



УДК 618.14-005-053.6:616-005.1

НАРУШЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ В СИСТЕМЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

BREACH DYNAMIC EQUILIBRIUM IN BLOOD COAGULATION SYSTEM UNDER ABNORMAL UTERINE BLEEDING PUBERTY

В.А. Дынник
V.A. Dynnik

*Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины
Украина, 61153, г. Харьков, проспект 50-летия ВЛКСМ, 52 а*

*Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Ukraine, 61153, Kharkov, 50-letiya All-Union Leninist Young Communist League Avenue, 52 a*

E-mail: viktorija-dynnik@yandex.ua

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, пубертатный период, система гемостаза, эстрогены, соматическая патология.

Key words: abnormal uterine bleeding, puberty, hemostasis system, estrogens, somatic pathology.

Аннотация. Цель исследования: выявление нарушений в системе гемостаза у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями и их связь с длительностью кровотечения, эстрогенной насыщенностью и сопутствующей соматической патологией.

Объем и методы. Обследовано 180 девочек-подростков с АМК. Определялись количество тромбоцитов в крови и параметры коагуляционного гемостаза: содержание фибриногена и фибриногена Б, время рекальцификации плазмы, протромбиновый индекс, толерантность плазмы к гепарину, тромботест и фибринолитическая активность крови.

Результаты. У больных с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода установлены нарушения в системе гемостаза разнонаправленного характера. Выявлены как протромбогенные изменения (58.5 %), так и проявления гипокоагуляции (33,0 %). Усиление коагуляционных свойств крови наиболее часто отмечалось у больных с ремиттирующим течением заболевания, а снижение – у пациенток с рецидивами кровотечений. Установлена зависимость коагуляционных свойств крови от длительности кровотечения, наличия сопутствующей соматической патологии и уровня эстрогенной насыщенности организма обследованных пациенток. При увеличении продолжительности маточного кровотечения, наличии экстрагенитальной патологии достоверно возрастает количество девушек с нарушениями в системе гемостаза. Значительно возрастает количество больных с различными проявлениями гиперкоагуляции при гиперэстрогенных формах маточного кровотечения в пубертатном возрасте.

Выводы. Для уточнения нарушений в системе гемостаза у пациенток с АМК подросткового возраста необходимо использовать скрининговые процедуры диагностики – определение времени кровотечения, количества тромбоцитов, протромбинового времени или индекса, концентрации фибриногена. Это позволит дифференцировано подходить к назначению активаторов образования тромбопластина, ингибиторов протеаз или ингибиторов плазминогена.

Resume. Objective: to identify hemostatic disorders in adolescent girls with abnormal uterine bleeding and their relationship with the duration of bleeding, estrogen saturation, and concomitant somatic pathology.

The scope and methods. A total of 180 adolescents with AMC. Specifies the number of platelets in the blood and parameters of hemostasis goagulyatsionnogo: fibrinogen and fibrinogen B, plasma recalcification time, prothrombin index, tolerance plasma heparin, trombotest and fibrinolytic activity of blood.

Results. In patients with abnormal uterine bleeding puberty set hemostatic disorders multidirectional nature. Identified as a protrombogenic changes (58.5%) and anticoagulation manifestations (33.0%). Increased blood coagulation properties of the most frequently observed in patients with relapsing-remitting course of the disease, and decrease - in patients with recurrent bleeding. The dependence of coagulation properties of blood on the duration of the bleeding, the presence of concomitant somatic pathology and estrogen level examinees. With increasing duration of uterine bleeding, presence extragenital pathology significantly increased the number of women with disorders of hemostasis. Significantly increasing the number of patients with various forms of hypercoagulable when hyperestrogenia forms of uterine bleeding in adolescence.

Conclusions. To clarify the violations in the hemostatic system in patients with AMC adolescence is necessary to use screening diagnostic procedures - determination of bleeding time, platelet count, prothrombin time, or index, fibrinogen concentration. This will allow a differentiated approach to the appointment of Education thromboplastin activator, protease inhibitors or inhibitors of plasminogen.

Введение

Изучение маточных кровотечений невозможно без учета особенностей состояния свертывающей системы крови. Свертывание крови - это важный защитный механизм, нарушение деятельности которого может привести к тяжелым состояниям, даже к летальному исходу. Поддержание жидкого состояния крови обеспечивается по принципу само регуляции с формированием соответствующей



функциональной системы. Главными аппаратами реакций этой функциональной системы являются свертывающая и противосвертывающая системы.

При исследовании свертывающей системы крови наибольшее внимание уделяют тромбоцитопоезу в связи с тем, что тромбоциты - основной поставщик тромбопластина, с которого начинается процесс свертывания крови [Баркаган З.С. 1988., Хейфец С.Н., Фадеева Н.И. 1979., Лободина И.М. и др. 2008.].

