

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-83-92



# Особенности состояния свёртывающей системы крови у больных с миомой матки (обзор литературы)

Л.А. Озолина, А.О. Белоусова, С.Э. Усеинова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

В настоящее время одно из наиболее часто встречаемых гинекологических заболеваний — это миома матки, лечение которой во многих случаях проводится хирургическим путём, вместе с тем широко используется и гормональная терапия. Гинекологам обязательно нужно учитывать все аспекты состояния пациенток во время лечения, в том числе и состояние свёртывающей системы крови. Особенности гемостаза влияют на развитие заболевания, особенности и исход самой операции, течение послеоперационного периода, а также на возможность проведения необходимой медикаментозной терапии и её результаты. В данном обзоре литературы отражены результаты исследований отечественных и зарубежных авторов, касающиеся состояния системы гемостаза у больных с миомой матки, включая влияние проводимой у них гормональной, антиоксидантной и дезагрегантной терапии. Проведённые исследования позволили авторам прогнозировать у больных возможность кровотечений и тромбоэмболических осложнений, а также роста миомы матки, чтобы своевременно провести коррекцию гемостаза и улучшить результаты лечения больных с данной патологией.

**Ключевые слова:** миома матки; гемостаз; свёртывающая система крови; аномальное маточное кровотечение.

## Как цитировать:

Озолина Л.А., Белоусова А.О., Усеинова С.Э. Особенности состояния свёртывающей системы крови у больных с миомой матки (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 83–92. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-83-92

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-83-92

# Features of the blood coagulation system status in patients with uterine fibroids: a literature review

Lyudmila A. Ozolinya, Alina O. Belousova, Sofiya E. Useinova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Currently, uterine fibroids are one of the most common gynecological diseases, with surgical treatments provided in many cases, but hormone therapy is widely used. Gynecologists must consider all aspects of the patient's condition during treatment, including the blood coagulation system status. Features of hemostasis affect the disease development, features and outcomes of the operation, and the postoperative period course, as well as the possibility of carrying out the necessary drug therapy and its results. This literature review reflects the results of research by domestic and foreign authors regarding the hemostasis system status in patients with uterine fibroids, including the effect of hormonal, antioxidant, and disaggregate therapy. The studies conducted allowed the authors to predict the possibility of bleeding and thromboembolic complications in patients, as well as the growth of uterine fibroids, to timely correct hemostasis and improve the treatment results in patients with this pathology.

**Keywords:** uterine fibroids; hemostasis; blood coagulation system; abnormal uterine bleeding.

## To cite this article:

Ozolinya LA, Belousova AO, Useinova SE. Features of the blood coagulation system status in patients with uterine fibroids: a literature review. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):83–92. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-83-92

Received: 21.12.2021

Accepted: 19.02.2022

Published: 25.06.2022

Миома матки — одно из самых распространённых гинекологических заболеваний у женщин, оно занимает второе место по встречаемости среди всех гинекологических заболеваний [1] и является одной из возможных причин нарушений репродуктивного здоровья у 35–70% женщин [2]. Не вызывает сомнений тот факт, что миома матки — это гормонозависимая опухоль, подверженная воздействию изменений гормонального статуса организма, а нарушения в секреции половых гормонов могут быть также и причиной гемостазиологических сдвигов [3]. Наличие миомы матки и изменения в системе гемостаза предрасполагают к развитию аномальных маточных кровотечений (АМК), а также к возникновению тромбоза сосудов, известны даже случаи тромбоза лёгочных артерий (ТЭЛА). Имеющиеся изменения в состоянии свёртывающей системы крови усугубляются при назначении пациенткам гормональной терапии, при хирургическом лечении, воспалительных процессах, тяжёлой хронической экстрагенитальной патологии.

