

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ У ДЕВУШЕК С МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ

Е.Г. Кудинова

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Барнаул  
E-mail: kudinaite@mail.ru

## GENETIC THROMBOPHILIA IN YOUNG WOMEN WITH MESENCHYMAL DYSPLASIA

E.G. Kudinova

Altai State Medical University, Barnaul

Течение пубертатного периода у девушек-подростков с мезенхимальной дисплазией в сочетании с тромбогенными генетическими дефектами в системе гемостаза характеризуется высокой частотой нарушений ритма менструаций. В проведенном исследовании каждая вторая пациентка, имеющая недифференцированные формы мезенхимальной дисплазии и расстройства менструаций в пубертатном периоде, была носителем комбинированной формы врожденной тромбофилии, что предполагает, по современным представлениям, отнесение данной категории в группу высокого тромбогенного риска.

**Ключевые слова:** тромбофилия, девушки-подростки, мезенхимальная дисплазия.

The pubertat period in young women with mesenchymal dysplasia in combination with the thrombogenic genetic defects in the system of hemostasis is characterized of high frequency of menstrual rhythm infringements. In the current research it was found that every second patient having undifferentiated forms of mesenchymal dysplasia and the disorders of menstruations in the pubertat period was the carrier of combined forms of innate thrombophilia. This fact allows to appropriate this category to the group of high thrombogenic risk.

**Key words:** mesenchymal dysplasia, young women, thrombophilia.

### Введение

Девушки-подростки с мезенхимальными дисплазиями относятся к группе риска по нарушению формирования репродуктивного здоровья. Главной характеристикой их репродуктивного здоровья является течение периода полового созревания, как подготовки к деторождению, которое служит прогностическим показателем готовности организма к реализации репродуктивной функции в дальнейшем (Кротин П.Н., 2005; Богданова Е.А., 2005; Уварова Е.В., 2007). Первым симптомом несостоятельности репродуктивного здоровья таких пациенток является патологическое течение пубертатного периода по типу нарушений ритма менструаций, свидетельствующее о сформированных у них эндокринных, гемостазиологических и иммунных отклонениях в здоровье.

Наследственно-детерминированные молекулярно-биохимические дефекты в структуре коллагена, связанные с уменьшением коллагенов, нарушением распределения коллагена при сохраненном синтезе или повышенный распад коллагена взаимосвязаны с эндотелиально-гемостазиологическими изменениями в случае генетических дефектов свертывания [3]. Имеются данные о связи врожденных аномалий соединительной ткани с нарушениями тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, проявляющимися как геморрагическим синдромом, так и гематогенными тромбофилиями [1, 6]. Сочетание мезенхимальных дисплазий с геморрагическим синдромом считается закономерностью, а нарушения гемостаза могут характеризоваться не только патологией стенок кровеносных сосудов – телеангиоэктазиями – и дисфункци-

ей тромбоцитов, но и дефицитом фактора Виллебранда, нарушениями конечного этапа свертывания крови, чаще всего обусловленного замедлением самосборки фибринономеров, либо комбинированными видами этих патологических сдвигов в системе гемостаза.

В тоже время, рядом авторов Алтайской школы гематологов (Баркаган З.С., 2000; Момот А.П., 2003; Суханова Г.А., 2004) установлена связь мезенхимальных дисплазий с гематогенными тромбофилиями. В этих случаях у пациентов наряду с ангиодисплазиями описаны случаи их проявлений в сочетании с гиперагрегационным синдромом, резистентностью Va фактора к активированному протеину С, гипергомоцистеинемией, антифосфолипидным синдромом или комбинированными нарушениями в системе гемостаза.

Одним из параметров, влияющих на склонность крови к тромбообразованию, является нормальный уровень магния в тканях тела. Этот минерал оказывает ингибирующее воздействие на многие активаторы агрегации тромбоцитов и прежде всего тромбоксана A2, способствует его значительному снижению и, соответственно, уменьшению поверхности тромба. Он уменьшает активность тромбоцитов и увеличивает среднее время кровотока [4, 9]. Влияние магния сопровождается антикоагулянтным эффектом вследствие замещения им кальция в структурах прокоагуляционных белков, которые являются кальцийзависимыми белками, снижая их активность. Кроме того, магний может влиять на свертываемость крови благодаря протеолизу фактора Виллебранда, что ведет к гипокоагуляции [8].

