

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С АПОПЛЕКСИЕЙ ЯИЧНИКА

Д.С.Лысяк¹, Н.Н.Штель¹, И.В.Жуковец¹, Н.Н.Ковалева²¹Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95²Амурская областная детская клиническая больница, 675005, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 108

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить состояние системы гемостаза у девочек-подростков с апоплексией яичника. Обследовано 90 девочек-подростков с апоплексией яичника. В зависимости от возрастных различий этиологического фактора в развитии апоплексии яичника и течения заболевания все девочки-подростки разделены на 3 группы: 25 в возрасте 13-15 лет (1 группа), 40 в возрасте 16-17 лет (2 группа) и 25 с рецидивом заболевания в возрасте 13-16 лет (3 группа). Группу контроля составили 20 девочек-подростков без гинекологических заболеваний (4 группа). В работе представлены клинические данные, показатели гемограммы и коагуляционной системы гемостаза в период заболевания и при выздоровлении. В результате исследования установлено, что у девочек-подростков 2 и 3 групп частота воспалительных заболеваний гениталий составила 70 и 52%, соответственно, что значительно чаще, чем в 1 группе (8,8%). Геморрагическая форма апоплексии яичника установлена во 2 группе в 10% случаев. В гемограмме у девочек-подростков этой группы наблюдалось снижение количества тромбоцитов по сравнению с контролем ($236,1 \pm 16,2$ и $261,8 \pm 20,7 \times 10^3/\text{мм}^3$, соответственно, $p < 0,05$), абсолютное количество моноцитов в период заболевания было выше (от $0,53$ до $0,57 \times 10^6$), чем в контроле ($0,35 \times 10^6$; $p < 0,001$), при выздоровлении количество их снижалось до контрольных значений (от $0,33$ до $0,46 \times 10^6$; $p < 0,05$). В коагуляционной системе гемостаза при апоплексии яичника выявлена тенденция к гиперкоагуляции, наиболее выраженная при рецидиве заболевания, что в сочетании с местным гемостазом имеет значение в снижении частоты возникновения геморрагической формы апоплексии яичника.

Ключевые слова: девочки-подростки, апоплексия яичника, гемостаз.

SUMMARY

THE STATE OF HAEMOSTASIS SYSTEM IN GIRLS-TEENAGERS WITH OVARIAN APOPLEXY

D.S.Lysyak¹, N.N.Shtel¹, I.V.Zhukovets¹, N.N.Kovaleva²¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Amur Regional Children's Clinical Hospital, 108 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675005, Russian Federation

The purpose of the research is to study the state of haemostasis system in girls-teenagers with ovarian apoplexy. 90 girls-teenagers with ovarian apoplexy were examined. Depending on age differences of the etiologic factor in the development of ovarian apoplexy and the course of the disease all girls-teenagers were divided into 3 groups: 25 at the age of 13-15 years (1-st group), 40 at the age of 16-17 years (2-nd group) and 25 with a relapse of the disease at the age of 13-16 years (3-rd group). The control group included 20 girls-teenagers without gynecologic diseases (4-th group). The clinical data, indices of hemogram and coagulation system of hemostasis during the disease and recovery are presented in the research. As a result of the study it was found out that in the girls-teenagers of the 2-nd and the 3-d groups the frequency of inflammatory diseases of genitals was 70 and 50%, respectively, which is much oftener than in the 1-st group (8.8%). The hemorrhagic form of ovarian apoplexy was in 10% of cases of the 2-nd group. In the hemogram of girls-teenagers of this group the quantity of thrombocytes decreased in comparison with the control (236.1 ± 16.2 and $261.8 \pm 20.7 \times 10^3/\text{mm}^3$, respectively, $p < 0.05$), the absolute quantity of monocytes during the disease was higher (from 0.53 till 0.57×10^6) than in the control group (0.35×10^6 ; $p < 0.001$), during the recovery their quantity decreased up to control indices (from 0.33 till 0.46×10^6 ; $p < 0.05$). In the coagulation system of hemostasis at ovarian apoplexy the tendency to hypercoagulation mostly shown in the relapse of the disease was revealed, which in the combination with local hemostasis influences the decrease of ovarian apoplexy hemorrhagic form frequency.

Key words: girls-teenagers, ovarian apoplexy, haemostasis.

