

Оценка состояния некоторых звеньев гемостаза у девочек подростков с нарушением становления репродуктивной функции

Филонова Л. В., к.м.н. ведущий научный сотрудник отделения экологической репродуктологии, ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Evaluation of hemostasis system in adoltscent girls with altered development of reproductive function

L.V. Filonova

Резюме

С целью изучения состояния некоторых звеньев гемостаза у девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции обследованы 270 девочек-подростков пубертатного периода.

Набор материала производился методом сплошного когортного исследования.

Выявленные изменения в системе гемостаза у девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции констатируют состоятельность адаптации внешнего и внутреннего пути активации системы свертывания крови. Достоверное увеличение ВА в основной группе сопряжено с гиперпродукцией аутоантител и отражает каскад патофизиологических реакций патогенеза нарушений становления репродуктивной функции.

Ключевые слова: пубертатный период; нарушение становления репродуктивной функции; гемостаз.

Resume

Hemostasis of 270 adolescent girls with altered development of reproductive function was examined.

Total cohort research has been performed. The revealed changes in hemostasis system of adolescent girls with altered reproductive development reflect adequate adaptation of internal and external activation pathways of blood coagulation. The significant LA increase in the main group is the result of autoantibodies hyperproduction and reflects the pathogenesis of altered development of reproductive function.

Key words: puberty, altered development of reproductive function, hemostasis.

Введение

Исследование патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования нарушения становления репродуктивной функции является одной из актуальных проблем современной медицины.

Антифосфолипидный синдром (АФС) принято считать аутоиммунным клинико-лабораторным симптомокомплексом. С 1984 года определены основные клинические и лабораторные признаки синдрома. Увеличение уровня (как правило транзиторное) органоспецифических аутоантител (АФЛ) наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций. Относительно низкую частоту тромботических осложнений у больных с инфекцией связывают с различиями в иммунохимических свойствах АФЛ у больных АФС и инфекционными заболеваниями. В настоящее время получены весьма убедительные данные о том, что в основе взаимосвязи между инфекцией и синтезом АФЛ лежит феномен «мимикрии» антигенных эпитопов инфекционных агентов и b2-ГП-1. Имеются данные, что подвер-

гнутые апоптозу эндотелиальные и другие клетки являются основным источником аутоантигенов, а ослабление их физиологического клиренса способствует развитию аутоиммунной патологии. В процессе апоптоза аннционные фосфолипиды перераспределяются с внутренней на внешнюю сторону мембраны. Это приводит к увеличению связывания b2-ГП-1 с биомембраной подвергнутых апоптозу клеток, и тем самым может индуцировать синтез АФЛ. В свою очередь дефект клиренса апоптотических клеток вызывает воспалительный ответ в большей степени, чем противовоспалительный, что способствует развитию аутоиммунитета [1,2]. В результате повреждения эндотелия развивается каскад патологических процессов, прогрессирует тканевая гипоксия, возникают нарушения в системе гемостаза.

Развитие разнообразных форм органичной патологии сопряжено с гиперпродукцией широкого спектра АФЛ, реагирующих с ядерными, цитоплазматическими и мембранными аутоантигенами и белками сыворотки. К семейству АФЛ относятся антитела: волчаночный антикоагулянт (ВА) и антикардиолипиновые антитела (АКЛ), определенные, как гетерогенная группа иммуноглобулинов. Активностью ВА обладают как IgG, так и IgM фракции иммуноглобулинов. Доказана взаимосвязь между эндотоксинами и АФС. Эндоток-

Ответственный за ведение переписки -
Отделение экологической репродуктологии,
ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1,
e-mail: orgotm@mail.ru

