

# **СКРЫТЫЕ НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА КАК ПРИЧИНА ЮВЕНИЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ**

*Л. Ф. Можейко, И.А. Гузей*

*Белорусский государственный медицинский университет*

В последние десятилетия в связи с неблагоприятными демографическими процессами резко возросла значимость проблемы охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, профилактики и лечения гинекологических заболеваний в детском возрасте. В структуре гинекологической заболеваемости в пубертатный период ювенильные маточные кровотечения занимают ведущее

место и составляют, по данным разных авторов, от 8% до 37% (Богданова В. Ф., 1996, Гуркин Ю.А., 2009). Вопросы лечения и реабилитации пациенток с ювенильными маточными кровотечениями весьма актуальны, так как рецидивы заболевания ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является социально и экономически значимой проблемой.

**Цель исследования:** разработать критерии, позволяющие выделить в отдельную группу пациенток с ДМК, имеющих скрытые нарушения в системе гемостаза нуждающихся в заместительной терапии концентратом факторов свертывания крови в случае не эффективной терапии эстроген-содержащими средствами.

**Материалы и методы.** Обследовано 126 пациенток в возрасте 12–18 лет, обратившихся в ГУ РНПЦДОГ за период 2010–2012 гг. Критерии включения в исследование: длительные (более 7 дней) и обильные месячные (более 80 мл), рецидивирующие ювенильные маточные кровотечения (ЮМК), отсутствие эффекта от проводимой симптоматической и гормональной терапии по устранению гиперполименореи. Наличие одного из перечисленных признаков, зарегистрированного на протяжении 12 месяцев, предшествовавших обращению в ГУРНПЦДОГ, определяло показания для включения в исследование, оценки коагуляционного статуса и гормонального фона на 3–5 и 20–21 день менструального цикла. Среди 126 обследованных девочек-подростков легкая форма болезни Виллебранда I типа выявлена у 3, легкая форма болезни Виллебранда II типа — 3, приобретенный синдром Виллебранда — 1, тяжелый дефицит фактора VII с базовым уровнем 1,5% — 1, гипофибриногенемия с базовым уровнем фибриногена 0,3 г/л — 1 пациентка. У 117 пациенток без врожденных нарушений свертывания крови уровень фактора Виллебранда и его активности превышали 30%, что позволило при первичном обращении рассматривать ЮМК в анамнезе, выраженное в различной степени, как проявление дисфункционального маточного кровотечения. Длительные носовые кровотечения и экхимозы в анамнезе имели 3 пациентки из 6 с болезнью Виллебранда, 1 пациентка с приобретенным синдромом Виллебранда, афибриногенемией — 1, гипопроконвертинемией — 1. Среди 117 девочек-подростков с уровнем активности фактора Виллебранда более 30% носовые кровотечения в анамнезе имели 15. Контрольную группу составили 18 соматически здоровых девочек-подростков аналогичного возраста, без проявлений гиперполименореи со слов родителей, и не принимавших эстроген-содержащих препаратов. Из них двое отмечали носовые кровотечения, периодически возникавшие и самостоятельно прекращавшиеся в течение 5 минут.

Исследование свертывания крови включало: регистрацию хронометрических и структурных показателей автоматическими коагулометрами ACL-200 и ACL-9000 (Instrumentation Laboratory) с использованием диагностических наборов фирмы IL. Одностадийным клоттинговым методом у всех пациентов регистрировали активность факторов VIII и IX, а при необходимости уточнения диагноза определяли активность факторов II, V, VII, X, XI, XII, XIII. Регистрировали уровень белка, обладающего свойствами антигена фактора Виллебранда (Ag vWF), и ристоцетин-кофакторную активность (функциональную активность) фактора Виллебранда (vWF:RCo). Оба показателя определяли турбидиметрическим методом на коагулометре ACL-9000 (USA) диагностическими наборами фирмы Instrumentation Laboratory. Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли автоматическим анализатором MICROS-60. Иммуноферментным фотохемилюминисцентным методом на анализаторе “Cobas e 411” фирмы «Roche Hitachi» с использованием оригинальных реагентов определяли содержание прогестерона, тестостерона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина и кортизола. У всех пациенток определена группа крови. Количественные показатели описательной статистики представлены как среднее и среднеквадратичное отклонение. Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по критерию Mann-Whitney Test (U), а для попарно связанных вариантов по парному критерию Вилкоксона (T).

**Результаты и их обсуждение.** Гиперполименорея в первой фазе цикла на момент обследования, со слов родителей и пациенток, имела место у 28 из 126. Кровотечение отмечено у 3 из 6 пациенток с болезнью Виллебранда (уровень фактора Виллебранда менее 29%), у 1 пациентки с тяжелым дефицитом фактора VII, у 1 девочки с гипофибриногенемией. Обильные месячные имели 5 подростков с O (I) и 1 с A (II) групповой принадлежностью и уровнем активности фактора Виллебранда от 30 до 40% на фоне снижения содержания прогестерона до  $0,77 \pm 0,38$  нг/мл ( $p=0,013$ ) и тестостерона до  $0,21 \pm 0,17$  нг/мл ( $p=0,002$ ) по сравнению с контролем. Жалобы на гиперполименорею так же предъявляли 17 пациенток с уровнем фактора Виллебранда свыше 40%