Частота апоплексии яичника (АЯ) у подростков в структуре острых гинекологических заболеваний составляет 17% [2]. АЯ характеризуется кровоизлиянием в полость яичника с разрывом капсулы и внутрибрюшным кровотечением. Фоном для АЯ является предшествовавший воспалительный процесс придатков матки [4]. Рецидивы АЯ достигают 21%, в связи с этим частота хирургического лечения возрастает [7]. У подростков АЯ чаще сопровождается выраженным болевым синдромом и кровоизлиянием в ткань яичника [6]. Возможно, имеет значение интенсивное местное фибринообразование с последующим тромбозом в зоне разрыва яичника, что характерно для локальной формы тромбгеморрагического синдрома [8]. Раннее формирование тромбов происходит за счет активато-

ров свертывания крови, тромбоцитов, лейкоцитарных факторов и снижения антикоагулянтной защиты [1, 9]. У подростков с рецидивом АЯ выявлено увеличение количества лейкоцитов и гранулоцитов в периферической крови [5]. Участие лейкоцитов в наступлении стаза в зоне микроциркуляции и повышение в крови концентрации С-реактивного белка свидетельствуют о закономерной связи процессов воспаления и изменений в системе гемокоагуляции [8]. В литературе имеются публикации, касающиеся изучения состояния системы гемостаза у женщин с АЯ в репродуктивном возрасте, однако у девочек подросткового возраста такие работы немногочисленны [3, 6].

Цель данного исследования – изучить состояние системы гемостаза у девочек-подростков с апоплексией яичника.

Материалы и методы исследования

Обследование девочек-подростков осуществлялось на базе отделения подростковой гинекологии Амурской областной детской клинической больницы. Все исследования выполнены с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ и СР РФ №266 от 19.06.03.

Обследовано 90 девочек-подростков с АЯ. В зависимости от возрастных различий, этиологического фактора в развитии АЯ и течения заболевания, они были разделены на 3 группы: 25 пациенток в возрасте 13-15 лет (1 группа), 40 – в возрасте 16-17 лет (2 группа) и 25 – в возрасте 13-16 лет с рецидивом АЯ (3 группа). Группу контроля составили 20 девочек-подростков без гинекологических заболеваний в возрасте 13-16 лет (4 группа).

Применялись методы общеклинического и специального гинекологического обследования. Исследование гемограммы проводили в период заболевания и при выздоровлении на автоматическом гематологическом анализаторе Drew D3 (США). Коагуляционный гемостаз исследовали в период заболевания. Для исследования коагулограммы использовалась автоматическая коагулологическая лаборатория ACL-200 (Instrumentation Laboratory, США). Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек-подростков проводилось в период заболевания на аппарате Aloka SSD-1700 (Япония) с трансабдоминальным конвексным датчиком с частотой 3,5 и 5,0 МГц.

Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ Statistica 6.0. Итоговые результаты анализируемых показателей каждой выборки представлены в виде $M \pm \Delta$, где M – среднее арифметическое. Для нахождения искомых величин проводились промежуточные вычисления: ошибка среднего арифметического (m). Различие двух сравниваемых величин считалось статистически значимым, если вероятность их тождества была менее

5% ($p < 0,05$). Оценку статистической значимости различий при исследовании количественных показателей производили с использованием параметрического t -критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

Все участницы исследования в анамнезе отмечали детские инфекционные заболевания. Инфекционный индекс в 1 группе составил 1,5, во 2 группе – 1,1 и в 3 группе – 0,9. Хронические соматические заболевания у девочек-подростков в указанных группах диагностированы, соответственно, в 6 (24%), 9 (22,5%) и 10 (40%) случаях, чаще пиелонефрит, гастрит и тонзиллит.

Средний возраст наступления менархе у пациенток в 1 группе составил $12,8 \pm 0,4$ лет и достоверно не отличался от показателей во 2, 3 и 4 группах. Менструальный цикл не установился в 1 группе у 11 (44%), во 2 группе у 4 (10%) и в 3 – у 4 (16%) девочек-подростков. У 40% девочек-подростков 1 группы была олигоменорея, что свидетельствует о нарушении эндокринной регуляции в системе гипоталамус-яичники в связи с физиологической незрелостью организма. На половую жизнь указывали 2 (8%), 30 (75%) и 12 (48%) девочек-подростков в 1, 2 и 3 группах, соответственно. Обращает на себя внимание высокая частота воспалительных заболеваний гениталий у пациенток во 2 и 3 группах (70 и 52%, соответственно) в сравнении с 1 группой (8,8%), что является одним из этиологических факторов АЯ. Аналогичные данные приводят другие авторы [4].