Около 19-28 % пациенток репродуктивного возраста, госпитализированных по поводу АМК, имеют нарушения в системе гемостаза. Приблизительно 80–85 % наследственных нарушений в системе гемостаза связаны с гемофилией А (дефицит VIII фактора), болезнью Виллебранда и гемофилией В (дефицит IX фактора). Приблизительно 15 % врожденных нарушений гемостаза связаны с дефицитом фибриногена, протромбина, факторов V, VII, X, XI, XIII, а также комбинированной недостаточностью V и VIII факторов. Маточные кровотечения, обусловленные патологией системы гемостаза, лечатся, как правило, совместно гематологами и гинекологами, и при опросе этих пациенток отмечается характерный анамнез (геморрагии и постоперативные кровотечения) и семейная предрасположенность. В клинике Баркагана З.С. среди больных, длительно наблюдавшихся по поводу «дисфункциональных» маточных кровотечений, у 12 % в ювенильном возрасте и более чем у 6 % в детородном возрасте исследование гемостаза выявило наследственные тромбоцитопатии [Рудакова Е. Б. и др. 2009., Kadir R.A. et al. 1999., Алиева А. В. 2003., Ewenstein B.M. 1996., Баркаган З.С., Момот А.П. 2005., Proulle V. et al. 2001].

Несмотря на длительную историю изучения, в литературе имеются немногочисленные сведения о состоянии системы гемостаза у больных с аномальными маточными кровотечениями в периоде пубертата, особенно не связанными с наличием наследственной коагулопатии [Валеева Ф.В. и др. 2009., Саидова Р.А. Макацария А.Д. 2005.].

Цель исследования: выявление нарушений в системе гемостаза у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями и их связь с длительностью кровотечения, эстрогенной насыщенностью и сопутствующей соматической патологией.

Материалы и методы. Нами проведена оценка системы коагуляционного гемостаза у 180 пациенток в возрасте 11-18 лет, страдающих АМК. Они были разделены на три группы в зависимости от клинического течения заболевания. I гр. составили 80 девочки с впервые возникшим кровотечением, II гр. – 30 подростков, у которых наблюдался ремиттирующий характер кровотечения (длительные, необильные кровотечения с короткими "светлыми" промежутками), и III гр. – 70 пациенток с рецидивирующим течением заболевания. Больные с верифицированными диагнозами заболеваний крови в разработку не брались.

Получение информационного согласия являлось обязательной процедурой при включении подростков в одну из групп. Обследования проведены в соответствии с юридическими и этическими принципами медико-биологических исследований у человека (заключение локального этического комитета ГУ «ИОЗДП НАМН»)

Состояние свертывающей системы оценивали на основании определения количества тромбоцитов, параметров плазменного гемостаза (содержания фибриногена и фибриногена Б, времени рекальцификации плазмы, одноступенчатого протромбинового времени-протромбинового индекса), в качестве показателей системы фибринолиза исследовалась фибринолитическая активность крови.

Полученные результаты исследований статистически обработаны с использованием пакета программ «SPSS Statistics 17.0». Достоверность различий в рядах оценивали, используя непараметрический параметр «U» (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни) и χ^2 . Факторный анализ был проведен методом главных компонент с последующим вращением, максимизирующим дисперсию.

Результаты и их обсуждение. Кровь – уникальная жидкая ткань, обладающая не только текучестью, но и способностью свертываться (коагулировать), т.е. сгущаться и образовывать плотные сгустки (тромбы). Свертывание крови осуществляется двумя механизмами: сосудисто-тромбоцитарным (первичный) и гемокоагуляционным (вторичный).

Тромбоцитам принадлежит ведущая роль в поддержании нормальной структуры и функции стенки микрососудов и первичной реакции крови на кровотечение. Тромбоциты обладают способностью приклеиваться к поврежденным участкам сосудистой стенки (адгезия) и образовывать скопления (агрегация). Именно они обеспечивают быстрый первичный гемостаз, формируя тромбоцитарную пробку, так называемый первичный белый тромб. Таким образом, можно остановить кровотечение только из самых мелких – мельчайших сосудов. При повреждении более крупных сосудов кровоток быстро «смывает» тромбоцитарную пробку и кровотечение возобновляется. Для окончательной остановки кровотечения включаются механизмы вторичного, коагуляционного гемостаза. Тромбоциты являются непосредственными участниками и этого звена гемостаза, представляя активированные фосфолипидные поверхности, необходимые для реализации процессов плазменного гемостаза [Зубаиров Д.М. 2000., Момот А.П. 2006., Philipp C.S. et al. 2003].

