

УДК 616.155.194-02:618.14-005.1:616.15

І.В. БирчакВищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці**ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ
СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО
СТАНУ КРОВІ ЖІНОК З АНЕМІЄЮ ІІІ
СТУПЕНЯ НА ФОНІ МАТКОВИХ
КРОВОТЕЧ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ****Ключові слова:** маткова кровотеча, агрегатний стан крові.**Резюме.** У жінок з анемією ІІІ ступеня на тлі маткових кровотеч, за високої активності первинного гемостазу розвивається структурна та хронометрична гіпокоагуляція, що зумовлено різким зниженням вмісту в крові фібриногену. Основною причиною гіпофібриногенемії є надмірна активація неферментативного фібринолізу. Загалом, зміни в системі регуляції агрегатного стану крові у жінок з високим ступенем анемізації є проявом субклінічного внутрішньосудинного згортання крові, яке розвивається внаслідок високої функціональної активності тромбоцитів.**Вступ**

У сучасній гінекології маткові кровотечі є поширеною клінічною проблемою і найбільш частою причиною звернення жінок по спеціалізовану допомогу [6]. За даними різних авторів, від 15 до 30% жінок репродуктивного віку страждають мено- та метрорагіями [1,2,10,11]. Не дивлячись на те, що сьогодні маткові кровотечі рідко представляють загрозу для життя жінки, вони значно погіршують його якість, негативно впливаючи на загальний стан здоров'я, сексуальне життя, професійну діяльність, соціальну активність тощо [4,5,6]. Як відомо, порушення менструального циклу в репродуктивному віці є проявом дисфункціональних маткових кровотеч, міоми матки, аденomioзу, гіперпластичних процесів (поліпів) ендометрія та цервікалькального каналу, ендометритів тощо [2,6,9,12]. Маткові кровотечі, які не піддаються гормональній, симптоматичній і гемостатичній терапії, призводять до розвитку хронічної постгеморагічної анемії, що має негативний вплив на загальний індекс здоров'я жінки та є показанням до оперативного втручання [6,8,10]. Отже, системні порушення параметрів гемостазу на тлі маткових кровотеч репродуктивного віку, зокрема системи регуляції агрегатного стану крові, потребують подальшого вивчення для виявлення нових патогенетичних моментів патології та розробки методів корекції.

Мета дослідження

Виявити порушення в системі регуляції агрегатного стану крові у хворих із хронічною постгеморагічною анемією ІІІ ступеня на тлі маткових кровотеч різного генезу в репродуктивному віці.

Матеріал і методи

Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів в крові [3], а також, за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів [7]. Загальний коагуляційний потенціал крові, фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазміногену, антиплазміни, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну ІІІ, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономеру в крові визначали реактивами фірми Simko Ltd (Україна) [11].

Визначення показників швидкості утворення тромбіну, тромбоеластографічної константи К, константи специфічного тромбоцитарного згортання крові, кута та збірного індексу коагуляції виконували на тромбоеластографі АКГ.

Обговорення результатів дослідження

У жінок з анемією ІІІ ступеня (табл.) на тлі маткових кровотеч виявлялася чітка хронометрична гіпокоагуляція: час рекальцифікації плазми крові в 1,54 раза перевищував контрольні дані, протромбіновий час був 1,38 раза більшим за контроль, а тромбіновий час подовжувався відносно контрольного рівня на 57,95%. Пригнічення інтенсивності тромбіногенезу за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу підтверджувалося значним зростанням активованого парціального тромбoplastинового часу. Разом з тим, виявлялася висока функціональна активність тромбоцитів - відсоток адгезивних тромбоцитів підвищувався в 1,96 раза, а індекс їх спонтанної агрегації збільшувався в 2,39 раза, що відбувалося за суттєвого пригнічення протизгортальної здатності крові - активність антитромбіну ІІІ знижувалася на 36,78%. Про виснаження резервів коагуляційного гемостазу свідчило майже

Таблиця

Стан згортальної та протизгортальної здатності крові у жінок з матковими кровотечами репродуктивного віку ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль (n=20)	Анемія III ст. (n=20)
Час рекальцифікації, сек	79,52±4,62	129,44±7,56 p<0,001
Протромбіновий час, сек	19,90±0,65	27,53±1,39 p<0,001
Тромбіновий час, сек	10,86±0,71	16,74±0,97 p<0,001
Активованій парціальний тромбопластиновий час, сек	35,83±0,98	49,38±3,22 p<0,001
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	37,42±2,30	73,44±5,06 p<0,001
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, од	3,95±0,42	9,47±0,60 p<0,001
Антитромбін III, %	95,75±3,83	60,55±3,74 p<0,001
Активність XIII фактору, %	102,44±5,19	73,92±2,18 p<0,001
Концентрація фібриногену в плазмі крові, г/л	3,95±0,32	1,94±0,25 p<0,001
Сумарна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /мл/год	4,42±0,51	7,95±0,52 p<0,001
Неферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /мл/год	0,52±0,08	3,48±0,25 p<0,001
Ферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /мл/год	3,84±0,45	4,47±0,27 p<0,001
Антиплазміни, %	103,72±3,44	125,68±6,39 p<0,001
Розчинні комплекси фібрин-мономера, мкг/мл	1,88±0,18	8,15±0,76 p<0,001
Продукти деградації фібрин/фібриногену, мкг/мл	0,94±0,07	4,82±0,32 p<0,001
Потенційна активність плазміногена, хв	13,85±1,10	15,98±0,94 p<0,05
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	14,60±0,96	10,55±0,71 p<0,001

