres de generationis ratio est, ut doctrina de usu orci. / S.V. Yurenev, L.M. Ilyina, V.P. // *Smetnik obstetrics and gynecology*. -2014. Nulli residere. III. LXXXIV, . 21-27.
5. Yureneva S.V. Menopausalis hormone Lorem progressionem, proposita. A calidum fulguris et curatio nova est cardiac praesidio conspectus / S.V. Yureneva, A.V. Dubrovina // *Obstetrics and gynecology*. - 2018. - No. VI. - p. 18-24.

Сведения об авторах

1.Камилова Мархабо Ядгаровна, руководитель акушерского отдела ТНИИ

АГиП МЗ и СЗН РТ, д.м.н., доцент

ORCID: 0000-0002-2525-8273

Author ID: 867673

SPIN-код: 2527-2877

E-mail: marhabo1958@mail.ru