токсикологическая теория физиологии и патологии человека М.Ю. Яковлева квалифицирует эндотоксикозную агрессию (синдром эндогенной интоксикации), как универсальный механизм, участвующий в патогенезе большинства заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза, способный вызывать повреждение самых различных клеток. При этом он обеспечивает повышенное поступление в кровотоки аутоантигенов, усиливает иммунный ответ, в том числе и собственно тканевых антигенов, и нарушает регуляцию иммунной системы [3]. Одним из центральных направлений в исследованиях по проблеме анализа развития эндотоксикоза является оценка количества форменных элементов крови. Сложный каскад факторов нарушений функционального состояния клеток крови, связанных с биохимическими компонентами плазмы крови, проявляющихся прямыми и обратными корреляционными связями, отражающими в том числе степень адаптации организма к факторам агрессии [4]. Каскад патологических изменений коагуляции, эндотелиально - клеточной дисфункции и воспаления рассматривается в настоящее время как единый блок патофизиологических реакций, где именно эндотоксин инициирует активацию различных клеток, в том числе тромбоцитов, моноцитов макрофагов и нейтрофилов.

Таким образом, целью нашего исследования являлось изучение состояния некоторых звеньев гомеостаза у девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследований были сформированы 2 группы девочек-подростков. Формирование групп проводилось с учетом общепринятых классификаций возрастной периодизации, то есть этапов полового созревания женского организма. Для обследования включали группу подростков пубертатного периода (ранний пубертатный период от наступления менархе до 15 лет; собственно пубертатный период подростковый период – юношеский 16-18лет).

Основная группа (n = 214) – девочки- подростки с нарушением становления репродуктивной функции.

Контрольная группа (n = 56) – девочки – подростки без нарушения становления репродуктивной функции.

В процессе исследования основная группа была разделена на четыре подгруппы в зависимости от характера нарушения становления репродуктивной функции (дисменорей, маточных кровотечений подросткового периода, опухолевидными образованиями и гипоталамическим синдромом).

Для определения АКЛ использовали препарат фосфолипид - кардиолипина, конъюгаты мышьяных МонАТ против суммарных IgM и IgG человека с пероксидазой хрена и субстратно- хромогенный раствор, содержащий о-фенилендиамин и перекись водорода. Измерение оптической плотности (ОП) проводили при 492 нм на фотометре «Multiscan MCC/340» (Labsystems, Финляндия). Волночный антикоагулянт

(ВА) определяли тромбозаграфическим методом на тромбозаграфе «ГКГМ4» (патент № 2104552 от 10.02.1998 г.).

Результаты исследований и обсуждение

При оценке показателей гемограммы у девочек-подростков обследуемых групп не обнаружено достоверных изменений в уровнях эритроцитов, гемоглобина (таблица 1).

Снижение числа лейкоцитов (в пределах нижней границы возрастной нормы) в крови диагностировано в основной группе обследованных ($6,03 \pm 0,21, 109/л$) по сравнению с контролем ($6,9 \pm 0,35109/л$), $p < 0,05$), на фоне некоторого уменьшения скорости оседания эритроцитов.

Наибольшие изменения претерпела концентрация моноцитов. Относительное процентное содержание моноцитов достоверно увеличено в группе девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции по сравнению с группой здоровых девочек-подростков – ($5,97 \pm 0,57 \%$ и $4,47 \pm 0,42\%$ соответственно $p < 0,05$). Тем не менее, абсолютное содержание моноцитов (количество данных клеток в единице объема крови) в основной группе обследуемых пациенток не отличается от группы здоровых девочек-подростков – $0,36 \times 10^9/л$ и $0,30 \times 10^9/л$ соответственно. Из этого следует, что изменения в гемограмме носили не острый, а стабильный характер. Изменения были компенсированы и значительно не превышали возрастной нормы. Только у девочек – подростков с МКПП выявлено незначительное снижение содержания эритроцитов в 1,1 раза, гемоглобина в 1,3 раза и повышение СОЭ 1.4 раза $p < 0,05$. Каскад патологических изменений коагуляции, эндотелиально - клеточной дисфункции и воспаления рассматривается в настоящее время как единый блок патофизиологических реакций, где именно эндотоксин инициирует активацию различных клеток, в том числе тромбоцитов, моноцитов, макрофагов и нейтрофилов. Можно предположить, что у девочек- подростков с нарушением становления репродуктивной функции формируется функциональная напряженность в системе гомеостаза при приспособительных процессах. В связи с чем мы изучили и проанализировали состояние некоторых звеньев системы гомеостаза (таблица 2).

