

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.21802/gmj.2018.1.2

УДК 616.155.194-02:618.14-005.1:616.15

Бирчак І.В.

Характеристика порушень в системі регуляції агрегатного стану крові жінок з анемією високого ступеня на тлі гіперпластичних процесів ендометріяВищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці, Україна
inna.byrchak@ukr.net**Резюме. Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) – це доброякісна патологія слизової оболонки матки, яка характеризується певними гістологічними змінами, характерними для простої та комплексної, неатипової та атипичної форм. Гіперпластичні процеси ендометрія, за даними різних авторів, у структурі гінекологічної патології складають від 15 до 40%. Клінічно гіперплазія ендометрія проявляється матковими кровотечами. Маткові кровотечі, які не піддаються гормональній, симптоматичній і гемостатичній терапії, призводять до розвитку хронічної постгеморагічної анемії та є показанням до оперативного втручання. Отже, системні порушення параметрів гемостазу на тлі маткових кровотеч при гіперплазії ендометрія, зокрема системи регуляції агрегатного стану крові, потребують подальшого вивчення для виявлення нових патогенетичних ланок патології та розробки методів корекції.

Матеріал і методи.

Обстежено 30 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (n=30, основна група); групу контролю склали здорові жінки (n=30, контрольна група). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів у крові, а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів. Загальний коагуляційний потенціал крові, фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазміногену, антиплазміні, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономера в крові визначали реактивами фірми Simko Ltd (Україна).

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

Результати дослідження. У жінок з анемією III 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.

Ключові слова: агрегатний стан крові, гіперплазія ендометрія.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) – це доброякісна патологія слизової оболонки матки, яка характеризується певними гістологічними змінами, характерними для простої та комплексної, неатипової та атипичної форм. Гіперпластичні процеси ендометрія, за даними різних авторів, у структурі гінекологічної патології складають від 15 до 40%. Цей стан розвивається на тлі абсолютної або відносної гіперестрогенії, яка може бути обумовлена надлишковою периферичною конверсією андрогенів в естрогени при ожирінні, наявністю гормон продукуючих кіст яєчника, патологією наднирників, гіперінсулінемією тощо [2, 4, 6].

Клінічно гіперплазія ендометрія проявляється матковими кровотечами. Ступінь вираженості ГЕ визначає інтенсивність і тривалість кровотеч, анатомічним субстратом якої є осередки крововиливів і некрозу гіперплазованого ендометрія [5, 7]. Маткові кровотечі, які не піддаються гормо-

нальній, симптоматичній і гемостатичній терапії, призводять до розвитку хронічної постгеморагічної анемії та є показанням до оперативного втручання [1, 3]. Отже, системні порушення параметрів гемостазу на тлі маткових кровотеч при гіперплазії ендометрія, зокрема системи регуляції агрегатного стану крові, потребують подальшого вивчення для виявлення нових патогенетичних ланок патології та розробки методів корекції.

Мета дослідження

Виявити порушення в системі регуляції агрегатного стану крові у хворих з хронічною постгеморагічною анемією високого ступеня на тлі маткових кровотеч при гіперплазії ендометрія.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 30 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (n=30, основна група); групу контролю склали здорові жінки (n=30, контрольна група). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів у крові, а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів. Загальний коагуляційний потенціал крові, фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазміногену, антиплазміні, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономера в крові визначали реактивами фірми Simko Ltd (Україна).

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

Результати дослідження та їх обговорення

У жінок з анемією важкого ступеня (табл. 1) на тлі маткових кровотеч виявлялася чітка хронометрична гіпокоагуляція: час рекальцифікації плазми крові в 1,62 раза перевищував контрольні дані, протромбінний час був 1,47 раза більшим за контроль, а тромбінний час подовжувався відносно контрольного рівня на 54,14%. Пригнічення інтенсивності тромбіногенезу за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу підтверджувалося значним зростанням активованого парціального тромбопластинового часу. Разом з тим, виявлялася висока функціональна активність тромбоцитів – відсоток адгезивних тромбоцитів підвищувався в 2,02 раза, а індекс їх спонтанної агрегації збільшувався в 2,50 раза, що відбувалося за суттєвого пригнічення протизгортальної здатності крові – активність антитромбіну III знижувалася на 54,76%. Про виснаження резервів коагуляційного гемостазу свідчило майже тридцятивідсоткове зменшення активності фактора Лакі-Лорана. Зауважимо, що в жінок з високим ступенем анемізації в 1,95 раза знижувалася концентрація фібриногену в плазмі крові, що пояснює розвиток структурної гіпокоагуляції за високої функціональної активності тромбоцитів.