По данным Нечаевой Г.И. (2011), генетический дефект,

ответственный за синтез или катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах, лежит в основе недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани и может проявляться в любом возрасте, отражая степень значимости диспластического процесса [5].

Недоучет геморрагического или тромботического анамнеза может служить причиной несвоевременной диагностики изменений в системе гемостаза и выявления механизма нарушений ритма менструаций у молодых пациенток с мезенхимальными дисплазиями. Целью исследования явилось выявление частоты сочетания недифференцированных форм мезенхимальной дисплазии с тромботическими проявлениями системы гемостаза у девушек-подростков с менструально-овариальной дисфункцией яичников в пубертатном периоде.

## Материал и методы

620 пациенток разделены на 4 группы: группа 1 – 245 пациенток с недифференцированными формами МД и менструально-овариальной дисфункцией (МОД) яичников в пубертатном периоде, группа 2 – 115 пациенток с МД и с физиологическим становлением менструальной функции (МФ), группа 3 – 200 пациенток без МД и с физиологическим становлением МФ, группа 4 – 60 пациенток без признаков МД и с МОД яичников в пубертатном периоде. Генетическое тестирование среди девушек-подростков проведено методом полимеразной цепной реакции. Определялись ассоциации тромбогенных аллельных полиморфизмов генов MTHFR (677T), PAI-1 (675 5G/4G), фактора V Лейден (Arg506Gln), фактора II протромбина (G20210A). Оценка критериев степени выраженности недифференцированной ДСТ осуществлялась с использованием таблицы, разработанной и адаптированной для детского возраста Уваровой Е.В. и соавторами [7]. Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании. К критериям включения в группу обследования были отнесены наличие недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани (ДСТ), нарушения менструального цикла (НМЦ) в пубертатном периоде, возраст 15–18 лет. К критериям исключения были отнесены аномалии развития репродуктивных органов, синдром поликистозных яичников и хромосомные нарушения. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ STATISTICA 6.0.

## Результаты и обсуждение

Среднее значение выраженности недифференцированных форм мезенхимальной дисплазии у девочек в 1 и 2-й группах исследования соответствовало легкой степени (8,84±2,78 и 8,12±2,88 баллов). Фенотипические маркеры и висцеральные проявления дисплазии соединительной ткани выявлены в 1-й группе девушек в три раза чаще в сравнении с пациентками с мезенхимальной дисплазией, не имеющих нарушений ритма менструаций в пубертатном периоде – 58,6% (нарушения строения скелета 18,1%, миопии 14,6%, заболевания суставов и связ-

очного аппарата 25,9%) и 61,2% (вегето-сосудистые дистонии 35,3%; аномалии сердечно-сосудистой, билиарной и мочевыделительной систем 25,9%). Во 2-й группе данные показатели встречались в три раза реже ( $p<0,01$ ): 19,8% (7,8; 7,8; 5,2%) и 18,1% (11,2; 6,9%), соответственно.

При анализе здоровья ближайших кровных родственников девушек (родители, прауродители, сибсы и полусибсы) было установлено, что семейный анамнез пациенток с МД и МОД яичников в пубертатном периоде сравнительно более отягощен тромботическими заболеваниями. В 1-й группе 72,7% родственников обследуемых девушек страдали тромботическими заболеваниями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз, флеботромбоз, тромбоз легочной артерии). В остальных группах тромботический семейный анамнез ( $p<0,001$ ) в три раза был менее отягощен (24,8, 23,7, 27,5%). Наиболее часто (69,7%) тромботический семейный анамнез сочетался ( $p<0,001$ ) с носительством тромбогенных аллельных полиморфизмов у девушек-подростков 1-й группы, тогда как во 2-й группе в 28,9%, в 3-й группе в 19,4%, в 4-й группе в 33,3%.

Оказалось, что у пациенток с ДСТ достоверно чаще ( $p<0,05$ ) выявлено носительство аллельных полиморфизмов протромботической направленности (91,0% в 1-й группе и 97,4% – во 2-й), тогда как в 3 и 4-й группах – соответственно 74,2 и 83,3% ( $p<0,001$ ). Кроме того, у девушек-подростков с ДСТ и НМЦ в периоде полового созревания установлена наибольшая частота встречаемости полиморфизма MTHFR. Каждая вторая пациентка 1-й группы была носителем комбинированной формы врожденной тромбофилии, что предполагает, по современным представлениям, отнесение их в группу высокого тромбогенного риска. При этом отсутствие искомым аллельных полиморфизмов в три раза чаще выявлено у девочек, не имеющих признаков ДСТ.

