

Ocena stanu fibrynolizy ustrojowej u kobiet w okresie menopauzy z zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych

Evaluation of fibrinolysis in menopausal women suffering from lower limb deep vein thrombosis

Ludomir Stefańczyk¹, Danuta Owczarek², Grzegorz Stachowiak³, Tomasz Stetkiewicz³

*W pracy poddano analizie stan układu fibrynolitycznego kobiet będących w okresie menopauzy, mających zdiagnozowaną zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych, stosujących lub nie hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Kobiety uczestniczące w badaniu podzielono na 3 grupy: 1. grupa H (zakrzepica + HTZ); 2. grupa Z (zakrzepica, bez HTZ); 3. grupa K (kontrolna – HTZ, bez zakrzepicy). W surowicy krwi oznaczano: aktywność plazminogenu, stężenie D-dimeru, PAI-1, t-PA oraz kompleksów PAP. Zakrzepicę żylną rozpoznawano w badaniu USG-CD. Stwierdzono: 1. podwyższone stężenia D-dimeru w grupie H; 2. wysokie stężenia PAI-1 oraz PAP we wszystkich grupach kobiet. **Wnioski:** 1. Okres menopauzy charakteryzuje się stanem upośledzonej fibrynolizy ustrojowej. 2. U kobiet stosujących HTZ zakrzepica wykrywana jest we wcześniejszej fazie niż w grupie kobiet bez leczenia hormonalnego.*

Słowa kluczowe: fibrynoliza, choroba zakrzepowo-zatorowa, HTZ, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2004; 3: 73–77)

Żylna choroba zakrzepowa oraz jej powikłania należą do najbardziej rozpowszechnionych chorób populacji ludzkiej i stanowią bardzo istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny. Powikłania zakrzepicy, takie jak zatorowość płucna są od wielu lat jedną z głównych przyczyn zgonów [1]. Leczenie następstw żylnych choroby zakrzepowej, czy to w postaci zatorowości płucnej i jej powikłań, czy w postaci zespołu pozakrzepowego jest długotrwałe, uciążliwe i rzadko uwieńczone sukcesem.

Zespół pozakrzepowy występuje u 3–5% ludności, a dolegliwości towarzyszą choremu do końca życia, stając się również istotny problem społeczny [2].

Zidentyfikowano i opisano szereg zaburzeń, zarówno endogennych, jak i egzogennych, zwiększających ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZZ).

Czynniki dziedziczne to [3]:

▶ niedobór AT III;

¹ Zakład Radiologii – Diagnostyki Obrazowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;
kierownik Zakładu: prof. dr hab. Ludomir Stefańczyk

² Pracownia Krzepnięcia i Fibrynolizy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Pracowni: mgr Danuta Owczarek

³ Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. Tomasz Pertyński



- ▶ odporność na aktywne białko C (mutacja czynnika V Leiden);
- ▶ niedobór białka C;
- ▶ niedobór białka S;
- ▶ przypuszczalnie podwyższona zawartość czynnika VIII lub fibrynogenu w osoczu, hiperhomocysteinaemia;
- ▶ mutacja G 20210 A genu protrombiny.

Czynniki nabyte [4, 5]:

- ▶ fizjologiczne: wiek powyżej 40 lat, ciąża, poród;
- ▶ otyłość;
- ▶ czynniki prowokujące: zabieg operacyjny (zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej), uraz, długotrwałe unieruchomienie;
- ▶ stany chorobowe: choroby żył (w tym przebiecie zakrzepicy w przeszłości), zespół antyfosfolipidowy, choroba nowotworowa, zespół nerczycowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, małopłytkowość zależna od heparyny, zespoły mieloproliferacyjne;
- ▶ leczenie estrogenami, w tym stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) stosowana powszechnie u kobiet w okresie menopauzy wpływa na stan hemostazy, w tym i na fibrynolizę ustrojową.

Cel pracy

W pracy tej poddano ocenie stan układu fibrynolizy u kobiet w okresie menopauzy chorujących na zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych i stosujących bądź nie steroidy płciowe pod postacią HTZ.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 162 kobiety w wieku menopauzalnym (średni wiek 51,2±9 lat) zakwalifikowane do badań koagulologicznych przez pracownię USG ICZMP w Łodzi. U wszystkich pacjentek wykonano ocenę USG-CD układu żylnego kończyn dolnych w celu potwierdzenia lub wykluczenia zakrzepicy żyłnej. Badania wykonywano aparatem firmy GE Logiq 500 pro. Stosowano głowice szerkopasmowe – convex 2.5–5.5 MHz w ocenie żyły głównej dolnej i naczyń biodrowych. W ocenie żył kończyn dolnych stosowano głowicę liniową 4.5–9 MHz.