на фоне снижения содержания прогестерона до  $2,2 \pm 1,7$  нг/мл ( $p=0,23$ ) и тестостерона до  $1,04 \pm 1,3$  нг/мл ( $p=0,15$ ) по сравнению с контролем  $4,1 \pm 2,8$  нг/мл и  $2,0 \pm 0,8$  нг/мл, соответственно. Уровень фолликулостимулирующего гормона, пролактина и кортизола от контроля не отличался. 94 девочки-подростка без гиперполименореи на момент исследования имели не регулярные и обильные месячные в анамнезе на протяжении предшествовавшего года. Пациентки ( $n=94$ ) с ЮМК в анамнезе на момент исследования не имели со слов родителей признаков гиперполименореи в первую фазу цикла при содержании и активности фактора Виллебранда 36% и более. Содержание фактора Виллебранда, представленное как медиана, 25 и 75 перцентили, для пациенток с O(I) группой крови составило 78 (50–100)% при минимальном уровне 36%, и максимальном значении 150%. Активность фактора Виллебранда для пациенток с O (I) группой крови составила 75 (52–102)% при минимальном уровне 37%, и максимальном уровне 155%. Содержание фактора Виллебранда, представленное для пациенток с A (II) группой крови составило 92 (75–110)% при минимальном уровне 39,5%, а максимальном значении 178%. Активность фактора Виллебранда для пациенток с A(II) группой крови составила 100 (70–120)% при минимальном уровне 40%, а максимальном уровне 160%. Для пациенток с B(III) и AB(IV) группой крови минимальный уровень содержания и активности фактора Виллебранда, при котором на момент исследования у пациенток не было гиперполименореи превысил 50%.

Меноррагия была отмечена у 5 пациенток с O(I) и 1 пациентки с A(II) групповой принадлежностью — у всех шести уровень и/или активность фактора Виллебранда изменялись в диапазоне от 30 до 40%. В связи со сниженным уровнем прогестерона в первую фазу цикла пациенткам была рекомендована заместительная терапия эстроген-содержащими лекарственными средствами. На протяжении нескольких месяцев курсовой терапии регулярные месячные сопровождалась меноррагией. Восстановление цикла и снижение кровопотери было достигнуто после применения лекарственных средств, содержащих концентрат фактора Виллебранда.

Полученные результаты позволяют расширить до 35% для пациенток O (I)-групповой принадлежности и до 39% для пациенток с A (II), B (III) и AB (IV) групповой принадлежностью, диагностический диапазон активности и содержания фактора Виллебранда, в пределах которого гиперполименорею можно рассматривать как клинический признак «скрытых» нарушений свертывания, связанных с болезнью Виллебранда на фоне гормональной дисфункции.

Таким образом, каждая пятая девочка-подросток в возрасте 12–18 лет с рецидивирующими маточными кровотечениями в анамнезе на момент обследования в первую фазу цикла имела гиперполименорею. Снижение в 3–4 раза уровня прогестерона по сравнению с контролем сопровождалось гиперполименореей у 61% подростков, не имевших врожденных или приобретенных нарушений свертывания крови, что указывает на дисфункциональный характер кровотечения. Снижение уровня фактора Виллебранда от 39 до 30% в сочетании со снижением до  $0,8 \pm 0,4$  нг/мл прогестерона сопровождалось гиперполименореей у 21% пациенток, что было расценено как дисфункциональное кровотечение на фоне «скрытых» нарушений свертывания крови. Редкие типы нарушений свертывания крови, ставшие причиной гиперполименореи, зарегистрированы при болезни Виллебранда 1 типа — в 11%, тяжелый дефицит фактора VII с базовым уровнем 1,5% — 1 больная (3,5%), гипофибриногенемия с базовым уровнем фибриногена 0,3 г/л — 1 пациентка (3,5%).

## **HIDDEN DISORDERS IN THE SYSTEM OF HEMOSTASIS AS THE CAUSE OF THE JUVENILE UTERINE BLEEDING IN ADOLESCENTS**

*L.F. Mozhejko, I.A. Guzey*

In this article developed criteria to allocate in a separate group of patients with the DMK, with hidden violations in the system of hemostasis in need of replacement therapy concentrate factors such as blood clotting in the case of effective therapy of estrogen-containing medicine.

The obtained results allowed to expand to 35% for patients On (I)-group identity and to 39% for patients with A (II), (III) and AB (IV) group affiliation, the diagnostic range of activity and the content of the von Willebrand factor, within which hyperpolimenorrhea can be considered as clinical sign of

«hidden» coagulation disorder, associated with von Willebrand disease against the background of hormonal dysfunction.

Литература.

1. Kouides PA. Bleeding symptom assessment and Hemostasis evaluation of menorrhagia. Curr Opin Hematol 2008; 15:465-72.
  2. Shaw JA, Shaw HA. Menorrhagia. Medscape, 2011 <http://www.emedicine.com/MED/topic1449.htm>. 12 May 2011.
  3. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders / C. Demers, C. Derzko, M. David, et al. // J Obstet Gynaecol Can. – 2005. - Jul. – Vol.27, N7. – P.707-32.
- L.F. Mazheika, I.A. Huzei