Безпосередньою причиною гіпофібриногенемії в жінок з анемією III ступеня на тлі маткових кровотеч була надмірна активація фібринолітичної системи плазми крові: сумарна фібринолітична активність збільшувалася в 1,82 раза за рахунок значного підвищення інтенсивності неферментатив-

Таблиця 1. Стан згортальної та протизгортальної здатності крові у жінок з матковими кровотечами ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль (n=30)	Анемія III ст. (n=30)
Час рекальцифікації, сек.	82,34±4,61	133,42±7,49 p<0,001
Протромбіновий час, сек.	20,09±0,67	29,55±1,42 p<0,001
Тромбіновий час, сек.	11,04±0,75	15,71±0,95 p<0,001
Активованний парціальний тромбластиновий час, сек.	33,83±0,96	46,41±3,19 p<0,001
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	35,44±2,307	71,44±5,18 p<0,001
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, од	4,08±0,44	10,21±0,65 p<0,001
Антитромбін III, %	96,74±3,79	62,551±3,79 p<0,001
Активність XIII фактора, %	101,52±5,26	76,91±3,28 p<0,001
Концентрація фібриногену в плазмі крові, г/л	3,91±0,31	2,01±0,26 p<0,001
Сумарна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /мл/год.	4,52±0,52	8,26±0,72 p<0,001
Неферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /мл/год.	0,61±0,07	2,92±0,251 p<0,001
Ферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /мл/год.	4,01±0,47	4,94±0,57 p>0,001
Антиплазміни, %	101,70±7,44	129,67±7,98 p<0,001
Розчинні комплекси фібрин-мономера, мкг/мл	2,08±0,19	7,99±0,76 p<0,001
Продукти деградації фібрин/фібриногену, мкг/мл	1,04±0,08	4,05±0,52 p<0,001
Потенційна активність плазміногена, хв	15,02±2,10	17,80±2,94 p>0,05
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	15,97±2,96	10,07±1,71 p<0,001

Примітка. p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n - число спостережень

ного фібринолізу, тоді як ензиматичний лізис фібрину вірогідно від контрольних даних не відрізнявся. Зростання інтенсивності плазмового фібринолізу супроводжувалося відповідним збільшенням 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-мономера зростала в 3,84 раза, плазмовий вміст продуктів деградації фібрин/фібриногену також підвищувався майже в 4 рази. 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 r складала 370,72±21,27 сек.; p<0,001; n=30). Тромбоеластографічна константа k майже в 2 рази перевищувала контрольні дані (501,26±28,65 сек.; p<0,001; n=30). Максимальна амплітуда тромбоеластографічної кривої значно зменшувалася (26,58±1,29 мм; p<0,001; n=30), 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: 27,95±2,41 од та 161,17±8,13 Н/м²; p<0,001; n=30). Зауважимо, що в жінок з високим ступенем анемізації структурна гіпокоагуляція не супроводжувалася зниженням функціональної активності тромбоцитів, навпаки, константа специфічного тромбоцитарного згортання крові скорочувалася (233,51±14,21 сек.; p<0,001; n=30). Константа синерезису, як похідна декількох тромбоеластографічних показників, сягала 722,72±44,179 сек. (n=30) і вірогідно від контрольного рівня не відрізнялася.

Загальний тромбоеластографічний час згортання крові зростає до 1043,41±54,78 сек. (p<0,05; n=30). Збірний індекс коагуляції в жінок з анемією III ступеня був майже в 2 рази меншим за контроль (0,2430,012 од; p<0,001; n=30). Кут α знижувався до 3,58±0,37° (p<0,001; n=30).

Висновок

Таким чином, зміни фібринолітичного потенціалу крові у жінок анемією важкого ступеня на тлі гіперплазії ендометрія 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 цього дослідження пов'язані з розкриттям порушень в системі регуляції агрегатного стану крові жінок з анемією важкого ступеня на фоні маткових кровотеч при гіперпластичних процесах ендометрія та розробкою профілактичних заходів щодо них.

Література

1. Запорожан В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1(3). – С. 5-12.
2. Карташов С.М. Результаты лечения и микросателлитная нестабильность у больных раком эндометрия разных возрастных групп / С.М. Карташов, Е.М. Олешко, Р.И. Мусаев // Клиническая онкология. – 2013. – № 1(9).
3. Нельсон А.Л. Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система: первая линия терапии при тяжелом менструальном кровотечении / А.Л. Нельсон // Здоровье женщины. – 2011. – № 2(58). – С. 24-32.
4. Сапрыкина Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения / Л.В. Сапрыкина, Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Литвинова // Лечебное дело. – 2011. – № 3. – С. 4-10.
5. Татарчук Т.Ф. Медикаментозная терапия гиперпролиферативных процессов эндометрия / Т.Ф. Татарчук, О.В. Бурлака, К.О. Коринна // Ліки та життя. – 2005. – № 1. – С. 100-101.
6. Abushahin N., Pang, S., Li, J. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. In: Intraepithelial Neoplasia, ed. by Dr. Supriya Srivastava. In-Tech (2012): 206-240.
7. Antonsen, S.L., Ulrich, L., Hogdall, C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. Gynecol Oncol, 125(2012): 124-128.