АЯ у девочек-подростков 1 группы произошла на 22-28 день менструального цикла ($n=11$), в период овуляции ($n=8$) и на фоне задержки менструации ($n=6$). Эхографическая картина соответствовала персистенции фолликула ($n=13$) и ретенционной кисты с кровоизлиянием ($n=12$). У пациенток во 2 группе АЯ произошла преимущественно в фазу секреции ($n=28$) и на фоне задержки менструации ($n=12$). Эхографически визуализировалась киста желтого тела с кровоизлиянием ($n=21$), разрыв желтого тела ($n=18$), что свидетельствует об овуляторных менструальных циклах. У пациенток с рецидивом АЯ чаще происходила в фазу секреции ($n=12$), на фоне задержки менструации ($n=8$) и в период овуляции ($n=5$). На эхограмме визуализировалась киста желтого тела ($n=13$), желтое тело с кровоизлиянием ($n=7$) и разрыв преовуляторного фолликула ($n=5$).

У 95,5% девочек-подростков АЯ характеризовалась кровоизлиянием в ткань яичника и выраженным болевым синдромом без признаков внутрибрюшного кровотечения. Геморрагическая форма АЯ была у 4 (10%) пациенток 2 группы в связи с разрывом кисты желтого тела размерами до $6,5 \times 5$ см и кровотечением. Объем кровопотери в пределах 250-300 мл. У 20% пациенток с рецидивом АЯ проводилась лечебно-диагностическая лапароскопия, в 1 и 2 группах – в 2 раза реже. Показаниями для лапароскопии служили стойкий болевой синдром ($n=6$), внутрибрюшное кровотечение ($n=4$) и дифференциальная диагностика с острым ап-

пендицитом ($n=2$). Объем операции: коагуляция дефекта ткани яичника ($n=4$), цистэктомия ($n=4$), резекция яичника ($n=1$) и удаление параовариальной кисты с кровоизлиянием ($n=1$).

Количество эритроцитов и содержание гемоглобина в периферической крови у пациенток с АЯ не отличались от контрольной группы ($p>0,05$) и были в пределах возрастной нормы, что свидетельствует о компенсированной кровопотере. Абсолютное количе-

ство тромбоцитов в периферической крови девочек-подростков 2 группы было ниже, чем в контрольной группе, но находилось в пределах физиологических значений (табл. 1). Снижение средних значений количества тромбоцитов можно объяснить внутрибрюшным кровотечением при разрыве ткани яичника в 4 случаях.

Таблица 1

Показатели содержания эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов в периферической крови у девочек-подростков в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Эритроциты, $\times 10^6/\text{мм}^3$	4,53 $\pm$ 0,15	4,35 $\pm$ 0,15	4,43 $\pm$ 0,15	4,63 $\pm$ 0,15
Гемоглобин, г/л	13,40 $\pm$ 0,59	13,30 $\pm$ 0,45	13,42 $\pm$ 0,52	13,39 $\pm$ 0,38
Тромбоциты, $\times 10^3/\text{мм}^3$	254,22 $\pm$ 17,86	236,14 $\pm$ 16,23*	249,41 $\pm$ 23,09	261,79 $\pm$ 20,72

Примечание: * – статистически достоверные различия показателей в сравнении с 4 (контрольной) группой ($p<0,05$).

В литературе имеются данные о естественной локальной коагуляционной защите, происходящей при повреждении ткани яичника и кровеносных сосудов, которая характеризуется сдвигом в сторону гиперкоагуляции. В раннем формировании тромбозов, наряду с активацией факторов свертывания крови, имеют значение тромбоциты и моноциты периферической крови [1].