При анализе основных параметров гомеостаза у девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции выявлено увеличение числа тромбоцитов в периферической крови ($279,19 \pm 5,4 \times 10^9/л$) по сравнению со здоровыми сверстницами ($225,15 \pm 8,1 \times 10^9/л$), $p < 0,0001$.

При анализе показателей гемостазиограммы в зависимости от формы нарушения становления репродуктивной функции выявлено, что у пациенток, страдающих дисменореей, количество тромбоцитов увеличено в 1,5 раза, гипоменструальным синдромом – в 1,4 раза, по сравнению девочками-подростками без нарушения становления репродуктивной функции. Незначительное снижение числа тромбоцитов отмечено у девочек-подростков

с МКПП (до $205,43 \pm 4,39 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем. Данные изменения у девочек-подростков с МКПП были выявлены на фоне кровотечения, предшествующего обследованию. Средние концентрации фибриногена и протромбинового индекса у обследуемых пациенток существенно не отличались от аналогичных показателей здоровых девочек.

Таким образом, изменения в системе гемостаза у девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции констатируют состоятельность адаптации внешнего и внутреннего пути активации системы свертывания крови. По нашему мнению, это свидетельствует об активации системы гемостаза без значительных изменений факторов плазмокоагуляции у девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции. Это подтверждается определением у обследуемых пациенток тромбозаграфического коэффициента гемокоагуляции (ВА), как серологического маркера тромбофилии.

Следует отметить, что в научной литературе дискутируется вопрос о роли тромбофилии в патогенезе различных заболеваний. Предполагается, что ВА является не только серологическим маркером антифосфолипидного синдрома, но и имеет прогностическое значение в диагностике характеристик суммарных коагулопатических изменений, свидетельствующих о повышении общего свертывающего потенциала крови с характерными нарушениями во всех звеньях гемостаза. [5].

По данным большинства авторов, активность ВА находится в гаммаглобулиновой фракции сыворотки и может быть представлена любым изотипом иммуноглобулинов [6].

При анализе полученных нами результатов активность ВА была несколько повышена во всех группах обследуемых девочек-подростков с МКПП- $0,9 \pm 0,21$; с дисменореей- $1,14 \pm 0,01$; с опухолевидными образованиями- $1,3 \pm 0,23$; с гипоменструальным синдромом- $0,9 \pm 0,14$ по сравнению с контролем $0,8 \pm 0,23$. Достоверное увеличение волчаночного коагулянта (ВА) в группе девочек-подростков, страдающих нарушением становления репродуктивной функции, по – видимому, сопряжено с гиперпродукцией широкого спектра органоспецифических аутоантител, реагирующих с ядерными, цитоплазматическими и мембранными аутоантигенами, а также белками сыворотки.

При проведении статистического анализа данных у девочек-подростков с дисменореей только в 16,5% случаев была выявлена активность ВА более единицы. У 80,5% обследуемых значения ВА находилось в диапазоне от 0,5 до 1,0. Анализ показателей у девочек-подростков с МКПП показал, что у 20% из них была выявлена активность ВА более единицы, у 23% значения регистриро-

вались в пределах значений группы риска, а в 57% случаев наличие волчаночного антигена выявлено не было. Это можно объяснить более выраженными и менее длительными изменениями в системе гемостаза у девочек с МКПП, проявляющимися значимой активностью ВА. Наряду с определением ВА группе девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции проведено обследование на наличие в крови АКЛ. Было проведено 30 исследований, у всех обследованных пациенток получены отрицательные результаты. Следовательно, система гемостаза имеет значительный запас прочности и резко не изменяется при нарушении становления репродуктивной функции.

Наравне с тем, что тромбозаграфический коэффициент гемокоагуляции (ВА) может служить серологическим маркером тромбофилии, наличие ВА в крови у девочек – подростков с нарушением становления репродуктивной функции может служить маркером аутоиммунного реагирования на фоне нарушения в системе АОС и ПОЛ и накопления широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций.