К настоящему времени проведено большое количество исследований состояния свёртывающей системы крови у больных с миомой матки. Так, по данным Е.А. Винокуровой (2004), у пациенток с миомой матки, по сравнению со здоровыми женщинами, выявлена активация свёртывания крови по целому ряду тестов, и изменения касались всех звеньев системы гемостаза. Активация тромбоцитов у больных с миомой матки проявлялась в увеличении (в 7 раз) числа тромбоцитарных агрегатов, состоящих из 4-х клеток и более, с одновременным уменьшением (в 2 раза) числа малых тромбоцитарных агрегатов и увеличением концентрации тромбоцитарного фактора 3. По сравнению со здоровыми женщинами, у больных с миомой матки число дискоцитов было увеличено в 2 раза, а число активированных форм тромбоцитов (сфероцитов и сферозхиноцитов) уменьшено в 2 и 3 раза соответственно, что, возможно, связано с участием их во внутрисосудистом свёртывании. Заслуживают внимания и выявленные изменения в коагуляционном звене гемостаза на фоне лечения. У большинства пациенток отмечено увеличение тромбинового времени (ТВ) и международного нормализованного соотношения (МНО), а также удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что свидетельствовало о снижении коагуляционного потенциала, возможно, вызванного начинающейся коагулопатией потребления. Учитывая изначально имевшуюся повышенную активность сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена, возникала и повышенная активность фибринолитического звена, и результатом этого стали снижение индекса резерва плазминогена, уменьшение уровня анти-тромбина III, увеличение в 1,5 раза содержания продуктов деградации фибрина (ПДФ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) [1].

Заслуживает также внимания исследование, проведённое И.Е. Рогожиной и соавт. (2011), в котором

выполнено сравнительное исследование состояния системы гемостаза у пациенток с миомой матки на фоне различных методов лечения. В исследовании участвовали 192 пациентки: 48 — с миомой матки и АМК, у которых осуществляли эмболизацию маточных артерий (ЗМА) (основная группа); 65 — с миомой матки и АМК, которым выполняли гистерэктомию абдоминальным доступом (АГ) (группа сравнения), 49 пациенток с миомой матки без кровотечения, которые практически не получали лечения (1-я контрольная группа), и 30 женщин без выраженной генитальной патологии (2-я контрольная группа). Всем пациенткам проводили стандартное клиничко-лабораторное обследование. Изучение вязкости крови в обследуемых группах не показало каких-либо достоверно значимых различий в показателях [2]. Анализ тромбоцитарного звена системы гемостаза основывался на оценке количества и агрегационной способности тромбоцитов и показал, что у большинства больных с миомой матки количество тромбоцитов несколько понижено по сравнению со 2-й контрольной группой. Вместе с тем отмечено повышение агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции её АДФ.

Нельзя не отметить, что снижение уровня тромбоцитов при сниженных показателях гематокрита авторы рассматривали как положительное изменение, так как оно способствовало сохранению текучести крови. При исследовании показателей прокоагулянтного звена системы гемостаза в группах обследуемых обнаружены незначительные колебания концентрации фибриногена до начала лечения — от 2,4 до 4,0 г/л, но средняя величина этого показателя не отличалась от нормы. В то же время по коагуляционным тестам, характеризующим суммарную активность факторов прокоагулянтного звена системы гемостаза — таких, как АЧТВ, до начала лечения наблюдалось достоверное его укорочение у больных с миомой матки по сравнению с данным параметром во 2-й контрольной группе. Аналогичная ситуация прослежена и с изменением протромбинового индекса (ПТИ) у пациенток с миомой матки. В послеоперационном периоде в основной группе и группе сравнения отмечено некоторое повышение концентрации фибриногена, удлинение АЧТВ, повышение ПТИ, однако достоверной разницы между показателями до и после хирургического вмешательства, а также между показателями пациенток в основной группе, группе сравнения и в 1-й контрольной группе не выявлено ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем у всех пациенток, кроме 2-й контрольной группы, констатируется активация фибринолиза, так как у всех больных с миомой матки зафиксировано значительное повышение (в 4,0 раза) содержания в крови РФМК [2].

При сравнении результатов этих двух исследований можно констатировать, что комплексное изучение системы гемостаза показало изначально присутствующую у всех больных с миомой матки гиперкоагуляцию с одновременной активацией процессов фибринолиза.