Badania każdorazowo prowadzono od poziomu żył goleni do żył biodrowych. Rozpoznanie zakrzepicy oparto głównie na dodatnim wyniku próby uciskowej i wyniku próby kompresji dystalnej (ocena pod kontrolą obrazu CD). Fazę procesu zakrzepowego określano na podstawie danych klinicznych i obrazu USG (wykluczano obecność nawrotów, określano echogeniczność skrzeplin i stopień ich rekanalizacji). Określano także rozległość procesu zakrzepowego z zachowaniem podziału układu żylnego na segmenty: biodrowy, udowo-podkolanowy i goleni.

Każda pacjentka miała wypełniony kwestionariusz, w którym były zawarte pytania epidemiologiczne i dotyczące czynników ryzyka ŻChZZ, w tym stosowania HTZ. Po wykluczeniu stanów mogących stanowić przeciwwskazanie do włączenia do badań (choroba nowotworowa) oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, u pacjentek oznaczono w surowicy krwi następujące parametry koagulologiczne określające stan fibrynolizy ustrojowej:

- ▶ aktywność plazminogenu: PG;
- ▶ stężenie aktywatora plazminogenu: t-PA;
- ▶ stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu: PAI-1;
- ▶ stężenie kompleksów plazmina – a₂ antyplazmina: PAP;
- ▶ stężenie D-dimeru.

Badania przeprowadzono z wykorzystaniem analizatora koagulologicznego BCS firmy Dade-Behring, PFA-100 firmy Dade-Behring do mierzenia czasu okluzji płytek, stężenia antygenów oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA).

Na podstawie obecności cech procesu zakrzepowego żył kończyn dolnych w obrazie USG oraz aktualnego stosowania HTZ wśród badanych kobiet wyróżniono 3 grupy – tab. I.

W ocenie statystycznej różnicy pomiędzy średnimi badanych parametrów w poszczególnych punktach badania została przeprowadzana analiza (po potwierdzeniu normalności rozkładu danych przy użyciu testu Shapiro-Wilka) z wykorzystaniem testu t-Studenta dla prób niezależnych. W przypadku odrzucenia hipotezy normalności rozkładu różnice między średnimi oceniono przy użyciu nieparametrycznego testu U Manna-Whitney'a. W badaniach korelacyjnych zostały zastosowane równania prostej i wielokrotnej regresji. Poziom istotności sta-

Tab. I. Charakterystyka badanych grup kobiet

Grupa	Liczebność	Wiek (lata)	Hormonoterapia	Zakrzepica
grupa K – kontrolna	78	52,4±5,2	+	–
grupa H – hormonoterapia	31	50,3±10,5	+	+
grupa Z – zakrzepica	53	49,5±12,7	–	+



tystycznej przyjęto dla $p < 0,05$. Wyniki przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych \pm odchylenie standardowe. Dla parametrów wyrażonych w skali przedziałowej (ciągłych) podano minimum i maksimum obliczono średnią, medianę, odchylenie standardowe, standardowy błąd średniej i współczynnik zmienności. Sprawdzono normalność rozkładów testem Shapiro-Wilka opartym na analizie wariancji.

Wyniki

Spośród badanych parametrów charakteryzujących fibrynolizę ustrojową w grupie H stwierdzono statystycznie znamienne wyższe stężenia D-dimeru. Ponadto we wszystkich grupach kobiet menopauzalnych obserwowano wysokie poziomy PAI-1 oraz wysokie stężenia kompleksów PAP. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w tab. II.

Dyskusja

Układ fibrynolityczny pełni w organizmie człowieka różnorakie funkcje. Odgrywa on ważną rolę w jajczkowaniu i spermatogenezie, wędrówce komórek i morfogenezie, wytwarzaniu biologicznie czynnych peptydów, a także w inwazyjności nowotworów. Najważniejszą swą rolę pełni jednak w hemostazie, gdzie oczyszcza łożę naczyniowe z produktów aktywacji krzepnięcia – złągów fibryny. Podstawową reakcją w układzie fibrynolitycznym, zachodzącą podczas jego aktywacji, jest przekształcenie plazminogenu w plazminę. Plazmina stanowi bardzo aktywny enzym, który trawi nie tylko fibrynę, wytworzoną w procesie krzepnięcia, ale także fibrynogen oraz szereg innych białek i peptydów [4, 6, 7].

Utrzymanie hemostazy wymaga zachowania równowagi pomiędzy układem krzepnięcia i fibrynolizy oraz regulującymi te układy inhibitorami. Zachwianie relacji pomiędzy elementami biorącymi udział w procesach tworzenia i degeneracji skrzepliny, tj. wzrost stężenia czynników krzepnięcia przy spadku stężenia endogennych inhibitorów krzepnięcia lub spadek stężenia plazminogenu i jego aktywatorów przy wzroście stężenia inhibitorów fibrynolitycznych może doprowadzić do wystąpienia zakrzepów w świetle naczyń i dalej rozwoju ŻChZZ.

