

Нарушения свертывания крови как причина ювенильных маточных кровотечений у девочек-подростков 12–18 лет

В.В. Дмитриев¹, Л.Ф. Можейко², И.А. Гузей²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск;

²кафедра акушерства и гинекологии «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Контакты: Вячеслав Васильевич Дмитриев dmitrievhaematol@mail.ru

Для выявления причины ювенильного маточного кровотечения у девочек-подростков кроме выполнения рутинных лабораторных исследований необходимо обязательное определение в крови активности фактора Виллебранда, уровней прогестерона и тестостерона. Если содержание прогестерона < 1,75 нг/мл, а активность фактора Виллебранда в первой фазе цикла изменяется в диапазоне 30–39 %, то изменения свертывания могут быть одной из причин гиперполименореи. Диагностический диапазон активности и содержания фактора Виллебранда, в пределах которого гиперполименорею рассматривают как клинический признак «скрытых нарушений» свертывания, следует расширить до 35 % для пациенток с O(I) групповой принадлежностью и до 39 % для пациенток с A(II), B(III) и AB(IV) групповой принадлежностью.

Ключевые слова: девочки-подростки, ювенильное маточное кровотечение, свертывание крови, гормональный статус, диагностика

Coagulation disorders as a cause of juvenile uterine bleeding in 12–18 years adolescent girls

V.V. Dmitriev¹, L.F. Mozheyko², I.A. Guzey²

¹Republican Scientific Centre of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of Republic of Belarus, Minsk;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Belarusian State Medical University, Minsk

Obligatory detection of vWF blood levels, progesterone and testosterone levels in addition to routine tests are necessary to identify the causes of juvenile uterine bleeding. If progesterone level less than 1.75 ng/ml, and vWF activity in first phase of the cycle varies in the range 30–39 %, hyperpolymenorrhea may be due to coagulation disorders. Diagnostic range of vWF activity, within which hyperpolymenorrhea considered as a clinical sign of latent coagulation “disorders”, should be extended to 35 % for patients with O(I) blood group and to 39 % for patients with A (II), B (III) and AB (IV) blood group.

Key words: adolescent girls, juvenile uterine bleeding, blood coagulation, hormonal status, diagnostics

Введение

Ежегодно до 5–10 % женского населения детородного возраста обращается за медицинской помощью в связи с меноррагиями [1]. Среди всех причин меноррагии у женщин детородного возраста нарушения свертывания крови составляют до 20 %, из которых более чем в 80 % случаев доминирует патология фактора Виллебранда [2]. Дисфункция тромбоцитов и тромбоцитопения, афибриногенемия или дисфибриногенемия, дефицит факторов свертывания II, V, VII, X, XI, XIII [3–6] составляют категорию редких нарушений и встречаются менее чем в 20 % случаев.

Первые клинические проявления маточных кровотечений пубертатного периода манифестируют в период становления менструального цикла. Основные причины кровотечений, обусловленные изменениями свертывания крови, связаны с нарушением функции тромбоцитов и, чаще всего, патологией фактора Виллебранда. Функциональная активность тромбоцитов и уровень фактора Виллебранда зависят от общего состояния организма, приема лекарственных препаратов, физической нагрузки, перенесенных заболеваний, а также группы крови пациента. На уровень

активности фактора Виллебранда у девочек может оказать влияние и фаза менструального цикла [7]. Нарушения гормонального фона и связанные с ними изменения уровня простагландинов, состояния эндометрия и сократительной способности матки также способны стать причиной гиперполименореи. После однократного исследования свертывания крови практически никогда не удается идентифицировать причину ювенильного маточного кровотечения (ЮМК). Поэтому для выявления причины ЮМК необходимо исследование свертывания параллельно с оценкой гормонального фона, особенно у девочек-подростков с учетом фазы менструального цикла.

Цель исследования – разработать алгоритм принятия диагностического решения для лабораторного выявления причины ювенильных маточных кровотечений у девочек-подростков 12–18 лет.