Анализ количества тромбоцитов обнаружил, что чаще его снижение (менее $180 \cdot 10^9$ /л, следует отметить, что среди обследованных больных не отмечалась значительная тромбоцитопения менее $130 \cdot 10^9$ /л) регистрировалось у девушек I и III гр. У подростков II гр. уменьшение уровня тромбо-

цитов отмечалось значительно реже, чем в других группах – 7.0 % (16,1 % в I гр., 15.6 % в III гр., $p_{1,2} \leq 0.05$). Сопоставление количества тромбоцитов по группам в зависимости от возраста установило, что у девочек I гр. снижение их уровня отмечалось достоверно чаще в старшей возрастной группе 15-18 лет (26.5 против 12.9 % в младшей, $p < 0.04$), у подростков II гр. – только в младшем возрасте 11-14 лет (9.1 %) и не отличалось у больных III гр. (14.9 среди младших и 15.6 % среди старших). Длительность кровотечения также влияла на уровень тромбоцитов. Почти у трети девушек I гр. снижения содержания тромбоцитов регистрировалось при кровотечениях до 2 недель, при более длительных маточных геморрагиях количество таких подростков значительно уменьшалась (27.1 против 10.3 %, $p < 0.006$). Незначительная тромбоцитопения у больных II гр. регистрировалась исключительно при кровотечениях продолжительностью более 4 недель и в младшем возрасте (11.1 %). У девушек же III гр. тромбоцитопения встречалась с одинаковой частотой при кровотечениях как до двух недель, так и более (13.3 и 15.6 %). На наш взгляд, это связано с самим течением маточного кровотечения. При дебюте заболевания тромбоцитопения при кровотечении до двух недель, скорее всего, обусловлена большой интенсивностью самого кровотечения, а также тем, что через 3-5 суток кровотечения наступает "гидремическая фаза компенсации", когда в кровоток поступает много тканевой жидкости, и восстанавливается первоначальный объем сосудистого русла. Средний возраст больных с ремитирующим течением заболевания наименьший, а в младшем возрасте адаптационные возможности организма не в состоянии обеспечить быстрое реагирование на негативные явления, то есть на кровотечение, поэтому у девочек этой группы тромбоцитопения регистрируется только при более длительных кровотечениях (свыше 4-6 недель). У подростков III гр. частые рецидивы заболевания приводят к снижению адаптационных возможностей организма в целом, и наличие тромбоцитопении уже не зависит от длительности кровотечения.

Хорошо известно, что эстрогены влияют на коагуляционные свойства крови [Kadir R.A. et al. 1999., Саидова Р.А. Макацария А.Д. 2005.]. Мы проанализировали количество тромбоцитов в зависимости от уровня эстрогенной насыщенности организма. У подростков I и II гр. тромбоцитопения регистрировалась только при гипоэстрогемии (13.9 и 13.3 % соответственно) и не отмечалась при нормо- и гиперэстрогемии. Среди девушек III гр. снижение тромбоцитов выявлялось как при гипоэстрогемии, так нормо- и гиперэстрогемии. Можно предположить, что при хронизации процесса влияние эстрогенов на коагуляционные свойства крови ослабевает в связи с частыми повторами кровотечений.

Гемокоагуляционный или условно ферментативный процесс свертывания крови можно разделить на 3 фазы: 1 – образование тромбопластина, 2 – образование тромбина и 3 – формирование фибрина. Все эти фазы тесно переплетаются.

Определение в венозной крови такого интегративного показателя как времени рекальцификации плазмы позволило судить о скорости образования тромбопластинового комплекса. Его изменения были характерны для больных подростков с АМК вне зависимости от клинического варианта течения (I гр. – у 72.0%, II гр. – у 63.3%, III гр. – у 68.5%). Преобладающим было увеличение времени рекальцификации, что свидетельствует о замедлении процессов свертывания крови. Только у 9.3% отмечалось снижение времени рекальцификации - прокоагуляционный эффект (рис.1, 2, 3).

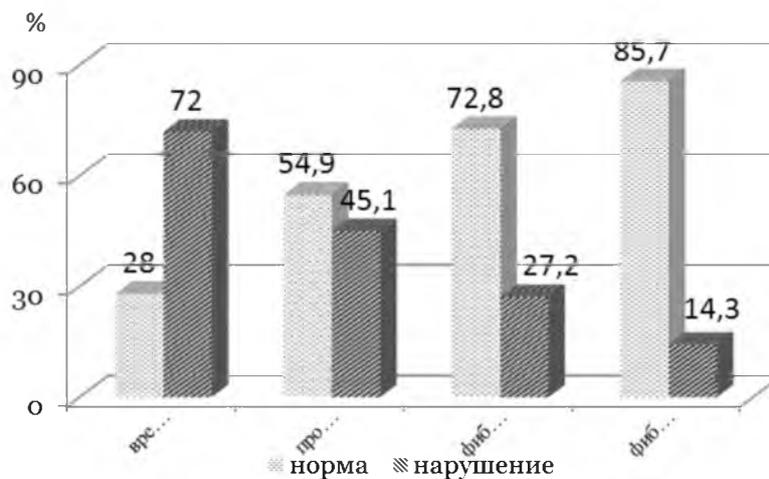


Рис. 1. Частота отклонений разных показателей системы гемостаза у больных I группы
 Fig. 1. Frequency of deviations of different indicators of system of a hemostasis at patients I groups