Бырчак И.В.

Характеристика нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови женщин с анемией высокой степени на фоне гиперпластических процессов эндометрия

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г.Черновцы, Украина

Резюме. Постановка проблемы и анализ последних иссле-

дований. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) - это доброкачественная патология слизистой оболочки матки, которая характеризуется определенными гистологическими изменениями, характерными для простой и комплексной, неатипичной и атипичной форм. Гиперпластические процессы эндометрия, по данным разных авторов, в структуре гинекологической патологии составляют от 15 до 40%. Клинически гиперплазия эндометрия проявляется маточными кровотечениями. Маточные кровотечения, которые не поддаются гормональной, симптоматической и гемостатической терапии, приводят к развитию хронической постгеморрагической анемии и являются показанием к оперативному вмешательству. Итак, системные нарушения параметров гемостаза на фоне маточных кровотечений при гиперплазии эндометрия, в частности системы регуляции агрегатного состояния крови, требуют дальнейшего изучения для выявления новых патогенетических звеньев патологии и разработки методов коррекции.

Материал и методы. Обследовано 30 женщин с гиперпластическими процессами эндометрия (n = 30, основная группа) группу контроля составили здоровые женщины (n = 30, контрольная группа). Состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза оценивали по проценту адгезивных тромбоцитов в крови, а также по индексу спонтанной агрегации тромбоцитов. Общий коагуляционный потенциал крови, фибринолитическую активность плазмы, потенциальную активность пламиногена, антиплазмина, уровень фибриногена в плазме крови, активность антитромбина III, концентрацию растворимых комплексов фибрин-мономера в крови определяли реактивами фирмы Simko Ltd (Украина).

Определение показателей скорости образования тромбина, тромбоэластографической константы K, константы специфического тромбоцитарного свертывания крови, угла α и сборного индекса коагуляции выполняли на тромбоэластографе АКГ.

Результаты исследования. У женщин с анемией III степени на фоне маточных кровотечений, при высокой активности первичного гемостаза развивается структурная и хронометрическая гипокоагуляция, что обусловлено резким снижением содержания 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 является проявлением субклинического внутрисосудистого свертывания крови, которое развивается вследствие высокой функциональной активности тромбоцитов.

Ключевые слова: агрегатное состояние крови, гиперплазия эндометрия.

I.V. Byrchak

Characteristics of Violations in the Aggregate State of Blood Regulation System of Women with a High Degree Anemia on the Background of Endometrium Hyperplastic Processes

The Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Abstract. Endometrial hyperplasia is a benign pathology of the uterine mucosa, characterized by certain histological changes, characterized as simple and complex, non-atypical and atypical forms. Hyperplastic processes of endometrium, according to various authors, in the structure of gynecological pathology make up 15 to 40%. Clinically, the endometrial hyperplasia manifest by uterine bleeding. Maternal bleeding that is not susceptible to hormonal, symptomatic, and hemostatic therapy, leads to chronic post-hemorrhagic anemia and is the indication for surgical intervention. Consequently, systemic disorders of the hemostasis parameters on the background of uterine bleeding with endometrial hyperplasia, in particular the regulation of the aggregate state of blood systems, require further research to identify new pathogenetic links and develop correction methods.

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 antithrombin III, the concentration of soluble fibrin monomer complexes in the blood was determined by reagents made by Simko Ltd company (Ukraine). Using the «Thromboelastograph ACG» machine we identified parameters of thrombin clotting rate, thromboelastograph K constant, specific platelets convulsion constants, α - angle and coagulation composite index.

Results. In women with anemia of III-rd degree against background of the uterine bleeding, at high activity of primary hemostasis, structural and chronometric hypocoagulation develops; it is predefined by the acute decreasing of fibrinogen in the blood. The principal reason of hypofibrinogenemia is the excessive activating of non-fermentative fibrinolysis. In conclusion, changes in the system of regulation of the aggregate state of blood in women with severe degree of anemia are the display of subclinical inopexia that develops as a result of thrombocytes high functional activity.

Key words: aggregate state of the blood; endometrial hyperplasia.

Надійшла: 30.10.2017

Завершено рецензування: 26.12.2017

Прийнята до друку: 26.12.2017