

Пропонована корисна модель відноситься до медицини, зокрема до гематології та до підліткової гінекології. Вона може бути застосована для ранньої діагностики легких та латентних форм коагулопатій і тромбоцитопатій в числі причинних факторів рецидивуючих менорагій у дівчат-підлітків з попереднім діагнозом „пубертатної менометрорагії”. Згідно сучасної класифікації вроджених і набутих коагулопатій і тромбоцитопатій (K1T) під легкими та латентними формами треба розуміти відсутність спонтанної кровоточивості.

Відомий спосіб коагулологічної діагностики порушень у системі плазмового гемостазу з визначенням абсолютного вмісту, тромбоцитів. Дослідження коагуляційного стану за наявності клінічних кровотеч передбачає визначення: швидкості згортання крові (ЧЗ); часу подовженості кровотечі (ЧПК); протромбіновий час (ПЧ) чи протромбіновий індекс (ПІ); активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ); вміст фібриногену (Фі); продукти деградації фібрину (ПДФ); етаноловий тест; кількість тромбоцитів ($\text{px}10^9/\text{л}$ або в %) у периферичному чи венному судинному руслі [1;2;3]. Недоліком способу є дуже низька інформативність вказаних коагулологічних тестів для достовірної діагностики легких та латентних форм K1T [4].

Найбільш близьким є спосіб нозологічної діагностики K1T, до якого лікарі акушери-гінекологи звертаються вкрай рідко, здебільшого за клінічними показаннями наявності життєвонебезпечних великих маткових кровотеч. До того, цей спосіб лабораторних коагулологічних досліджень є високоспеціалізований і на цей час виконується в поодиноких спеціалізованих гемостазіологічних лабораторіях. Спосіб передбачає абсолютне визначення активності факторів системи гемостазу (у % відношенні) : FII, FIV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXIII, FV (фактор Вілебранда); тромбоцитарної ланки гемостазу (вміст тромбоцитів $\text{px}10^9/\text{л}$; морфологія тромбоцитів з тромбоцитограмою (стан грануляції гіаломеру; співвідношення макро-, мезо- та мікроформ платівок); подовження часу кровотечі; стан адгезивності тромбоцитів та індукована агрегація тромбоцитів з адреналіном, АДФ, арахідоновою кислотою, колагеном, ристоцетином [4; 5].

Недолік описаного способу полягає у невизначеності критеріїв оцінки змін в коагулологічних показниках при легких та латентних формах K1T з наявністю рецидивуючих менометрорагій [6; 7; 8].

В основу корисної моделі поставлено задачу проведення своєчасного патогенетичного лікування менометрорагій в підлітковому віці і попередження акушерських кровотеч у породіль. Це досягається проведенням нозологічної діагностики коагулологічних порушень та тромбоцитарної ланки гемостазу у дівчат-підлітків саме на 4-у або 5-у чи 6-у добу менструації.

Коагуляційну та тромбоцитарну ланки гемостазу вивчали шляхом проведення наступних тестів: коагуляційна ланка гемостазу - вміст фібриногену (Фі - нормативні показники - $1,5-4,0\text{г/л}$); протромбіновий час (ПЧ - нормативні показники - $18-20\text{с}$); активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ - нормативні показники - $28-36\text{с}$); активність плазмових факторів згортання крові - Ф-II (нормативні показники - $70-120\%$), Ф-V (нормативні показники - $50-150\%$), Ф-VII (нормативні показники - $70-120\%$), Ф-VIII (нормативні показники - $50-150\%$), Ф-IX (нормативні показники - $50-150\%$), Ф-X (нормативні показники - $50-150\%$), Ф-XI (нормативні показники - $50-150\%$), Ф-XII (нормативні показники - $50-150\%$), Ф-XIII (нормативні показники - $90-110\%$); окремі фактори визначались по необхідності;

тромбоцитарна ланка гемостазу - кількість тромбоцитів (нормативи - $150,0 - 400,0 \times 10^9/\text{л}$); тривалість кровотечі (ЧК - нормативи - $2-4\text{хв.}$); адгезивність тромбоцитів (АДт - нормативи - $40-60\%$); агрегація тромбоцитів до ристоміцину (АР - нормативи - $35-55\%$), до адреналіну (АА - нормативи - $40-60\%$), до АДФ (ААДФ - нормативи - $40-60\%$), до колагену (АК - нормативи - $35-55\%$), до арахідонові кислоти (АарК - нормативи - $35-55\%$).

Спосіб, що пропонується, відпрацьований на групі хворих із спадковими та набутими легкими і латентними формами K1T, які в клінічних проявах геморагічного діатезу мали переважно менометрорагії, що часто повторювалися і не мали стабільного гемостазіологічного ефекту на гормональний (нонавлон, прималют-нор) та стандартній гемостатичній терапії (10% розчин кальція хлориду, ϵ -амінокапронова кислота, етамзілат, рутин) з використанням скорочуючих матку препаратів (окситоцин). Контрольною групою була група здорових донорів (Табл.1).