Материал и методы

Обследовано 126 пациенток в возрасте 12–18 лет, обратившихся в Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии за период с 2010 по 2012 г. Критерии включения в исследование: длительные (более

7 дней) и обильные месячные (более 80 мл за 1 цикл, что в санитарно-гигиенических целях требует использования более 3–6 прокладок или тампонов в день), рецидивирующие ЮМК [8, 9], отсутствие эффекта от проводимой симптоматической и гормональной терапии по устранению гиперполименореи. Наличие одного из перечисленных признаков, зарегистрированного на протяжении 12 мес, предшествовавших обращению, определяло показания для включения в исследование, оценки коагуляционного статуса и гормонального фона на 3–5-й и 20–21-й дни месячного цикла. Среди 126 обследованных девочек-подростков легкая форма болезни Виллебранда 1-го типа выявлена у 4 пациенток, легкая форма болезни Виллебранда 2-го типа – у 3, тяжелый дефицит фактора VII с базовым уровнем активности фактора VII 1,5 % – у 1, гипофибриногенемия с базовым уровнем фибриногена 0,3 г/л – у 1 больной. У 117 пациенток без врожденных нарушений свертывания крови уровень фактора Виллебранда и его активности превышал 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 4 пациентки из 7 с болезнью Виллебранда, афибриногенемией – 1, гипопроконвертинемией – 1. Среди 117 девочек-подростков с уровнем активности фактора Виллебранда > 30 % носовые кровотечения в анамнезе имели 15.

Гиперполименорея в первой фазе цикла на момент обследования, со слов родителей и пациенток, имела место у 28 из 126 больных. Меноррагия отмечена у 3 из 7 пациенток с болезнью Виллебранда (уровень фактора Виллебранда и/или активности < 29 %), у 1 пациентки с тяжелым дефицитом фактора VII, у 1 девочки с гипофибриногенемией. Обильные месячные имели 5 девочек-подростков с O(I) и 1 пациентка с A(II) групповой принадлежностью, у которых уровень фактора Виллебранда изменялся от 30 до 40 %. Жалобы на гиперполименорею также предъявляли 17 пациенток с уровнем фактора Виллебранда свыше 40 %. На момент исследования 98 девочек-подростков имели нерегулярные и обильные месячные в анамнезе на протяжении предшествовавшего года. Из 117 пациенток без врожденных или приобретенных нарушений свертывания, обследованных в первую фазу цикла (3–5-й день), сформированы 2 группы. Первую группу составили 23 девочки-подростка, имевшие на момент исследования гиперполименорею. Во 2-ю группу вошли 94 пациентки, имевшие нерегулярные и обильные месячные в анамнезе на протяжении предшествовавшего года, без признаков гиперполименореи на момент исследования. В контрольную группу вошли 18 соматически здоровых девочек-подростков аналогичного возраста без проявлений гиперполименореи на момент исследования (3–5-й день цикла) – из них двое отмечали носовые кровотечения, периодически возникав-

шие и самостоятельно прекращавшиеся в течение 5 мин.

Все пациентки и их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании гормонального статуса и свертывания крови. Со слов родителей и самих девочек-подростков, включенных в исследование, в течение последних 2 нед, предшествовавших исследованию, они не принимали лекарственных средств, способных прямо или косвенно оказать влияние на свертывание крови и функцию тромбоцитов.

Исследование свертывания крови включало определение хронометрических и структурных показателей автоматическими коагулометрами ACL-200 и ACL-9000 (Instrumentation Laboratory, IL) с использованием диагностических наборов фирмы IL. Регистрировали активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Caen (1968); протромбиновое время по Quick (1935) с расчетом активности факторов протромбинового комплекса и международного нормализованного отношения с учетом чувствительности тромбопластина; тромбиновое время по Biggs, Macfarlane (1962); содержание плазменного фибриногена, коагулируемого тромбином, методом Clauss. 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. Регистрировали уровень белка, обладающего свойствами антигена фактора Виллебранда (AgvWF), 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. Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory.

Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли автоматическим анализатором MICROS-60. Агрегационную активность тромбоцитов турбидиметрическим методом регистрировали на оптическом агрегометре AP 2110 «СОЛАР». В качестве индуктора использовали ристоцетин (Ristocetin) производства Diagnostica Stago/Roche в конечной концентрации 1 мг/мл. Иммуноферментным фотохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e 411 фирмы Roche Hitachi с использованием оригинальных реагентов фирмы Roche Hitachi определяли содержание прогестерона, тестостерона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина и кортизола. У всех пациенток определена группа крови.

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ Statistica (версия 6.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как среднее и значения \pm

95 % доверительного интервала. Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по критерию Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи между фактом кровотечения, с одной стороны, и состоянием свертывания крови и гормональным статусом, с другой стороны, использованы непараметрические методы корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции G . Специфичность и чувствительность лабораторных показателей, привлекаемых для выявления причины ЮМК, оценена путем построения характеристических кривых методом ROC-анализа. Для определения диагностического порога наиболее значимых показателей и разработки диагностического алгоритма использован метод построения классификационного дерева принятия диагностического решения.

Результаты исследования

Величины показателей свертывания, таких как АПТВ, протромбиновое, тромбиновое время, уровень фибриногена, содержание тромбоцитов, в крови пациенток с признаками гиперполименореи (1-я группа) на 3–5-й день цикла не отличались от значений соответствующих показателей у девочек-подростков, не имевших гиперполименореи (2-я группа), а также от аналогичных показателей свертывания крови в контроле. Активность факторов свертывания крови VIII и IX также не отличалась в анализируемых группах. У пациенток 1-й группы уровень фактора Виллебранда (AgvWF) в пределах 95 % доверительного интервала изменялся от 66,0 до 117 % и составлял в среднем 91 %. Ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда (vWF:RCo) 67,0 (45,0–89,0) % была снижена по сравнению со значением аналогичного показателя у пациенток 2-й группы – 90,0 (79,0–101,0) % ($p = 0,025$) и у пациенток контрольной группы – 104,0 (84,0–125,0) % ($p = 0,012$). Пациентки 1-й группы при нормальном числе тромбоцитов 280,0 (236,0–324,0) $\times 10^9$ /л продемонстрировали в первые 30 с реакции снижение скорости агрегации тромбоцитов в присутствии ристоцетина до 35,0 (21,0–48,0) % по сравнению с соответствующими показателями пациенток 2-й группы – 54,0 (47,0–62,0) % ($p = 0,024$) и в контроле – 60,0 (42,0–79,0) % ($p = 0,015$). Уровень прогестерона 1,3 (0,86–1,71) нг/мл и тестостерона 0,64 (0,16–1,1) нг/мл у пациенток 1-й группы был самым низким по сравнению с аналогичными показателями пациенток 2-й группы – 3,9 (1,1–6,7) нг/мл ($p = 0,005$) и 1,01 (0,7–1,27) нг/мл ($p = 0,015$) соответственно и контролем 3,5 (1,7–5,3) нг/мл ($p = 0,003$) и 1,9 (1,2–2,6) нг/мл ($p = 0,001$). У пациенток 2-й группы, не имевших признаков гиперполименореи, показатели свертывания крови и гормонального статуса не отличались от соответствующих значений у пациенток контрольной группы.