Несмотря на выявленные изменения гемостазиограммы до начала лечения, состояние системы гемостаза расценили как компенсированное, и дополнительную терапию, направленную на коррекцию гемостаза, до начала лечения у больных с миомой матки не проводили. При динамическом исследовании показателей гемостазиограммы И.Е. Рогожина и соавт. (2011) отметили ещё большее прогрессирование активации коагуляционного потенциала у больных с миомой матки после ЭМА и АГ, что в послеоперационном периоде требовало особого наблюдения и назначения антикоагулянтной терапии для профилактики тромбозов [2]. Принимая во внимание тот факт, что миома матки — гормонозависимая опухоль, подверженная воздействию изменений гормонального статуса организма, авторы считают, что именно нарушения в секреции половых гормонов являются причиной выраженных гемостазиологических сдвигов у больных с миомой матки. Об этом свидетельствует повышение коагуляционной активности у больных с миомой матки даже при отсутствии клинических проявлений заболевания. Так, у большинства больных выявлена высокая агрегационная активность тромбоцитов, со стороны плазменного звена гемостаза — удлинение АЧТВ и ПТВ, кроме того, увеличение РФМК на фоне компенсированных показателей антикоагулянтного звена, а у больных с миомой матки в сочетании с анемией отмечали также дисбаланс между прокоагулянтным и антикоагулянтным звеньями гемостаза [3].

Немаловажно влияние гормональной терапии миомы матки и её осложнений на состояние свёртывающей системы крови. По данным Н.Ф. Хворостухиной и соавт. (2016), установлено превалирование гиперваскулярного типа опухоли (90,7%;  $n=39$ ) при миоме матки, осложнённой геморрагическим синдромом на фоне гормонотерапии, с повышением систолического кровотока в маточных артериях (в 1,8 раза), увеличением индекса резистентности (в 1,6 раза) и снижением диастолического кровотока (в 2,5 раза). Возникновение геморрагического синдрома на фоне гормонотерапии миомы матки ассоциировалось с обострением хронических урогенитальных инфекций, способствующих развитию нарушений гемостатического потенциала крови (гиперкоагуляция, снижение числа тромбоцитов и их агрегационной способности, угнетение фибринолиза, повышение продуктов паракоагуляции) [4].

При отсутствии правильного лечения миомы матки её быстрый рост может приводить к серьёзным сосудистым осложнениям, вплоть до ТЭЛА. Известно немало случаев, когда больные с миомой матки поступали в стационар в тяжёлом состоянии, с массивной ТЭЛА. Недавно в литературе представлен клинический случай возникновения массивной ТЭЛА у больной с миомой матки больших размеров, имеющей также экстрагенитальную патологию: жёлчнокаменную болезнь, железодефицитную анемию и варикозную болезнь нижних конечностей. При обследовании больной установлено, что имеющаяся

множественная миома матки частично некротизирована. Во избежание рецидива ТЭЛА проведена имплантация кава-фильтра, выполнена эмболизация маточных артерий и произведено трансцервикальное удаление субмукозной некротизированной миомы. После хирургических вмешательств назначили антикоагулянтную терапию, а выполнение гистерэктомии решили отложить до стабилизации состояния больной [5].

Пациентки с венозными тромбозами и ТЭЛА на фоне миомы матки периодически поступают в многопрофильные больницы, а ранее перенесённые венозные тромбозы — доказанный фактор риска развития повторных ВТЭО. Согласно Клиническим рекомендациям (протоколу) «Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» (2014), при наличии риска повторных ВТЭО во избежание их развития, например, в послеоперационном периоде, пациенткам следует назначать низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин (НФГ), а также механическую профилактику в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии нижних конечностей во время операции. Назначение НМГ в профилактических дозах не требует контроля состояния свёртывающей системы крови, но до назначения НМГ нужно исключить тромбоцитопению. НМГ противопоказан, если уровень тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Преимущество НМГ — более длительный период полураспада, поэтому НМГ достаточно назначать 1–2 раза в сутки, тогда как НФГ назначают 2–4 раза в сутки, кроме того, при назначении НМГ риск геморрагических осложнений существенно ниже, чем при назначении НФГ [6].