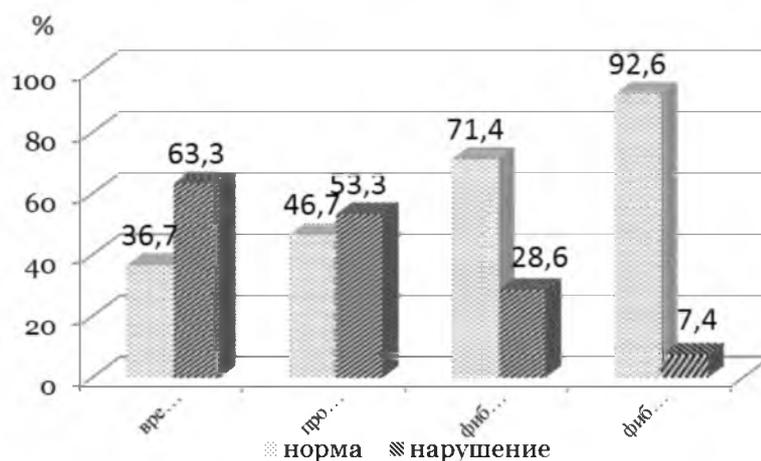


Рис. 2. Частота отклонений разных показателей системы гемостаза у больных II группы
Fig. 2. Frequency of deviations of different indicators of system of a hemostasis at patients II groups

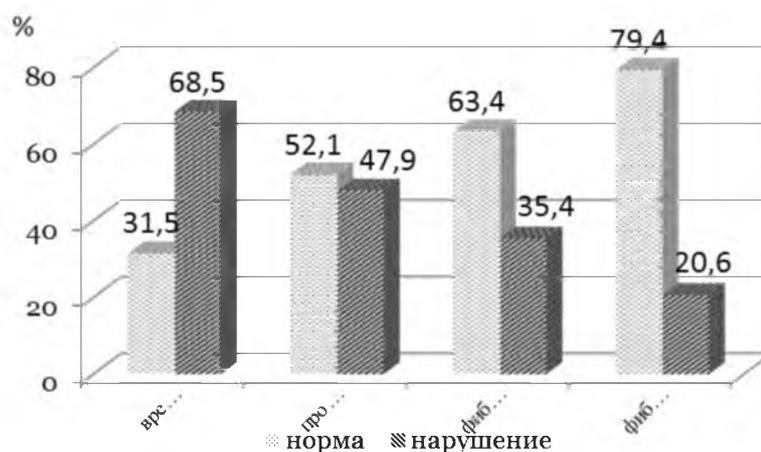


Рис. 3. Частота отклонений разных показателей системы гемостаза у больных III группы
Fig. 3. Frequency of deviations of different indicators of system of a hemostasis at patients III groups

Во второй фазе гемостаза из неактивного предшественника протромбина происходит образование активного протеолитического фермента тромбина, о котором судили на основании одного из базовых методов - протромбинового индекса. Тромбин является центральным фактором в регуляции системы гемостаза. Он вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов. Более чем у половины девушек всех трех групп он был в пределах нормативных значений (I гр. - у 54.9% , II гр. - у 46.7% , III гр. - у 52.1%). Почти у трети регистрировалось повышение этого индекса (I гр. - у 36.6% , II гр. - у 33.3%, III гр. - у 29.6%), что свидетельствует об усилении коагуляционных свойств крови - прокоагулянтный эффект. Нами выявлена обратная корреляционная зависимость между величиной протромбинового индекса и временем рекальцификации ($r = -0.26$; $p < 0.008$). Можно предположить, что повышение протромбинового индекса является компенсаторной, адаптивной реакцией организма на кровопотерю и предшествующее снижение коагуляционных свойств крови.

Известно, что агрегационная активность тромбоцитов в определенной степени зависит от концентрации в крови фибриногена. У большинства больных он был в пределах физиологических колебаний (I гр. - 72.8%, II гр. - 71.4%, III гр. - 63.4%). Статистически значимые различия относительно повышенного содержания в сыворотке крови фибриногена наблюдались только у пациенток III гр. по отношению к двум другим (27.2% - I гр., 28.6% - II гр. и 35.4% - III гр.; $p < 0.05$). У этих же подростков возрастала частота наличия фибриногена В (I гр. - 51.8%, II гр. - 53.3%, III гр. - 63.4%, $p < 0.01$). Мы установили прямые корреляционные связи между фибриногеном и протромбиновым индексом ($r = 0.30$; $p < 0.01$). Чем выше уровень фибриногена, тем больше протромбиновый индекс.