В нашем исследовании количество моноцитов в периферической крови в процентном отношении у девочек-подростков с АЯ не отличалось от количества их в контрольной группе (табл. 2). Различие в количестве моноцитов до и после лечения у девочек-подростков 1 и 2 групп статистически не значимо. Однако, при рецидиве АЯ в период выздоровления количество моноцитов в процентном отношении оставалось ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

Абсолютное количество моноцитов в периферической крови у девочек-подростков с АЯ до лечения было выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). При выздоровлении у пациенток во 2 и 3 группах произошло уменьшение содержания моноцитов в 1,6 раза ($p<0,001$) и достоверно не отличалось от значений данного показателя в контрольной группе (табл. 2). Возможно, что увеличение абсолютного количества моноцитов в периферической крови в период АЯ является естественной реакцией на кровотечение, возникшее при разрыве ткани яичника. В этой связи не исключается роль лейкоцитарного фактора в местном гемостазе при нарушении целостности ткани яичника. В предыдущих исследованиях мы отмечали увеличение количества лейкоцитов и гранулоцитов в периферической крови девушек-подростков с рецидивом АЯ [5]. Увеличение количества лейкоцитов в крови, особенно крупных клеток, усиливающих стаз в зоне микроциркуляции, имеет диагностическое значение, поскольку

связь воспаления и изменения в системе коагуляции, согласно данных литературы, является закономерной [1].

У девочек-подростков 1 группы уменьшение абсолютного количества моноцитов при выздоровлении относительно количества их до лечения было статистически не значимо. В связи с тем, что этиологическим фактором АЯ в этой группе является гипопункция яичников вследствие несовершенства эндокринной регуляции, роль моноцитов в местном гемостазе при разрыве ткани яичника имеет меньшее значение, чем у девушек-подростков 2 и 3 групп.

Таблица 2

Количество моноцитов в периферической крови у пациенток в исследуемых группах ($M \pm m$)

Группы	Моноциты	
	%	$\times 10^6$
1	<u>6,37$\pm$0,63</u> 6,23 $\pm$ 0,99	<u>0,54$\pm$0,10**</u> 0,46 $\pm$ 0,03*
2	<u>5,92$\pm$0,54</u> 5,44 $\pm$ 0,71	<u>0,57$\pm$0,08**</u> 0,36 $\pm$ 0,06 [#]
3	<u>5,56$\pm$0,72*</u> 4,57 $\pm$ 1,17*	<u>0,53$\pm$0,09**</u> 0,33 $\pm$ 0,08 [#]
4	6,19 $\pm$ 0,65	0,35 $\pm$ 0,06

Примечание: верхний ряд – показатели до лечения, нижний – после лечения; * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$ – уровень статистической значимости различий показателей с 4 (контрольной) группой; [#] – $p<0,001$ – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения.

При исследовании коагуляционного гемостаза у пациенток с АЯ и девочек из контрольной группы получены следующие результаты (табл. 3). У девочек с АЯ в возрасте 13-15 лет отмечалась хронометрическая нормокоагуляция в I и II фазах внешнего и внутреннего свертывания крови, укорочение фазы фибринооб-

разования за счет некоторого снижения тромбинового времени. Отмечалась тенденция к увеличению содержания фибриногена и значительное увеличение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов ($p < 0,001$), являющихся маркерами тромбинемии.

Таблица 3

Показатели коагуляционной системы гемостаза у девочек-подростков в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Протромбиновый индекс, %	93,89 $\pm$ 6,99	99,56 $\pm$ 5,76	95,73 $\pm$ 5,76	93,14 $\pm$ 9,44
Фибриноген, г/л	3,58 $\pm$ 0,67	2,75 $\pm$ 0,29	3,41 $\pm$ 0,38	2,76 $\pm$ 0,80
Тромбиновое время, с	14,60 $\pm$ 1,42	15,33 $\pm$ 1,38	12,00 $\pm$ 4,30*	17,08 $\pm$ 1,64
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	12,71 $\pm$ 1,28**	8,95 $\pm$ 1,93**	10,13 $\pm$ 2,16**	1,64 $\pm$ 1,43
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	37,00 $\pm$ 4,30	35,00 $\pm$ 4,17	29,75 $\pm$ 7,39	35,40 $\pm$ 1,88

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий показателей с 4 (контрольной) группой.