Примітка. p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n - число спостережень тридцятивідсоткове зменшення активності фактора Лаке-Лорана. Зауважимо, що у жінок із високим ступенем анемізації в 2,03 раза знижувалася концентрація фібриногену в плазмі крові, що пояснює розвиток структурної гіпокоагуляції за високої функціональної активності тромбоцитів.

Безпосередньою причиною гіпофібриногенемії у жінок з анемією III ступеня на тлі маткових кровотеч була надмірна активація фібринолітичної системи плазми крові: сумарна фібринолітична активність збільшувалася в 1,80 раза за рахунок значного підвищення інтенсивності неферментативного фібринолізу, тоді як ензиматичний лізис фібрину вірогідно від контрольних даних не відрізнявся. Зростання інтенсивності плазмового фібринолізу супроводжувалося відповідним збіль-

шенням активності в плазмі крові антиплазмінів.

Зауважимо на змінах вмісту в крові жінок з високим ступенем анемізації продуктів фібринолізу: концентрація в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру зростала в 4,34 раза, плазмовий вміст продуктів деградації фібрин/фібриногену також підвищувався більш ніж у 5 разів. При цьому резерви ензиматичного фібринолізу зберігалися: потенційна активність плазміногену відповідала контрольному рівню, а інтенсивність Хагеман-залежного фібринолізу перевищувала контрольні дані.

У жінок з анемією III ступеня, що страждають матковими кровотечами різного генезу, швидкість тромбіногенезу значно зменшувалася (константа τ складала 362,32±20,26 сек.; p<0,001;

$n=45$). Тромбоеластографічна константа k майже в 2 рази перевищувала контрольні дані ($499,26 \pm 28,99$ сек.; $p < 0,001$; $n=45$). Максимальна амплітуда тромбоеластграфічної кривої значно зменшувалася ($23,52 \pm 1,26$ мм; $p < 0,001$; $n=45$), що свідчить про певну незалежність зниження щільності кров'яного згустку від функціонального стану тромбоцитів. Це підтверджується відсутністю вірогідних змін з боку його еластичності та модуля пружності, які були нижчими за контроль (відповідно: $28,95 \pm 2,59$ од та $157,17 \pm 8,69$ Н/м²; $p < 0,001$; $n=45$). Зауважимо, що у жінок з високим ступенем анемізації структурна гіпокоагуляція не супроводжувалася зниженням функціональної активності тромбоцитів, навпаки, константа специфічного тромбоцитарного згортання крові скорочувалася ($229,55 \pm 14,18$ сек.; $p < 0,001$; $n=45$). Константа синерезису, як похідна декількох тромбоеластграфічних показників, сягала $764,72 \pm 49,182$ сек. ($n=45$) і вірогідно від контрольного рівня не відрізнялася.

Загальний тромбоеластографічний час згортання крові зростав до $1097,44 \pm 55,96$ сек. ($p < 0,05$; $n=45$). Збірний індекс коагуляції у жінок з анемією III ступеня був майже в 2 рази меншим за контроль ($0,210 \pm 0,011$ од; $p < 0,001$; $n=45$). Кут знизювався до $3,54 \pm 0,34$ о ($p < 0,001$; $n=45$).

Висновок

Таким чином, зміни фібринолітичного потенціалу крові у жінок анемією III ступеня мають вторинний характер, що зумовлено активацією тромбіно- і фібриногенезу за механізмами зовнішнього шляху. Хронометрична гіперкоагуляція розвивається внаслідок активації згортання крові за зовнішнім механізмом утворення протромбінази, що супроводжується зниженням протизгортального потенціалу і значним збільшенням адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи даного дослідження пов'язані з розкриттям порушень в системі регуляції агрегатного стану крові жінок з анемією III ступеня на фоні маткових кровотеч репродуктивного віку в гінекології та розробкою профілактичних заходів щодо них.