Завершающий этап работы системы гемостаза - фибринолиз. Система фибринолиза разрушает фибриновый сгусток по мере того, как поврежденный сосуд восстанавливается, и необходимость в наличии сгустка пропадает. Активация фибринолитической системы приводит к образованию плазмينا - мощного протеолитического фермента.

Фибринолитическая активность при определении во время поступления в стационар на фоне кровотечения реже всего была нарушена у пациенток II гр. (6.7%), значительно чаще у подростков I гр. (13.4%; $p < 0.05$) и III гр. (18.3%; $p < 0.01$). Обратило на себя внимание, что угнетение фибринолиза

и его активация у больных II и III гр. регистрировалась с одинаковой частотой. У подростков I гр. достоверно чаще отмечалось повышение фибринолитической активности ($p < 0.001$). При сравнении показателей фибринолитической активности и времени рекальцификации установлено, что повышенные фибринолиза происходило, как правило, на фоне увеличения времени рекальцификации, что можно рассматривать как проявления гипокоагуляции.

Таким образом, можно сделать вывод, что нарушения стационарного состояния свертывающей системы крови у девушек с АМК имеют разнонаправленный характер. Наиболее существенные изменения происходят во II и III фазе гемостаза. У большинства больных всех трех групп отмечается замедление времени рекальцификации, что свидетельствует о гипокоагуляции. Зато во II фазе у трети девушек регистрируется повышение фибриногена, протромбинового индекса, более чем у половины отмечается наличие фибриногена В, что является характерным для гиперкоагуляции, причем следует отметить, что в 70.0-75.0 % это происходит на фоне замедления времени рекальцификации. На наш взгляд, это можно расценить как компенсаторную реакцию, реакцию адаптации для восстановления коагуляционных свойств крови при кровотечении. Система фибринолиза (фибринолитическая активность) у абсолютного большинства больных остается в пределах физиологических значений.

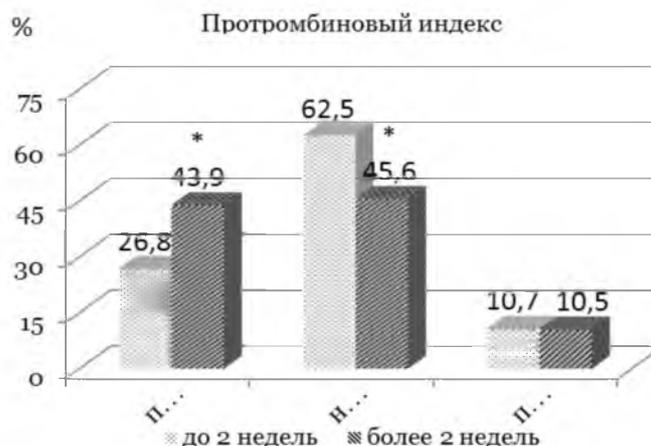
Однако, несмотря на общие тенденции, характер коагуляционных нарушений гемостаза у девушек разных групп имеют свои особенности. Так, у девушек I гр. протромбогенные сдвиги системы гемостаза выявлены у 58.2 % обследованных больных. У 36.6 % отмечалось увеличение протромбинового индекса, у 27.2 % повышение уровня фибриногена, у 10.9 % уменьшение времени рекальцификации. Снижение протромбинового индекса, т.е. проявления гипокоагуляции во II фазе гемостаза у них выражены меньше, чем у подростков других групп. Фибринолитическая активность у абсолютного большинства остается без изменений, однако у 3.7 % отмечается ее снижение (что тоже работает на увеличение коагуляционных возможностей крови). Все это направлено на достижение гемостаза.

У пациенток II гр. различные протромбогенные нарушения в свертывающей системе крови определяются у 66.7 % пациенток. У 33.3 % выявлено повышение протромбинового индекса, у 28.6 % – повышение содержания фибриногена, у 3.3 % уменьшение фибринолитической активности. Снижение протромбинового индекса отмечается в 20.0 %, что поддерживает процесс угнетения свертывания. Это подростки, у которых регистрируются наиболее продолжительные кровотечения. Однако почти у трети их них возрастает содержание фибриногена, в 53.3 % регистрируется фибриноген В. Все это создает предпосылки к гиперкоагуляции.