Виходячи з результатів обстеження, що наведені у таблиці, найбільш інформаційними стосовно відхилень показників функціонального стану тромбоцитів від нормативних показали результати діагностичних тестів протягом 4-ї, 5-ї та 6-ї доби циклу місячних (71% всіх обстежених).

При проведенні нозологічної діагностики легких та латентних форм дизагрегаційних тромбоцитопатій (ДТ), шляхом дослідження функції тромбоцитів одержані статистично достовірні розбіжності в, порівнянні з контролем та з важкими/середньоважкими формами ДТ (Табл.2).

Таблиця 1

Вірогідність підтвердження легких та латентних форм коагулопатій і тромбоцитопатій в залежності від терміну проведення лабораторних тестів при менометрорагіях.

Легкі та латентні форми коагулопатій і тромбоцитопатій $n=21$		Термін проведення лабораторних тестів		
		1-4 доба місячних	4-6 доба місячних	11-15 доба місячних
	Показники функціонального стану тромбоцитів нижчі за норму	$n=7$ (33,3%)	$n=15$ (71,1%)	$n=5$ (23,8%)
	Показники функціонального стану тромбоцитів на нижній межі норми	$n=14$ (66,7%)	$n=6$ (28,9%)	$n=16$ (76,2%)

Таблиця 2

Показники функціональної активності тромбоцитів при різних формах дизагрегаційних тромбоцитопатій (легкі, тяжкі, контроль)

Нозоформи	Показники агрегації тромбоцитів з різними індукторами				
	АА (%)	АР (%)	ААДФ (%)	АК (%)	АарК (%)
ДТ легкі (n=47)	22,6±0,46 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	28,6±5,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	33,4±4,9 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	29,5±2,9 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	30,7±5,1 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
ДТ тяжкі (n=10)	11,2±0,5	12,4±4,2	12,2±4,7	15,0±0,5	15,1±0,4
Контроль (n=20)	48,7±5,3	48,14±5,6	50,3±5,6	50,3±4,3	49,6±4,6

Примітка: p₁ - коефіцієнт достовірності порівняно з лабораторними показниками практично здорових осіб;
p₂ - коефіцієнт достовірності порівняно з тяжкими і середньої тяжкості формами ДТ.

Так, при дослідженні функціональної активності тромбоцитів із застосуванням таких індукторів агрегації, як адреналін (АА), ристоцетин (АР), аденозиндифосфорна кислота (ААДФ), колаген (АК), арахідонова кислота (АарК), показники агрегатограми при легких та латентних формах ДТ були також знижені порівняно з контролем, але в меншій мірі, ніж при важких та середньої важкості ДТ.

Окрема форма спадкової тромбоцитопатії є хвороба Віллебранда (ХВ), яка асоційована з дефектом активності ФВІІІ. На думку ряду дослідників хвороба Віллебранда вважається найбільш поширеним геморагічним захворюванням, а менометрорагії є одним з найбільш розповсюджених клінічних проявів ХВ - до 32,0-60,0% випадків [9; 10]. В наших дослідженнях при проведенні нозологічної діагностики ХВ виявлене суттєве зниження (p<0,01) порівняно з показниками практично здорових осіб ристоцетинагрегації тромбоцитів та рівня активності ФУШ, а також статистично достовірні відмінності (p<0,01) ристоцетинагрегації тромбоцитів та рівня активності ФУШ порівняно з цими показниками при тяжких і середньої тяжкості ХВ (Табл.3).

Таблиця 3

Лабораторні показники при різних формах/ступенях
важкості хвороби Віллебранда (легкі, тяжкі, контроль)

Форма ХВ	Показники агрегації тромбоцитів з різними індукторами					
	АА (%)	АР (%)	ААДФ(%)	АК (%)	АарК(%)	ФВІІІ(%)
ХВ легка (n=86)	41,78±0,5	25,5±5,5 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	44,1±4,7	45,1±4,7	45,3±5,1	38,9±5,5 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
ХВ тяжка (n=10)	44,5±0,4	9,0±4,0	45,2±2,9	44,8±4,1	48,0±6,0	9,0±4,2
Контроль (n=20)	48,7±5,3	48,1±5,6	50,3±5,6	50,3±4,3	49,6±4,6	106,3±18,2

Примітка: p₁ - достовірність розбіжностей показників порівняно з лабораторними показниками практично здорових осіб;
p₂ - достовірність розбіжностей тесту порівняно з тяжкими і середньої тяжкості формами ХВ.

Приклад 1. Хвора Т., 14 років, поступила до відділу хірургічної гематології для обстеження з діагнозом „Хвороба Віллебранда ?”.

З анамнезу : носові кровотечі з двох років по теперішній час, тривалі кровотечі (2-4 години) з поверхневих ран, кровотечі після екстракції зубів до 4 годин, після встановлення у віці 13 років менструальної функції - рецидивуючі менометрорагії. В сімейному анамнезі - у матері спостерігалися схожі геморагічні прояви.

