

Каиров Г.Т.¹, Клименкова В.Ф.², Тютрин И.И.¹, Удут В.В.³**Гемостатический потенциал цельной крови в динамике нормального менструального цикла здоровых женщин**¹ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск²ОГАУЗ Областной перинатальный центр, г. Томск³НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга СО РАН, г. ТомскKairov G.T.¹, Klimenkova V.F.², Tjutrin I.I.¹, Udut V.V.³**The hemostatic potential of whole blood during the normal menstrual cycle of healthy women**¹Siberian state medical university, Tomsk, Russia²Regional perinatal center, Tomsk, Russia³Scientific Research Institute of Pharmacology & Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia**Abstract**

In 34 healthy women aged 31±4.7 years are studied the state of vascular - platelet, coagulatory and anticoagulant part of the hemostasis and fibrinolytic activity in follicular (day 2-6), ovulatory (day 12-16) and luteal (day 21-25) phase of a regular menstrual cycle. According to the global test of low frequency piezo thromboelastography, hemostatic potential of whole blood in the dynamics of the normal menstrual cycle of healthy women is characterized by three activity levels: normo-, hyper- and hypocoagulation state. During the follicular phase of hypocoagulation are observed the shift of the haemostatic capacity of blood. The surgical intervention in this phase of the cycle is associated with a high risk of hemorrhagic complications in the intra- and postoperative periods. Surgical intervention in the ovulatory phase of the menstrual cycle is associated with high risk clinical implementation of thrombotic complications in the surgical operations and in postoperational period. In the luteal phase of the cycle revealed a normal hemostatic capacity of whole blood. In this phase of the menstrual cycle the risk of bleeding and thrombotic complications of surgical intervention is minimal. When performing urgent surgical intervention must take into account the level of activity of the hemostatic potential of the blood in different phases of the menstrual cycle.

Keywords: menstrual cycle, estradiol, progesterone, follitropin, lutropin, hemostasis, piezothromboelastography, hemostatic potentials**Ключевые слова:** гемостатический потенциал, кровь, женщины**Актуальность**

Литературные сведения последних десяти лет, отражающие результаты изучения гемостатического потенциала крови в различные фазы нормального менструального цикла по данным одноступенчатых рутинных лабораторных тестов, - мозаичны и нередко противоречивы [4-6]. При этом, хирургическое вмешательство, особенно экстренное, у таких пациенток представляет собой серьезную лечебную проблему, связанную с традиционным представлением о высоком риске развития геморрагических осложнений на этапах хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде. Общепринятой тактикой в такой клинической ситуации является отмена плановой операции до завершения менструального кровотечения, а urgentные вмешательства проводятся по абсолютным показаниям. Наряду с этим, преходящие вегетативные дисфункции, неизбежно сопровождающие этот физиологический процесс [1,2], существенно увеличивают уровень «тревоги ожидания» плановой операции и «госпитальную тревожность» [1], которые являются дополнительными факторами риска развития различных осложнений при выполнении планового хирургического вмешательства даже по окончании менструации. На наш взгляд, причиной общепринятой тактики отмены плановой операции с началом менструального кровотечения является несовершенство одноступенчатых методов лабораторной диагностики функционального состояния системы гемостаза у таких пациенток, основанных на оценке уровня факторов гемокоагуляции и хронометрических показателей свертывания крови, без учета скорости взаимодействия сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагулянтного, фибринолитического звеньев исследуемой системы и всего многообразия клеточных про- и антикоагулянтных факторов внутрисосудистого пространства. При этом предполагается, что по совокупности отклонений от референсных величин одного или нескольких показателей возможно определить состояние исследуемой системы в целом. Очевидно, что адекватная интегральная оценка гемостатического потенциала крови в различные фазы менструального цикла возможна только с помощью глобальных тестов (тромбоэластографии, теста генерации тромбина). В доступной нам отечественной и зарубежной литературе, с глубиной поиска 5 лет, мы не нашли сведений об исследовании гемостатического потенциала крови в динамике нормального менструального цикла методом тромбоэластографии.

Цель исследования: изучить с помощью глобального теста, - низкочастотной пьезотромбоэластографии, - гемостатический потенциал цельной крови в динамике нормального менструального цикла здоровых женщин.