У больных III гр. развитие протромбогенного состояния регистрируются у 50.7 % обследованных девочек. У 29.6 % повышен протромбиновый индекс, у 33.8 % – фибриноген. Почти у пятой части отмечается снижение протромбинового индекса, что усиливает гипокоагуляцию. Но, в отличие от девушек II гр., у них при этом достоверно чаще регистрируется повышение концентрации фибриногена и появление фибриногена В (83.3%). Фибринолитическая активность, хотя и остается у большинства больных в пределах нормальных значений, достоверно чаще, чем в других группах, нарушается, что указывает на более значительные изменения в системе гемостаза при рецидивах кровотечений.

Мы проанализировали систему гемостаза в зависимости от длительности кровотечения, наличия или отсутствия экстрагенитальной патологии, анемии и уровня эстрогенной насыщенности организма.

При увеличении продолжительности маточного кровотечения достоверно возрастает количество девушек с нарушениями в системе гемостаза. Уменьшается удельный вес подростков с нормальными показателями протромбинового индекса, фибринолитической активностью (см. рис. 4, 5).



Примечание: * $p < 0.01$ при сравнении показателей между собой

Рис. 4. Показатели свертывающей системы в зависимости от длительности кровотечения

Fig. 4. Indicators of the curtailing system depending on bleeding duration



Примечание: * $p < 0.01$ при сравнении показателей между собой

Рис. 5. Показатели системы фибринолиза в зависимости от длительности кровотечения
Fig. 5. Indicators of system of a fibrinoliz depending on bleeding duration

Чем дольше длится кровотечение, тем больше больных с проявлениями гиперкоагуляции в системе гемостаза. В основном это происходит за счет значительного роста удельного веса пациенток с повышенными значениями протромбинового индекса, снижением времени рекальцификации плазмы крови. Наряду с этим достоверно увеличивается количество пациенток с повышенными цифрами фибринолитической активности, то есть активизируется и система фибринолиза. Следует отметить, что при впервые возникших кровотечениях изменения происходят, в основном, за счет сокращения времени рекальцификации, снижение фибринолитической активности, а при рецидивах – роста протромбинового индекса.

Экстрагенитальная патология также влияла на свертывающую систему крови. У подростков с сопутствующей соматической патологией чаще отмечались проявления повышения свертываемости крови уже в первой фазе. Снижение времени рекальцификации плазмы регистрировалось у этих пациенток значительно чаще (10.6% против 3.2% без соматических заболеваний, $p < 0.05$), а повышение – достоверно реже (58.0% против 71.8%, $p < 0.05$). Во второй фазе значительно реже регистрировалось снижение протромбинового индекса (10.6 против 19.4% без соматической патологии, $p < 0.001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость между наличием соматической патологии и протромбиновым индексом ($r = +0.25$; $p < 0.01$).

Наличие анемии определенным образом влияло на параметры гемостаза. Так, у девушек с анемией чаще, чем у больных без нее, выявлялось замедление времени рекальцификации (62.9 против 58.4%, $p < 0.01$), снижение протромбинового индекса (19.3 против 4.5%, $p < 0.001$), что свидетельствует в пользу гипокоагуляции. В то же время у девочек с анемией достоверно реже, чем у подростков без нее, регистрировалось повышение фибринолитической активности (2.5 против 9.4%, $p < 0.001$) и значительно чаще регистрировалось увеличение уровня фибриногена (33.7 против 23.9%, $p < 0.01$), что характерно для гиперкоагуляции. То есть нарушение гемостаза имеют разнонаправленный характер. Анализ по группам обнаружил аналогичные различия. Так, у девушек I гр. при наличии анемии чаще регистрируется сокращение времени рекальцификации плазмы крови, реже повышение фибринолитической активности, чем у подростков без анемии, в то же время у подростков при анемиях отмечается снижение протромбинового индекса и повышения фибринолитической активности. У пациентов II гр. при анемиях чаще, чем без нее регистрировалось замедление времени рекальцификации плазмы, снижение протромбинового индекса, однако повышение фибринолитической активности происходило значительно реже, чем в других группах. В III гр. увеличение времени рекальцификации, снижение протромбинового индекса достоверно чаще происходит среди подростков с анемией, в то же время у них значительно реже встречается повышение фибринолиза и чаще увеличение содержания фибриногена.

Хорошо известно, что высокие дозы эстрогенов повышают вязкость крови [Дубоссарская З.М. Дубоссарская Ю.А. 2007., Соловьев В.Г. и др. 2012.]. Проанализировав зависимость параметров гемостаза от уровня эстрогенной насыщенности организма, мы выяснили, что при гиперэстрогенных формах АМК резко возрастает количество девушек с повышением протромбинового индекса (с 26.3% при гипоэстрогении до 62.5% при гиперэстрогении; $p < 0.001$), увеличением уровня фибриногена (21.1% при гипоэстрогении и 37.5% при гиперэстрогении; $p < 0.001$), снижением фибринолитической активности (5.8% при гипоэстрогении против 20.0% при гиперэстрогении; $p < 0.001$). Прослеживается корреляционная зависимость между концентрацией эстрадиола и уровнем фибриногена ($r = +0.33$;



$p < 0.01$). Все это свидетельствует об усилении коагуляционных свойств крови при гиперэстрогенных формах маточного кровотечения в пубертатном возрасте.