Література. 1. Глуховець Б.И., Глуховець Н.Г. Маточные кровотечения. СПб, 2000. - 253с. 2. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по эндоринной гинекологии. - М.: Мед. информационное агентство. - 2001. - 247 с. 3. Мищенко В.П. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов / Мищенко В.П., Крохмаль Н.В., Надутый К.А. // Физиол. ж. - 1980. - Т. 26, №2. - С. 282-283. 4. Раисова А.Т. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов эндометрия при дисфункциональных маточных кровотечениях у больных репродуктивного возраста // Акуш.,

гинекол. и перинатол. - 2004. - № 3. - С. 76-79. 5. Савицкий Г.А., Савицкий А. Г. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. - Санкт-Петербург: 2000. - 235 с. 3. Arthur J. Castelbaum. Luteal phase defect. The endometrium. - London, 2002. - 675 p. 6. Татарчук Т.Ф., Булашенко О.В., Бодрягова О.И. Клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста // Ліки України. - 2008. - №4. - С. 102-109. 7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица; пер. с англ. В.В.Меньшикова. М.: Лабинформ, 1997. - 960с. 8. B.de Ligniers. Endometrial effect of progesterone versus progestins// The Menopause at the Millennium. - London - New York: 2000. - 720 p. 9. Donald P. McDonnell. - Side effects of progestagens// The menopause at the millennium - London - New York: 2000. - 720 p. 10. G. Rybo. Treatment of menorrhagia using intrauterine administration of levonorgestrel // Gynecology Forum. - Vol.3, No.3. - 1998. - P.20-22. 11. Taccola A. Su un metodo di determinazione quantitativa della aggregabilità plasminica spontanea / Taccola A., Gotti G.B., Baruffini A., Cipolli P.L. // Rass. Med. Sper. - 1980. - Vol. 27, №12. - P. 795-804. 12. J.R. Thompson. Analysis of menstrual bleeding diary data. Hormone replacement therapy and the endometrium. Farook Al - Azzawi, USA: 2001. - 172 p.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У ЖЕНЩИН С АНЕМИЕЙ III СТЕПЕНИ НА ФОНЕ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

И.В. Бырчак

Резюме. У женщин с анемией III степени на фоне маточных кровотечений, при высокой активности первичного гемостаза, развивается структурная и хронометрическая гипокоагуляция, что обусловлено резким снижением в крови фибриногена. Основной причиной гипофибриногенемии является чрезмерная активация неферментативного фибринолиза. В целом, изменения в системе регуляции агрегатного состояния крови у женщин с высокой степенью анемизации являются проявлением субклинического внутрисосудистого свертывания крови, которое развивается в результате высокой функциональной активности тромбоцитов.

Ключевые слова: маточные кровотечения, агрегатное состояние крови.

CHARACTERISTICS OF FEATURES OF BLOOD AGGREGATIVE STATE REGULATION SYSTEM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH III ANEMIA DEGREE AGAINST A BACKGROUND OF UTERINE BLEEDING

I.V. Byrchak

Materials and methods

State of platelet-vascular hemostasis was assessed by the percentage of platelets adhesion in the blood and by the index of spontaneous platelet aggregation. Total potential coagulation of blood, plasma fibrinolytic activity, plasminogen potential activity, antiplasmin, fibrinogen in blood plasma, the activity of anti-thrombin III, the concentration of soluble fibrin monomer complexes in the blood was determined by reagents made by Simko Ltd company (Ukraine). Using the "Tromboelastohraf ACG" machine we identified parameters of thrombin clotting rate, tromboelastograph K constant, specific platelets convolution constants, angle and coagulation composite index.

Results

Women with third degree of anemia combined with uterine bleeding revealed a clear chronometric hypocoagulation: plasma recalcification period was in 1,54 times higher comparing with control data; prothrombin ratio was 1,38 times higher than the control and thrombin clotting time extended relative to the reference level at 57,95 %. Inhibition of trombogenesis intensity

against internal through protrombin complex formation was confirmed by a significant increase in activated partial thromboplastin time. The immediate cause of low fibrinogen level in blood plasma in women with anemia III level against background of uterine bleeding was the excessive blood plasma fibrinolytic system activation: total fibrinolytic activity increased by 1,80 times due to a significant increase of the non-enzymatic fibrinolysis intensity, whereas fibrin enzymatic lysis did not differ significantly from the control data.

We should draw attention on blood changes of women with a high degree fibrinolysis products of anemia: soluble fibrin monomer complexes in blood plasma increased by 4,34 times, plasma content of fibrin/fibrinogen degradation products also increased more than 5 times. Otherwise enzymatic fibrinolysis reserves remained: plasminogen potential activity corresponded to the control level and intensity of Hageman-dependent fibrinolysis exceeded the control data.

Women with III anemia degree, suffering from uterine bleeding of various origins, showed a significant trombinogenesis speed decrease. Tromboelastohraph constant k is almost 2 times higher than the control data. The maximum amplitude of

tromboelastohraphic curve decreased significantly, indicating a degree of independence between depression of blood clot density and the functional state of platelets. It has been estimated that in women with a high degree of structural anemia hypocoagulation was not accompanied by platelets activity decrease but conversely specific platelet clotting constant decreased.

Conclusions

Therefore, changes in fibrinolytic blood potential in women with anemia III degree has a secondary character, due to activation of trombin- and fibrinogenesis by external way mechanisms. Chronometric hypercoagulation develops as a result of blood coagulation activation by external mechanism of prothrombinase formation, accompanied by a decrease of anticoagulative capacity and a significant increase in adhesional-aggregational properties of platelets.

Key words: uterine bleeding, haemostasis system.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №3 (53). - P.21-24.

Надійшла до редакції 15.09.2015

Рецензент – доц. Дикусаров В.В.

© I.V. Бирчак, 2015