При проведенні скринінг-діагностики гіпокоагуляційного синдрому (тривалість кровотечі <2,0хв.; кількість тромбоцитів - 240,0х10⁹/л; вміст фібриногену - 2,5г/л; протромбіновий час - 28,0с при нормі 16-20с; активований парціальний тромбіновий час - 33,0с) було встановлено попередній діагноз: „Гіпопроконвертинемія?”. Після дослідження рівня активності ФВІІ, який складав 21,0% встановлено заключний діагноз: „Гіпопроконвертинемія, легка форма”.

Приклад 2. Хвора С, 15 років, поступила до відділу хірургічної гематології з діагнозом : „Рецидивуюча менометрорагія. Коагулопатія ?”. До цього пацієнтка знаходилась на амбулаторному лікуванні у зв'язку з рецидивуючою менрагією. Після проведення гормональної та неспецифічної гемостатичної терапії кровотеча не зупинялась.

Під час збору анамнезу було з'ясовано, що з 5-6 років у хворої мали місце носові та ясні кровотечі, післятравматичні гематоми. Бабуся пацієнтки за материнською лінією померла у 45 років від кровотечі під час операції. У матері хворої до пологів спостерігалися менометрорагії та носові кровотечі.

По теперішній час за медичною допомогою з приводу геморагічних проявів пацієнтка не зверталась.

При проведенні скринінг-діагностики гіпокоагуляційного синдрому були отримані дані, що свідчили про комбіноване порушення внутрішнього шляху згортання крові та тромбоцитарної ланки гемостазу : тривалість кровотечі -6хв.30с (нормативи 2,0-4,0хв.); кількість тромбоцитів - 200,0х10⁹/л; вміст фібриногену - 2,5г/л; протромбіновий час - 17,0с; активований парціальний тромбoplastиновий час - 49,1с (нормативи 32,0±5,0 с); адгезивність тромбоцитів — 29,0% (нормативи 40,0-60,0%). Встановлено попередній діагноз:“Хвороба Віллебранда”. В процесі подальшого лабораторного дослідження були отримані наступні дані: тест агрегації тромбоцитів з адреналіном - 40,3%; агрегація тромбоцитів з індуктором арахідоновою кислотою - 45,0%; агрегація з колагеном - 50,1%; тест агрегації з індукцією АДФ - 48,6%; агрегація тромбоцитів з індукцією ристоміцином -

24,1% (норматив 40,0-60,0%); рівень активності ФVIII - 33,0% (норматив 50,0-150,0%); рівень активності ФІХ - 105,0%; рівень активності ФХІ - 111,6%.

На основі узагальнених даних клініко-лабораторних досліджень було встановлено заключний діагноз: „Хвороба Віллебранда, легка форма, 1 тип”.

Таким чином, у заявленому способі визначена характерна асоціація лабораторних порушень в системі гемостазу, як плазмової, так і тромбоцитарної ланок, при розширеному коагулологічному обстеженні (включно з тестами функціональної активності тромбоцитів) дівчат-підлітків на 4-у або 5-у чи 6-у добу менструації. Доказано, що в ці терміни менструальної кровотечі гемостазіологічні показники мають найбільші відхилення від нормативних.

Особливо доцільний пропонується спосіб коагулологічного обстеження у підлітків з рецидивуючими менорагіями, у яких при первинному обстеженні системи гемостазу не виявленні гемостазіологічні порушення і не встановлені дисгормональні причини менометрагій.

Джерела інформації:

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - М: "Ньюдиамед", 2001. - 286с.

2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. - М.: МИА, 2000.-332с.

3. Мельник О.О. Скринінгові методи дослідження // Лабораторна діагностика. - 2002. - №2. - С.40-45.

4. Момот А.П. Принципы, методы и средства лабораторной диагностики патологии гемостаза на современном этапе // Лабораторная диагностика.-2004.-№2.-С.52-70.

5. Виговська Я.І. Геморагічні захворювання. - Львів: БАТ Бібльос, 1999. -240с.

6. Brenner P.F. Differential diagnosis of abnormal uterin bleeding // Am. J. Obstet. Gynecol.- 1996.- №175, Suppl.2.- P.766-769.

7. Lusher J.M. Systemic causes of excessive uterine bleeding // Semin. Hematol. -1999.- Vol.36, Suppl.4.- P.10-20.

8. Болезнь Виллебранда в практике врача акушера-гинеколога / А.Д. Макацария, С.Г. Брагинская, А. Синха и др. -М.: „Руссо”, 2000.- 188с.

9. Dilley A., Drews C, Miller C. et. al. Von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2000.- Vol.183, №5.-P.1271-1277.

10. Stefanska E., Vertun-Baranowska B., Windyga J., Lopaciuk S. VonWillebrand disease in women with menorrhagia // Ginekol. Pol.- 2004,- Vol.75, №1.- P.47-52.