Методом факторного анализа была построена модель ассоциации системы гемостаза с уровнем эстрогенов, длительностью кровотечения и наличием соматической патологии.

Структура факторной модели взаимосвязи показателей системы гемостаза с уровнем эстрогенов, длительностью кровотечения и наличием соматической патологии
Structure of factorial model of interrelation of indicators of system of a hemostasis with the level of an estrogen, duration of bleeding and existence of somatic pathology

Факторы	Дисперсия фактора, %	Название переменных	Факторные нагрузки
Ф1	17.4	Время рекальцификации	0.57
		Тромботест	-0.83
		Толерантность плазмы к гепарину	0.74
Ф2	15.8	Фибриноген	0.75
		Время рекальцификации	-0.45
		Протромбиновый индекс	0.43
Ф3	12.6	Эстрадиол	0.69
		Длительность кровотечения	0.25
		Фибриноген В	0.51
Ф4	10.7	Фибринолитическая активность	0.89
		Время рекальцификации	-0.28
		Протромбиновый индекс	0.59
		Толерантность плазмы к гепарину	0.22
		Соматическая патология	0.86

По данным факторного анализа было выделено 4 фактора, суммарным влиянием которых объясняется 68.4% всей дисперсии. Была оценена факторная нагрузка по каждому фактору. Первый фактор объясняет 17.4% суммарной дисперсии, второй фактор 15.8%, третий фактор 12.6%, четвертый – 10.7%. Величина факторных нагрузок отражает вклад каждого из исходных признаков, характеризующих свертывающую систему и ее связь с длительностью кровотечения, эстрогенной насыщенностью организма. В первый фактор, характеризующий состояние свертывающей системы, с положительным значением вошли время рекальцификации (ФН=0.57) и толерантность плазмы к гепарину (ФН=0.74) и с отрицательным тромботест (ФН=-0.83). Второй фактор позволил выделить блок взаимосвязи свертывающей системы и уровня эстрогенной насыщенности организма. Наибольшими нагрузками характеризовались фибриноген (0.75) и эстрадиол (0.69). Третий фактор включал показатели свертывающей и противосвертывающей системы и их связь с длительностью кровотечения. Третий фактор имеет максимальные расчетные показатели, характеризующие свертывающую и противосвертывающую системы: уровень фибриногена (ФН=51) и фибринолитическую активность (ФН=0.89). Они напрямую коррелировали с длительностью кровотечения. Четвертый фактор оказался теснее всего однонаправленно связан с такими показателями как протромбиновый индекс (ФН=0.59), толерантность плазмы к гепарину (ФН=0.22) и соматическая патология (ФН=0.86).

Выводы

Таким образом, выделены комплексные показатели, несущие в себе информацию о свертывающей, противосвертывающей системах и их связи с длительностью кровотечения, эстрогенной насыщенностью организма и наличием соматической патологии.

Анализ эффективности негормональных методов лечения АМК пубертатного периода выявил, что отсутствие гемостатических сдвигов (когда системы коагуляции и фибринолиза находятся в равновесии) негативно сказывается на процессе остановки маточного кровотечения. Негормональный гемостаз достигается у них только чуть больше чем в половине случаев (53.3%), что достоверно реже, чем у пациенток с расстройствами динамического равновесия в свертывающей системе крови (65.3% при различных проявлениях гиперкоагуляции и 67.7% – при явлениях гипокоагуляции; $p_{1,2} < 0.05$).

Подытоживая все выше сказанное можно сделать вывод о том, что выявленные изменения свидетельствуют о нарушениях физиологического равновесия в системе регуляции агрегатного состояния крови при АМК, они не связаны с заболеланиями кровяной системы и органично включаются в единый патогенетический процесс формирования и течения АМК. Для уточнения нарушений в системе гемостаза у пациенток с АМК подросткового возраста необходимо использовать скрининговые процедуры диагностики – определение времени кровотечения, количества тромбоцитов, протромбинового времени или индекса, концентрации фибриногена. Это позволит дифференцировано подходить к назначению активаторов образования тромбопластина, ингибиторов протеаз или ингибиторов плазминогена.