Выявлена корреляционная зависимость в первой фазе цикла (3–5-й день) между фактом гиперполименореи, с одной стороны, и снижением уровня ристо-

цетин-кофакторной активности фактора Виллебранда ($G = -0,41$; $p = 0,002$), скорости агрегации тромбоцитов в присутствии ристоцетина ($G = -0,44$; $p = 0,003$), уровня прогестерона ($G = -0,4$; $p = 0,003$), изменением уровней пролактина ($G = -0,527$; $p = 0,002$), эстрадиола ($G = -0,17$; $p = 0,229$), тестостерона ($G = -0,42$; $p = 0,003$), с другой стороны. Следует отметить, что из 23 девочек с гиперполименореей в первую фазу цикла 7 пациенток принимали эстрогенсодержащие препараты. Всего из 117 подростков без врожденных и приобретенных нарушений свертывания, обследованных в первую фазу цикла, за 2 нед до исследования эстрогенсодержащие препараты получали 36 пациенток. Корреляционная зависимость между фактом приема эстрогенсодержащих препаратов и величиной показателей, отражающих гормональный статус, выявлена только для тестостерона ($G = -0,36$; $p = 0,005$).

Для интегральной оценки специфичности и чувствительности лабораторных показателей, привлекаемых для распознавания причины ЮМК, использована площадь под характеристической кривой, построенной для большинства показателей. Наибольшую величину площади (S) под характеристической кривой имели ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда ($S = 0,69$; $p = 0,025$), уровень прогестерона ($S = 0,67$; $p = 0,05$), уровень тестостерона ($S = 0,7$; $p = 0,04$). Площадь под характеристической кривой таких показателей, как скорость агрегации тромбоцитов в присутствии ристоцетина ($S = 0,57$; $p = 0,21$), уровень эстрадиола ($S = 0,58$; $p = 0,24$), фолликулостимулирующего гормона ($S = 0,57$; $p = 0,27$), лютеинизирующего гормона ($S = 0,53$; $p = 0,4$), пролактина ($S = 0,65$; $p = 0,01$) была ниже. Данное обстоятельство стало основанием для привлечения с целью лабораторного выявления причины ЮМК 3 признаков, таких как уровень ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда, содержание в крови прогестерона и тестостерона. Между цифровыми значениями перечисленных признаков не выявлено значимой корреляционной взаимосвязи, что позволило использовать эти признаки в качестве независимых для построения классификационного дерева принятия диагностического решения. Для построения классификационного дерева использованы данные по 16 пациенткам 1-й и 52 пациенткам 2-й группы, у которых параллельная оценка гормонального и коагуляционного статуса была выполнена в полном объеме.

Из 68 пациенток, чьи результаты параллельных исследований в первую фазу цикла включены в разработку, гиперполименорея зарегистрирована у 16 девочек. При функциональной активности фактора Виллебранда < 39 %, но > 30 % 5 из 6 пациенток с уровнем прогестерона $< 1,75$ нг/мл на момент исследования имели гиперполименорею ($\chi^2 = 5,7$; $p = 0,01$). При функциональной активности фактора Виллебранда > 39 % из 32 пациенток гиперполименорея отмечена у 2 девочек с уровнем тестостерона $< 0,26$ нг/мл, что было