Выводы

1. Анализ количества форменных элементов крови в группе девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции выявил увеличение относительного процентного содержания моноцитов в этой группе девочек-подростков по сравнению с группой здоровых девочек-подростков - ($5,97 \pm 0,57\%$ и $4,47 \pm 0,42\%$) соответственно $p < 0,05$ и снижение абсолютного числа лимфоцитов в основной группе ($2,1 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с контрольной ($2,6 \times 10^9/\text{л}$) $p < 0,05$. Из этого следует, что изменения в гемограмме носили не острый, а стажированный характер, были компенсированы и значительно не превышали возрастной нормы.

2. Состояние системы гемостаза выявило состоятельность адаптации внешнего и внутреннего пути активации системы свертывания крови у девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции: средние концентрации фибриногена и протромбинового индекса у обследуемых пациенток не отличались от аналогичных показателей здоровых девочек. У девочек – подростков с дисменореей имеется тенденция к повышению показателей ПТИ $102,8 \pm 1,63$ и фибриногена - $3,9 \pm 0,05$ г/л.

3. Важно отметить, что напряжение в функционировании системы гемостаза без значительных изменений факторов плазмокоагуляции у девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции подтверждается определением тромбозаграфического коэффициента гемокоагуляции (ВА), как серологического маркера тромбофилии. ■

Таблица 1. Показатели гемограммы девочек-подростков с нарушением становления репродуктивной функции

Показатели	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=30)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,47 ± 0,07	4,51 ± 0,13
Гемоглобин, г/л	124,66 ± 2,41	130,41 ± 2,72
Цветной показатель	0,86 ± 0,05	0,87 ± 0,02
Лейкоциты, $10^9/л$	6,03 ± 0,21*	6,9 ± 0,35
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,33 ± 0,35	3,24 ± 0,52
Нейтрофилы сегментоядерные, %	53,89 ± 1,65	55,59 ± 2,11
Лимфоциты, %	36,03 ± 1,43	37,24 ± 2,41
Моноциты, %	5,97 ± 0,57*	4,47 ± 0,42
СОЭ, мм/ч	9,06 ± 0,85	9,09 ± 1,36
Эозинофилы, %	3,03 ± 0,54	2,89 ± 0,33

*р - статистически значимые различия с группой контроля

Таблица 2. Основные параметры системы гемостаза у девочек подростков с нарушением становления репродуктивной функции

Показатели	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=30)
Тромбоциты, $10^9/л$	279,19 ± 5,4*	225,15 ± 8,1
Фибриноген, г/л	3,26 ± 0,07*	2,71 ± 0,06
ПТИ, %	98,04 ± 1,42	100,42 ± 1,96
Тромбиновое время, сек.	10,25 ± 0,27	10,12 ± 0,32
Каолиновое время, сек.	68,32 ± 1,95*	61,67 ± 2,07
Фибринолиз, мин.	17,3 ± 1,28	15,53 ± 1,55

*р - статистически значимые различия с группой контроля

Литература:

1. Мамучишвили И.Г. Мембранная надн-оксидаза и апоптоз лимфоцитов у подростков с острыми респираторными инфекциями. Педиатрия. 2004; 3:27.
2. Селиванов Е. В., Баркаган З.С., Звгинцев Е.Н. Биохимические особенности поражения печени у больных с антифосфолипидным синдромом. Клиническая лабораторная диагностика. 2000; 12: 17-19.
3. Тоболин В.А., Лазарева С.И., Ильина А.Я., Яковлев М.Ю. Антифосфолипидный синдром возможна роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе. Педиатрия. 2001; 5: 80-84.
4. Путилова Н.В., Башмакова Н.В., Пестрева Л.А. Роль синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе тромбофилий. Перинатология. 2008; 12: 59-62.
5. Макацари А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М., Медицинское информационное агенство. 2006; 264 с.