Список литературы References

- Баркаган З.С. 1988. Геморрагические заболевания и синдромы. М.-Медицина.
Barkagan Z.S. 1988. Gemorragicheskie zabolevanija i sindromy. M.-Medicina (in Russian).
- Хейфец С.Н., Фадеева Н.И. 1979. Агрегационная функция тромбоцитов у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями при гормональном гемостазе. Советская медицина. № 7. с. 78–82.
Hejfec S.N., Fadeeva N.I. 1979. Agregacionnaja funkcija trombocitov u bol'nyh s disfunkcional'nymi matochnymi krvotечenijami pri gormonal'nom gemostaze. Sovetskaja medicina. № 7. s. 78–82 (in Russian).
- Лободина И.М. и др. 2008. Диагностическое применение компьютерной морфометрии тромбоцитов при маточных кровотечениях у подростков. Проблемы репродукции. Т.14, №3. с. 43-47.
Lobodina I.M. i dr. 2008. Diagnosticheskoe primenenie komp'juternoj morfometrii trombocitov pri matochnyh krvotечenijah u podrostkov. Problemy reprodukcii. T.14, №3. s. 43-47 (in Russian).
- Рудакова Е. В. и др. 2009. Аномальные маточные кровотечения. Лечащий врач. N 3. с. 56-60 .
Rudakova E. V. i dr. 2009. Anomal'nye matochnye krvotечenija. Lechashhij vrach. N 3. s. 56-60 (in Russian).
- Алиева А. В. 2003. Роль исследования системы гемостаза в дифференциальной диагностике аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного периода. 151 с.
Alieva A. V. 2003. Rol' issledovaniya sistemy gemostaza v differencial'noj diagnostike anomal'nyh matochnyh krvotечenij u zhenshhin reproductivnogo perioda. 151 s (in Russian).
- Баркаган З.С., Момот А.П. 2005. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. Вестн. гематол. Т.1, №2. – с. 5-14.
Barkagan Z.S., Momot A.P. 2005. Sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i terapii DVS-sindroma. Vestn. gematol. T.1, №2. – s. 5-14 (in Russian).
- Валеева Ф.В. и др. 2009. Клинико-диагностическое значение микровезикуляции клеток крови при аномальных маточных кровотечениях. Акушерство и гинекология. №34. – с. 109-112.
Valeeva F.V. i dr. 2009. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie mikrovezikuljaccii kletok krovi pri anomal'nyh matochnyh krvotечenijah. Akusherstvo i ginekologija. №34. – s. 109-112 (in Russian).
- Саидова Р.А. Макария А.Д. 2005. Избранные лекции по гинекологии: учеб. пособие для студентов мед. вузов. М.: Триада-Х с. 256 с.
Saidova R.A. Makacarija A.D. 2005. Izbrannye lekcii po ginekologii: ucheb. posobie dlja studentov med. vuzov. M.: Triada-H s. 256 s (in Russian).
- Зубаиров Д.М. 2000. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. - Казань: Фэн. 364с.
Zubairov D.M. 2000. Molekuljarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya. - Kazan': Fjen. 364 s (in Russian).
- Момот А.П. 2006. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Форма Т, 208с.
Momot A.P. 2006. Patologija gemostaza. Principy i algoritmy kliniko-laboratornoj diagnostiki. SPb.: Forma T, 208s (in Russian).
- Дубоссарская З.М. Дубоссарская Ю.А. 2007. Оценка тромботического риска при заместительной гормональной терапии Медицинские аспекты здоровья женщины. №3(6).
Dubossarskaja Z.M. Dubossarskaja Ju.A. 2007. Ocenka tromboticheskogo riska pri zamestitel'noj gormonal'noj terapii Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshhiny. №3 (6) (in Russian).
- Соловьев В.Г. и др. 2012. Влияние эстрогенов и прогестеронов на биохимический компонент гемостаза, тромбоциты, непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и толерантность к тромбину: коррекция их эффектов антиоксидантами. Биомедицинская химия. Т. 58, вып.4. с.429-437.
Solov'ev V.G. i dr. 2012. Vlijanie jestrogenov i progesteronov na biohimicheskij komponent gemostaza, trombocity, nepreryvnoe vnutrisosudistoe svertyvanie krovi i tolerantnost' k trombinu: korrekcija ih jeffektov antioksidantami. Biomedicinskaja himija. T. 58, vyp.4. s.429-437 (in Russian).
- Kadir R.A. et al. 1999. Assesment of menstrual blood loss and gynecological problems in patients with inherited bleeding disorders. Haemophilia. №5. p.40-48.
- Philipp C.S. et al. 2003. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. J. Thromb. Haemost. Vol. 1 (3). p. 477- 484.
- Proulle V. et al. 2001. Circulating microparticles as a marker of recombinant activated FVIII (NovoSeven) efficacy in patients with FVIII or FIX inhibitors. Thromb Haemost. Vol. 86 (7). p. 345-347.
- Ewenstein B.M. 1996. The pathophysiology of bleeding disorders presenting as abnormal uterine bleeding. Am.J.Obstet.Gynecol. Vol. 175, №3. – p.770-777.