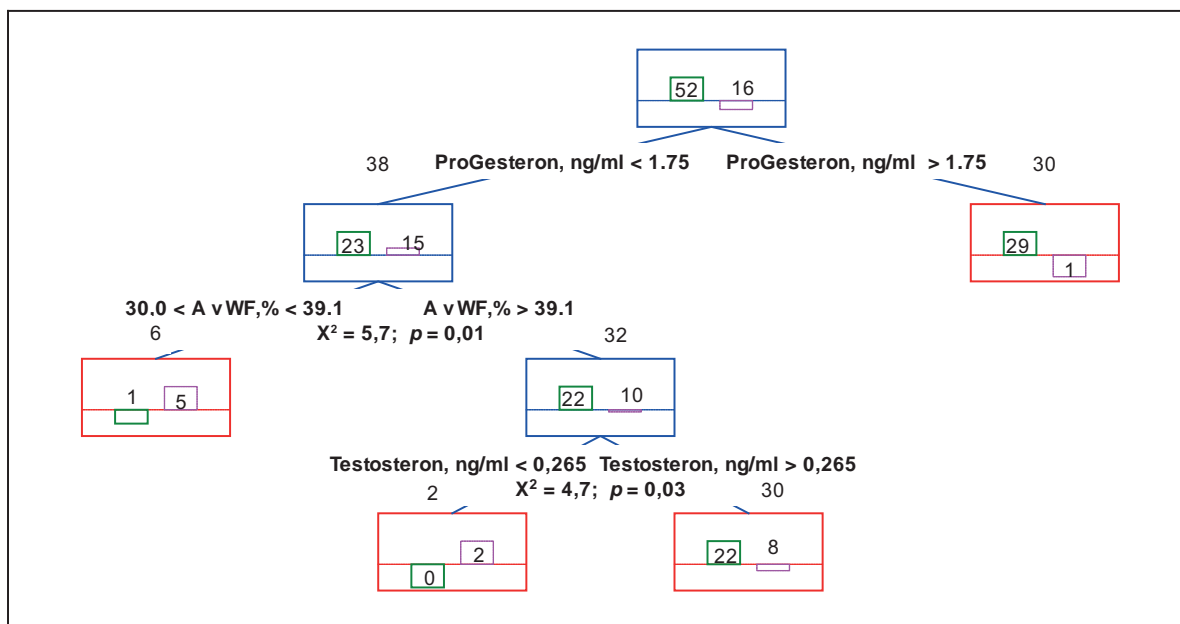
— ЮМК – нет
— ЮМК – да

Классификационное дерево распознавания ЮМК
1 фаза цикла (1 неделя)

ЮМК – vWF:RCo $G = -0,41$ $p = 0,002$

ЮМК – Progesteron $G = -0,04$ $p = 0,003$

ЮМК – Testosteron $G = -0,42$ $p = 0,003$



Взаимосвязь прогестерона, тестостерона и уровня ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда с фактом ЮМК у девочек-подростков 12–18 лет

в 5–10 раз меньше, чем в контроле – 1,9 (1,2–2,6) нг/мл. При уровне активности фактора Виллебранда, превышающем 39 %, и уровне тестостерона > 0,26 нг/мл 8 из 30 пациенток имели геморрагический синдром. Гиперполименорея у пациенток с низким уровнем прогестерона (рисунок) была взаимосвязана со снижением содержания тестостерона ($\chi^2 = 4,7; p = 0,03$).

Разработано решающее правило распознавания ситуации, при которой возможно дисфункциональное кровотечение в первую фазу цикла:

– если уровень прогестерона превышает 1,75 нг/мл, то у пациенток с уровнем активности фактора Виллебранда > 30 % гиперполименореи, как правило, не бывает;

– если уровень прогестерона < 1,75 нг/мл, а активность фактора Виллебранда в первой фазе цикла изменяется в диапазоне 30–39 %, то изменения свертывания могут быть одной из причин гиперполименореи на фоне гормональной дисфункции;

– если уровень активности фактора Виллебранда в первой фазе цикла превышает 39 %, то кровотечение из половых путей возможно у пациенток с уровнем прогестерона < 1,75 нг/мл и уровнем тестостерона < 0,26 нг/мл.

Выявлена взаимосвязь гиперполименореи со снижением уровня прогестерона и активности фактора

Виллебранда. Гиперполименорея на фоне снижения уровня прогестерона и активности фактора Виллебранда в диапазоне от 30 до 40 % зарегистрирована у 5 пациенток с O(I) групповой принадлежностью. В соответствии с рекомендациями Американского общества гематологов диагноз «болезнь Виллебранда» является доказанным, если зарегистрировано снижение содержания и/или активности фактора Виллебранда < 30 %. Диапазон содержания и/или активности (30–50 IU/dL) ведущие гематологи Италии [10], эксперты Американского общества гематологов, национального Американского института по лечению заболеваний сердца, легких и крови [11], английского гемофилического центра [12] рассматривают как «серую зону», или зону сниженной функциональной активности и/или сниженного содержания фактора Виллебранда. Часть пациентов может иметь уровень фактора Виллебранда в этом диапазоне, но при этом не иметь клинического подтверждения геморрагического синдрома. Данное обстоятельство указывает на необходимость уточнения минимального уровня содержания и активности фактора Виллебранда, выше которых пациентки с ЮМК в анамнезе в течение ближайшего года не имели гиперполименореи на момент исследования в первую фазу цикла. Пациентки с ЮМК в анамнезе на момент исследования ($n = 94$), со слов родителей, не имели призна-