Obraz kliniczny zakrzepicy może być różny, co w głównej mierze uzależnione jest od dwóch niezależnych czynników; umiejscowienia zakrzepicy, tempa jej narastania i zakresu niedrożności żył [8]. Warto nadmienić także, że objawy kliniczne zakrzepicy nie są specyficzne, dlatego rozpoznanie zakrzepicy na podstawie manifestacji klinicznej jest trudne. Jak się przyjmuje, jedynie połowa chorych z objawami zakrzepicy ma ją w istocie, z drugiej zaś strony wykrycie ŻChZZ



Tab. II. Markery fibrynolizy w poszczególnych grupach badanych i w grupie kontrolnej

	Grupa H (n=31)	Grupa Z (n=53)	Grupa K (n=78)	Zakres normy
t-PA (ng/l)	4,766±2,989	6,079±4,460	5,181±3,340	1,0–12,0
PAI-1(ng/l)	93,65±28,53	105,27±32,17	97,75±34,89	45±33
PAP (mg/l)	695,9±352,3	920,3±766,5	898,9±109,4	120–700
D-dimer (mg/l)	504,4±708,2*	356,4±46,37	252,0±384,4	do 200
PG (%)	111,7±21,0	116,4±21,6	109,4±16,2	75–140

*Wartości znamienne statystycznie: p<0,05**
Wartości podane w tabelach to wartość średnia ± odchylenie standardowe

w jak najwcześniejszej fazie ma zasadnicze znaczenie dla wdrożenia właściwego leczenia oraz dla dalszych losów pacjentki.

Obok technik obrazowych wykorzystywanych w diagnostyce zakrzepicy żył głębokich; flebografii kontrastowej, ultrasonografii i spiralnej tomografii komputerowej duże znaczenie odgrywają testy laboratoryjne, umożliwiające wykrycie procesu zakrzepowego, toczącego się również w trudno dostępnych diagnostycznie odcinkach żylnego układu naczyniowego [8, 9]. Wyższe stężenia D-dimeru w grupie H (zakrzepica + hormonoterapia) niż w grupie Z (kobiety z zakrzepicą, niestosujące HTZ) potwierdzają fakt lepszego nadzoru lekarskiego nad tą grupą kobiet – częstsze wizyty u lekarza, wcześniejsze skierowanie na badanie ultrasonograficzne – co w konsekwencji (podobnie jak w przypadku raka sutka) umożliwia wykrycie choroby we wcześniejszym stadium i większe szanse na całkowite wyleczenie.

Przebiegająca wewnątrznaczyniowo aktywacja krzepnięcia i fibrynolizy powoduje pojawienie się we krwi szeregu markerów aktywacji hemostazy. Odzwierciedlają one stan czynnościowy komórek śródbłonna naczyniowego, wczesną aktywację krzepnięcia zależną od płytek krwi, wewnątrznaczyniową generację trombiny i tworzenie fibryny oraz aktualny stan układu fibrynolitycznego [8, 10]. Oprócz D-dimeru testem tego typu jest pomiar w osoczu stężenia kompleksów PAP. Wysokie stężenia PAP w połączeniu z wysokimi stężeniami PAI-1 w całej populacji kobiet menopauzalnych uczestniczącej w naszym badaniu świadczą o wyraźnym upośledzeniu procesów fibrynolitycznych.

Dotychczas jednak nie ustalono, jaki może być wpływ fazy i rozległości procesu zakrzepowego na markery aktywacji i fibrynolizy układu krzepnięcia, aczkolwiek taka próba została podjęta u pacjentów z potwierdzoną flebograficznie ostrą zakrzepicą żył głębokich [8]. Nowe możliwości badawcze na tym polu wniosła ultrasonografia, zwłaszcza po upowszechnieniu metody obrazowania przepływu kolorem – USG-CD. Badanie jest nieinwazyjne, tanie i wiarygodne – pozwala na do-

kładne określenie rozległości zakrzepicy i stopnia ich organizacji. W dobie obecnej USG-CD jest złotym standardem w ocenie morfologii i funkcji układu żylnego. Odgrywa także kluczową rolę w wykrywaniu i monitorowaniu procesu zakrzepowego, toczącego się w obrębie naczyń miednicy i kończyn.

Osobnym problemem są zaburzenia hemostazy, które usposabiają do wystąpienia ŻChZZ – są to wrodzone i nabyte trombofilie, przejawiające się głównie opornością osocza na antykoagulacyjne działanie aktywnego białka C (APC-R), obecnością czynnika V Leiden (mutacja punktowa w obrębie genu kodującego czynnik V), niedoboru stężenia antytrombiny III, białka C (PC), białka S (PS), oraz obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych. Rzadszymi przypadkami są dysfibrynogemie i dysplazminogemie [11]. Taką ewentualność zawsze należy rozważyć w przypadku diagnozowania procesu zakrzepowo-zatorowego u kobiet stosujących HTZ.