Материал и методы

У 34 условно здоровых женщин в возрасте 31±4,7 лет изучен гемостатический потенциал цельной крови в фолликулярную, овulatoryную и лютеиновую фазы регулярного менструального цикла. Методом низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» с использованием компьютерной программы ИКС «ГЕМО-3» исследованы состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагулянтного звеньев системы гемостаза и фибринолитической активности крови.

Таблица 1. Основные показатели низкочастотной пьезотромбоэластографии и гормональной активности здоровых женщин в фолликулярную, овуляторную и лютеиновую фазы менструального цикла, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Фазы менструального цикла		
	Фолликулярная	Овуляторная	Лютеиновая
<i>Низкочастотная пьезотромбоэластография (n=34)</i>			
ИКК (отн. ед)	10,3 [6,8; 14,3]	6,3 [0; 18,8] ***	21,5 [5; 28] ^^
КТА (отн. ед)	32,8 [29; 38,5] °°°	60,7 [41,7; 75] *	49 [32; 55,6]^
t ₃ (мин)	9,2 [7,7; 10,7] °°°	4,5 [3,8; 5,2] **	5,7 [4,8; 7,7] ^^
ИКД (отн. ед)	38 [32,1; 43,5] °°°	63,4 [52; 76,9] **	51,6 [41; 58,3] ^
ИПС (отн. ед)	11,9 [9,3; 16,2]	14,6 [13; 16,4]	13,7 [11,6; 16,2]
t ₅ (мин)	29,7 [25; 33,1] °	20 [15,9; 28,2] **	20,2 [18,6; 26,6] ^^
МА (отн. ед)	502,5 [455; 558] °	425,5 [397,5; 508,5]	474 [422; 513]
ИТС (отн. ед)	17,8 [15,5; 20] °	20,9 [18,4; 25,2] *	22,4 [18,5; 25,3] ^
ИРЛС (отн. ед)	1,7 [0,6; 3]	1,0 [0,4; 2,7]	2,2 [0,4; 3,2]
<i>Гормональная активность (n=34)</i>			
Эстрадиол (пмоль/л)	137,6 [39,6; 544,6] ^x	294,6 [36,7; 834,6] ^x	116,4 [131; 455]
Прогестерон (нмоль/л)	2,4 [0,32; 2,23] ^x	5,1 [0,48; 9,41] ^x	38,9 [10,5; 95,5]
Лютропин (мМЕ/мл) мМЕ/мл мМЕ/мл	4,5 [1,4; 15,3] ^x	67 [19,9; 140,6] ^x	3,9 [0,8; 13,4]
Фоллитропин (мМЕ/мл)	6 [3,2; 12,2] ^x	11,4 [6,6; 24,6] ^x	3,9 [1,6; 6,8]

Примечание: n – число обследованных; Ме - медиана; LQ - нижний квартиль; UQ - верхний квартиль; отн. ед – относительные единицы; мин - минут; НПТЭГ - низкочастотная пьезотромбоэластография; ° - p₁<0,05; °° - p₁<0,01; °°° - p₁<0,001 – статистически значимые различия между показателями НПТЭГ в фолликулярную и овуляторную фазу менструального цикла; * - p₁<0,05; ** - p₁<0,01; *** - p₁<0,001 – достоверные различия между показателями НПТЭГ в овуляторную и лютеиновую фазу менструального цикла; ^ - p₂<0,05; ^^ - p₂<0,01; ^^ - p₂<0,001 – статистически значимые различия между показателями НПТЭГ в фолликулярную и лютеиновую фазу менструального цикла; ^x - статистически значимые различия (p<0,05) уровня гормона в сравнении с лютеиновой фазой менструального цикла

Анализировали основные показатели НПТЭГ: ИКК – интенсивность контактной коагуляции, КТА – константа тромбиновой активности, ИКД – интенсивность коагуляционного драйва, t₃ – время свёртывания крови, ИПС – интенсивность полимеризации сгустка, t₅ – время образования поперечно сшитого фибрина, МА – максимальная плотность сгустка, ИТС - интенсивность тотального свертывания, ИРЛС – интенсивность ретракции и лизиса сгустка [3]. Верификация фазы менструального цикла проводилась по уровню эстрадиола, прогестерона, фоллитропина и лютропина, содержание которых определяли на иммунохимическом анализаторе "ELECTICA" "Adaltis S.r.l." (Италия) с помощью одноименных тест-систем Eclectica, согласно прилагаемым инструкциям фирмы-производителя. Статистическая обработка результатов исследования проводилась в среде пакета Statistica 6.0. Проверка нормальности распределения показателей выполнялась с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. Так как распределение выборок отличалось от нормального, рассчитывали медиану (Ме), нижний квартиль (LQ) и верхний квартиль (UQ). Для оценки достоверности различий выборок использовали критерий Манна-Уитни (U-тест). Различия считали достоверными при уровне значимости p<0,05. Результаты представлены в таблице.