ков гиперполименореи в первую фазу цикла при содержании и активности фактора Виллебранда 36 % и более. Содержание фактора Виллебранда для 33 пациенток с O(I) группой крови составило 80 (70–90) % при минимальном уровне 36 %. Активность фактора Виллебранда для пациенток с O(I) группой крови составила 79 (68–90) % при минимальном уровне 39 %. Содержание фактора Виллебранда, представленное для 33 пациенток с A(II) группой крови, составило 94 (82–105) % при минимальном уровне 39,0 %. Активность фактора Виллебранда для пациенток с A(II) группой крови составила 97 (86–108) % при минимальном уровне 40 %. У 21 девочки-подростка с группой крови B(III) и у 7 девочек с группой крови AB(IV) уровень фактора Виллебранда в среднем составил 108,0 (88,0–128,0) % при минимальном значении 50 %; активность фактора Виллебранда достигла 102,0 (86,0–120,0) % при минимальном значении 45 %. Данное обстоятельство позволяет расширить до 36 % для пациенток с O(I) групповой принадлежностью 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 гиперполименорея представляет клинический признак «скрытых нарушений» свертывания крови.

Таким образом, каждая 5-я девочка-подросток в возрасте 12–18 лет с рецидивирующими маточными кровотечениями в анамнезе на момент обследования в первую фазу цикла имела гиперполименорею. Для выявления причины ЮМК у девочек-подростков кроме выполнения рутинных лабораторных исследований необходимо обязательное определение в крови активности фактора Виллебранда, содержания прогестерона и тестостерона. Снижение в 2–3 раза уровня прогестерона по сравнению с контролем сопровождалось гиперполименореей у 15 из 38 девочек-подростков, что указывает на дисфункциональный характер кровотечения. Диагностический диапазон активности и содержания фактора Виллебранда, в пределах которого гиперполименорею рассматривают как клинический признак «скрытых нарушений» свертывания, следует расширить до 36 % для пациенток с O(I) групповой принадлежностью и до 39 % для пациенток с A(II), B(III) и AB(IV) групповой принадлежностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kouides P.A. Bleeding symptom assessment and Hemostasis evaluation of menorrhagia. *Curr Opin Hematol* 2008;15:465–72.
2. Demers C., Derzko C., David M. et al. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(7):707–32.
3. Toogeh G., Sharifian R., Lak M. et al. Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol* 2004;77:198–9.
4. Kadir R., Chi C., Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:990–1005.
5. Kadir R.A., Edlund M., von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2010;16:832–9.
6. Asahina T., Kobayashi T., Takeuchi K., Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:255–60.
7. Peyvandi F., Garagiola I., Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):236–45.
8. Diaz A., Laufer M.R., Breech L.L.; American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006;118:2245–50.
9. James A.H., Kouides P.A., Abdul-Kadir R. et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:12–22.
10. Federici A.B., Castaman G., Mannucci P.M. et al. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). *Haemophilia* 2002;8(5):607–21.
11. National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Von Willebrand Disease Expert Panel. The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand disease. NIH publication no. 08-5832. Bethesda, Md.: U.S. Department of Health and Human Services; December 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd/index.htm>. Accessed April 26, 2010.
12. Pasi K.J., Collins P.W., Keeling D.M. et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004;10(3):218–31.