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że HTZ korzystnie wpływa na stan układu fibrynolizy, powodując wzrost aktywności fibrynolitycznej osocza. Użytkowane jest to w głównej mierze poprzez spadek stężenia PAI-1, białka będącego głównym regulatorem procesów fibrynolitycznych w organizmie. Obserwuje się ponadto wzrost stężeń t-PA oraz spadek stężeń Lp(a), co również poprawia stan fibrynolizy ustrojowej. Progestageny mogą natomiast zmniejszać korzystny wpływ estrogenów na fibrynolizę [12]. Wysokie stężenia PAI-1 obserwowane zarówno u kobiet z zakrzepicą, jak i stosujących HTZ mogą sugerować istnienie dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ w badanej populacji kobiet menopauzalnych (w stanach patologicznych, takich jak np. niedotlenienie, zastój żylny, czy proces zapalny PAI-1 zaczyna być uwalniany do krążenia przez uszkodzone komórki endotelium) [13, 14].

Wnioski

1. Podwyższone stężenia PAI-1 (głównego fizjologicznego inhibitora plazminogenu) wraz z wysokimi



- średnimi stężeniami kompleksów PAP świadczą o upośledzonej fibrynolizie ustrojowej w populacji kobiet menopauzalnych.
2. Podwyższone osoczowe stężenia D-dimeru w grupie H (hormonoterapia + zakrzepica):
- stanowią bardzo wiarygodny wskaźnik potwierdzający obecność zakrzepu żylnego;
 - świadczą o wykryciu zakrzepicy we wcześniejszej fazie w stosunku do grupy kobiet niestosujących HRT (grupa Z).

Summary

We have analyzed fibrinolytic system status in menopausal subjects with lower limb deep vein thrombosis (LLDVT), being users or non-users of hormone replacement therapy at the same time. The women were divided into three groups: 1) group H (LLDVT + HRT); 2) group Z (LLDVT, no HRT); 3) group K (controls – HRT, without LLDVT). Plasminogen activity, concentrations of D-dimer, PAI-1, t-PA and PAP complexes were measured in blood serum. DVT was diagnosed in ultrasound examinations (US-CD). Results: 1) enhanced D-dimer levels in group H; 2) high concentrations of PAI-1 and PAP in all groups. Conclusions: 1) Menopausal period is characterized by impaired systemic fibrinolysis. 2) LLDVT in HRT users is detected earlier than in women without hormonal treatment.

Key words: fibrinolysis, thromboembolic disease, HRT, menopause

Piśmiennictwo

- Baker WF, Bick RL. Deep vein thrombosis. Diagnosis and management. Med Clin North Am 1994; 78: 685-712.
- de Boer K, Buller HR, ten Cate JW, Levi M. Deep vein thrombosis in obstetric patients: diagnosis and risk factors. Thromb Haemost 1992; 67: 4-7.
- Łopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999; 81: 26-31.
- Łopaciuk S. Zakrzepy i zatory. Wyd Lek PZWL, Warszawa 2002.
- Cavenagh JD, Colvin BT. Guidelines for the management of thrombophilia. Department of Haematology, The Royal London Hospital, Whitechapel, London, UK. Postgrad Med J 1996; 72: 87-94.
- Cierniewski CS. Postępy wiedzy o regulacji fibrynolizy. Acta Haematol Pol 1993; 25 (suppl 3): 15-26.
- Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrynolysis and thrombolysis. Blood 1991; 78: 31 14-24.
- Meissner AJ. Chirurgiczne leczenie zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych. Terapia 2002; 4 (2): 27.
- Harris WH, Athanasoulis GA, Waltman AC, Salzman EW. Cuff-impedance phlebography and 125I fibrinogen scanning versus roentgenographic phlebography for diagnosis of thrombophlebitis following hip surgery. A preliminary report. J Bone Joint Surg Am 1976; 58 (7): 939-44.
- Głowiński S, Kłoczko J. Zarys hemostazy i trombogenezy. W: Chirurgia tętnic i żył obwodowych. red. W. Noszczyk. Wyd Lek PZWL, Warszawa 1998; 53.
- Jastrzębska M. Diagn Lab 1998; 34 (suppl I).
- Gebara OCE, Murray A, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. Circulation 1995; 91: 1952-89.
- Levi M, ten Cate H, van der Poll T, et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. JAMA 1993; 25; 270: 975-9.
- Ware JA, Heistad DD. Platelet endothelium interactions. N Engl J Med 1993; 328: 628-35.

Adres do korespondencji

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź
tel. +48 42 271 15 07
e-mail: kgcm@interia.pl