У девочек-подростков в возрасте 16-17 лет содержание фибриногена в сыворотке крови и показатель активированного частичного тромбопластинового времени достоверно не отличались от значений в контрольной группе. Тромбиновое время было несколько укорочено, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов умеренно повышен ($p < 0,001$). В коагуляционном звене гемостаза у девушек-подростков с рецидивом АЯ были выявлены более выраженные изменения, чем у пациенток в 1 и 2 группах. Данные изменения характеризовались снижением тромбинового времени ($p < 0,01$), более низкими значениями активированного частичного тромбопластинового времени ($p > 0,05$) и повышением уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов ($p < 0,001$) относительно контрольной группы.

У 5 обследованных нами девочек-подростков отмечался третий рецидив АЯ. Возможно, что причины АЯ изучены недостаточно. В литературе имеется сообщение, что продукция эмбриотропных аутоантител в 21,6% и носительство аллеля PL-АП в 27,4% при рецидиве АЯ являются факторами риска разрыва ткани яичника [7]. Это предрасполагает к развитию тромбофилии, диагностика и коррекция которой имеет значение в профилактике рецидивов АЯ.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при АЯ у девочек-подростков увеличивается абсолютное количество моноцитов, снижается количество тромбоцитов в периферической крови, которые участвуют в локальном образовании тромбов. Система гемостаза характеризуется коагуляционной направленностью, более выраженной при ре-

цидиве АЯ, что в сочетании с локальным гемостазом имеет значение в снижении частоты геморрагической формы АЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестн. гематол. 2005. Т.1, №2. С.5–14.
2. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 696 с.
3. Жаркин Н.А. Кравченко Т.Г. Нарушения гемостазиологических свойств крови при апоплексии яичника // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2011. С.297–298.
4. Кулинич С.И., Чертовских М.М., Чертовских М.Н. Проблемы репродуктивной функции после апоплексии яичника // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2010. С.419–420.
5. Лысяк Д.С. Профилактика рецидивов апоплексии яичника у девушек-подростков // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.38. С.61–63.
6. Сирота О.М. Современные подходы к диагностике и лечению апоплексии яичника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2009. 118 с.
7. Тер-Лвакимян А.Э. Современная концепция оказания помощи больным при апоплексии яичника и разрывах доброкачественных кист яичников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 201 с.
8. Шойхет Я.Н., Момот А.П. Дефиниция в учении о синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология. 2009, №3. С.4–10.

9. Koh S.C., Prasad R.N., Fong Y.F. Hemostatic status and fibrinolytic response potential at different phases of the menstrual cycle // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2005. Vol.11, №3. P.295–301.

REFERENCES

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Vestnik gematologii* 2005; 1(2):5–14.

2. Gurkin Yu.A. *Detskaya i podrostkovaya ginekologiya: Rukovodstvo dlya vrachey*. [Children's and teenage gynecology: a management for the doctors]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009.

3. Zharkin N.A. Kravchenko T.G. *Materialy XII Vserossiyskogo nauchnogo forma «Mat' i ditya»* (Materials of XII All-Russia scientific forum «Mother and a child»). Moscow; 2011:297–298.

4. Kulinich S.I., Chertovskikh M.M., Chertovskikh M.N. *Materialy XI Vserossiyskogo nauchnogo forma «Mat' i ditya»* (Materials of XI All-Russia scientific forum «Mother and a child»). Moscow; 2010:419–420.

5. Lysyak D.S. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 38:61–63.

6. Sirota O.M. *Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu apopleksii yaichnika: avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* [The modern approaches to diagnostics and treatment of ovarian apoplexy: abstract of thesis...candidate of medical sciences]. Omsk; 2009.

7. Ter-Lvakimyan A.E. *Sovremennaya kontseptsiya okazaniya pomoshchi bol'nym pri apopleksii yaichnika i razryvakh dobrokachestvennykh kist yaichnikov: avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk* [The modern concept of patients treatment at ovarian apoplexy and ruptures of benign cysts: abstract of thesis...doctor of medical sciences]. Moscow; 2009.

8. Shoykhet Ya.N., Momot A.P. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2009; 4–10.

9. Koh S.C., Prasad R.N., Fong Y.F. Hemostatic status and fibrinolytic response potential at different phases of the menstrual cycle. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2005; 11(3):295–301.

Поступила 12.02.2013

Контактная информация

Денис Сергеевич Лысяк,

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: denis_lysyak@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Denis S. Lysyak,

MD, PhD, Assistant of Department of Obstetrics and Gynecology,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: denis_lysyak@mail.ru