Результаты

Как видно из данных таблицы, на этапе предварительно зарождающегося сгустка, - характеризующего агрегационную активность форменных элементов крови и I-II фазы гемокоагуляции, - интенсивность контактной коагуляции возрастает в 3,4 раза (p<0,001) в лютеиновую фазу и в 2 раза (p<0,01) в фолликулярную фазу менструального цикла, в сравнении с овуляторной фазой цикла. Время свертывания крови (ВСК) укорачивается в овуляторную фазу на 21% (p<0,01) и удлиняется в фолликулярную фазу цикла на 39% (p<0,001), по сравнению с лютеиновой фазой менструального цикла, ВСК при которой соответствует общепринятой норме свертывания крови. Интенсивность протеолитического этапа III-ей фазы свертывания крови возрастает в овуляторную фазу на 33% (p<0,05) и снижается на 24% (p<0,05) в фолликулярную фазу цикла, при сравнении с лютеиновой фазой цикла. При этом интенсивность полимеризации сгустка III-ей фазы гемокоагуляции в овуляторную фазу увеличивается на 23% (p<0,01), а в фолликулярную фазу регистрируется снижение этого показателя на 36% (p<0,05), в сравнении с лютеиновой фазой менструального цикла.

Выводы:

1. По данным глобального теста- низкочастотной пьезотромбоэластографии гемостатический потенциал цельной крови в динамике нормального менструального цикла здоровых женщин характеризуется тремя уровнями активности: нормо-, гипер- и гипокоагуляционным состоянием.
2. В фолликулярную фазу наблюдается гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала крови. Выполнение хирургического вмешательства в эту фазу цикла сопряжено с риском развития геморрагических осложнений в интра- и послеоперационном периодах.
3. В овуляторную фазу цикла регистрируется гиперкоагуляционное состояние гемостатического потенциала крови. Хирургическое вмешательство в овуляторную фазу менструального цикла связано с риском клинической реализации тромботических осложнений на этапах и операции и в послеоперационном периоде.
4. В лютеиновую фазу цикла гемостатический потенциал крови соответствует нормокоагуляции. В эту фазу менструального цикла риск развития кровотечений и тромботических осложнений при хирургическом вмешательстве минимальный.
5. При выполнении ургентного хирургического вмешательства на фоне менструального кровотечения необходимо учитывать состояние гемостатического потенциала крови в различные фазы менструального цикла.

Литература

1. Березанцев А. Ю. Теоретические и практические аспекты соматоформных расстройств и психосоматики (сообщение 1) / А.Ю. Березанцев // Российский психиатрический журнал.-2001.-№ 5.-С. 4-10.
2. Максимова Н.В. О работе медицинского психолога с женщинами репродуктивного возраста [Электронный ресурс] / Н.В. Максимова, Е.Ю. Лазарева // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн.-2013.-№ 1(1).- Режим доступа: <http://medpsy.ru/climp>.
3. Тютрин, И.И. Функциональное состояние системы гемостаза беременных, по данным «глобального» теста низкочастотной пьезотромбоэластографии / И.И. Тютрин, В.В. Удут, В.Ф. Клименкова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2014.-№ 2.- С.61-67.
4. Chairati R. et al. Thrombin potential is higher during the luteal phase than during the follicular phase of a normal menstrual cycle // Human Reproduction.-2013.-Vol.28,N.7.- P. 1846-18524.
5. Marieke Knol H. et al. Haemostatic variables during normal menstrual cycle // Thrombosis and Haemostasis.-2012.-Vol.107, N.1.-P.22-29.
6. Mihm M., Gangooly S., Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women // Anim. Reprod. Sci.-2011.-Vol.124.-P. 229-236.