Изменения общего анализа крови в изучаемых группах касались, прежде всего, особенностей числа и морфологической характеристики тромбоцитов. В частности, установлено достоверное снижение ( $p<0,01$ ) в 1 и 2-й группах по сравнению с девушками 3 и 4-й групп средних значений числа тромбоцитов ( $199,9\pm44,4\times10^9/\text{л}$ ,  $200,8\pm57,9\times10^9/\text{л}$  и  $215,0\pm45,2\times10^9/\text{л}$ ,  $205,9\pm45,6\times10^9/\text{л}$ ). У пациенток с недифференцированными формами ДСТ отмечено достоверное увеличение анизоцитоза тромбоцитов в 1-й группе и увеличение среднего объема тромбоцитов во 2-й группе по сравнению с пациентками, не имеющими недифференцированных форм ДСТ, обусловленное большим количеством молодых форм тромбоцитов и ускорением тромбоцитопоэза.

Известно, что к одним из наиболее частых признаков мезенхимальной дисплазии относится дисфибриногенемия, проявляющаяся в задержке времени самосборки фибрин-мономера (ВСФМ) и образования фибринового сгустка [2, 9]. У обследованных пациенток проведено исследование этого показателя. В частности, ВСФМ было существенно больше в 1 и 2-й группах наблюдений с недифференцированной формой ДСТ ( $45,4\pm0,9$  и  $42,8\pm1,0$  с) в сравнении с пациентками без признаков дисплазии ( $28,7\pm1,1$  – в группе 3 и  $30,7\pm0,46$  с – в группе 4).

В ходе изучения потенциальной роли нарушений общей

мена метионина установлено, что среднее значение уровня гомоцистеина у девочек с недифференцированными формами ДСТ в 1 и 2-й группах ( $10,646 \pm 6,437$ ,  $12,330 \pm 9,291$  мкмоль/л) достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало таковое в 3 и 4-й группе девушек, не имеющих ДСТ ( $7,060 \pm 5,944$ ,  $7,457 \pm 4,540$  мкмоль/л). Характерно, что количество пациенток, имеющих гомоцистеинемия, превышающую верхнюю границу нормативных показателей, более, чем в два раза чаще выявлено ( $p < 0,05$ ) в 1 и 2-й группах (42,9, 46,2%), чем в 3 и 4-й группе (20,0, 14,3%).

### Заключение

Становление менструальной функции у пациенток, имеющих недифференцированные формы ДСТ и НМЦ в пубертатном периоде, происходит на фоне высокой частоты носительства комбинированных форм генетической тромбофилии, что в последующем может оказать негативное воздействие в реализации репродуктивной функции (при вынашивании беременности). Для выявления генетических тромбофилий у девушек-подростков с мезенхимальной дисплазией рекомендуется учитывать данные семейного тромбоцитического анамнеза и проводить комплексное исследование тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, уровня гомоцистеина в крови и определение носительства аллельных ДНК-полиморфизмов. Полученные данные позволяют нам рекомендовать выделение пациенток с недифференцированными формами ДСТ и нарушениями ритма менструаций с момента менархе в группу высокого риска по репродуктивным нарушениям и проводить у них комплексную профилактику разнонаправленных нарушений.

### Литература

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 527 с.
2. Батрак Т.А. Участие нарушений полимеризации мономеров фибрина в генезе различных видов кровоточивости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 1999. – 34 с.
3. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 3. – С. 42–47.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина // Российск. вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 6. – С. 75–80.
5. Нечаева Г.И., Конев В.П., Друк И.В. и др. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Практическое руководство для врачей / под ред. А.И. Мартынова. – Омск, 2011. – 52 с.
6. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями // Гематология и трансфузиология. – 2003. – № 6. – С. 13–14.
7. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек // Гинекология. – 2003. – № 4. – С. 23–25.
8. Dong J.F., Cruz M.A. Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99, No. 3. – P. 586–593.
9. Ravn H.B., Visinger H, Kristensen S.D. Magnesium inhibits platelet activity – an infusion study in healthy volunteers // Thromb. Haemost. – 1996. – Vol. 75, No. 6. – P. 939–944.

Поступила 13.04.2011