АМК — частые осложнения у больных с миомой матки, получающих антикоагулянтную терапию в связи с сердечно-сосудистой патологией. В ретроспективном исследовании А. Sjölander и соавт. (2020) [цит. по: 7] доля больных, предъявляющих жалобы на обильные менструальные кровотечения, среди всех обследуемых увеличилась с 17,8 до 29,5% после назначения им антикоагулянтной терапии. АМК усугубляются не только на фоне приёма антагонистов витамина К (непрямых антикоагулянтов), но и при комбинированной дезагрегантной терапии. Так, при назначении новых пероральных антикоагулянтов по поводу фибрилляции предсердий в перименопаузальном периоде не всегда оценивается их безопасность в отношении возникновения АМК. Последствия назначения моно- или двойной дезагрегантной терапии (ДДТ) часто игнорировались или недооценивались лечащими врачами. В частности, ДДТ, назначенная после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), у менструирующих пациенток приводит к обильному маточному кровотечению, увеличивает риск анемии, что нежелательно при ишемической болезни сердца (ИБС). Выявление у пациенток кардиологического профиля сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития геморрагических осложнений, должно быть неотъемлемой частью первичного

обследования. В связи с ростом числа женщин, получающих антикоагулянтную и/или дезагрегантную терапию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, распространённость АМК увеличивается. Лечение пациенток с ИБС и миомой матки должно проводиться совместно кардиологом и гинекологом, при этом на первом этапе лечения следует выполнить ЧКВ ввиду превалирующего значения ИБС как состояния, угрожающего жизни больной. Кардиолог должен оценить состояние пациентки перед началом ДДТ, гематологические параметры при АМК, возможность отмены ДДТ при возникновении патологических кровотечений, а также своевременно направить к гинекологу для дальнейшего обследования и лечения гинекологической патологии. Гинекологу следует провести оценку гинекологического анамнеза, выполнить УЗИ с цветовым доплеровским картированием органов малого таза, а также избегать назначения гормонального лечения, повышающего тромбогенный потенциал, при установленном диагнозе ИБС, перенесённом ишемическом инсульте или венозных тромбоэмболических осложнениях [7].

Исследования состояния системы гемостаза у больных с миомой матки, выполненные до и после хирургического лечения, показали, что проведение низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ) позволяет быстро и достоверно оценить кинетику тромбообразования от появления начальной вязкости до образования сгустка и его фибринолиза, а также выявить гемокоагуляционные расстройства у пациенток до, во время и после проведения хирургического вмешательства, что даёт возможность своевременно назначить и провести коррекцию системы гемостаза [8]. Принцип НПТЭГ заключается в регистрации вязкостных характеристик крови или плазмы в процессе её свёртывания путём измерения энергии затухания колебаний механического резонансного элемента (зонда), находящегося в исследуемой пробе крови, помещённой в специальную кювету. Установлено, что в динамике показателей НПТЭГ до и после операции наиболее достоверные изменения произошли с показателем интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС). Исходный показатель ИРЛС составлял лишь 20,69% от его величины после операции ( $p < 0,05$ ). Такие данные свидетельствуют о прогрессирующей активации сосудистотромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Гиперкоагуляция и активация фибринолиза — типичная модель реакции организма на операционный стресс [8]. Учитывая тот факт, что хирургическое лечение больных с миомой матки всегда сопровождается активацией коагуляционного звена гемостаза и степень активации зависит от объёма операции, у некоторых больных существует опасность развития гипокоагуляции вследствие коагулопатии потребления. Об ускорении потребления свидетельствует рост содержания в кровотоке продуктов взаимодействия тромбина с фибриногеном, отражающих ускорение непрерывного внутрисосудистого свёртывания крови. В связи с активацией системы гемостаза

при хирургических вмешательствах может также быть инициировано диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС) крови, которое приводит к массивному кровотечению. Наряду с коагуляционным гемостазом на фоне хирургического вмешательства у больных с миомой матки активируются и тромбоциты — растёт их способность к агрегатообразованию и к реакции высвобождения. Учитывая результаты исследований, в которых оценивали последовательность появления изменений гемокоагуляции и функции тромбоцитов при экстремальных ситуациях, можно считать, что инициирует гемокоагуляционные сдвиги изначально рост активности тромбоцитов. Через сутки после эндоскопической миомэтомии у пациенток с миомой матки отмечено нарастание изменений в системе гемостаза, что проявляется ростом уровня фибриногена, РФМК, числа сфероэритроцитов, малых и больших тромбоцитарных агрегатов, снижением активности антитромбина III по сравнению с предоперационным периодом [9]. После лапароскопической гистерэтомии с одно- или двусторонним удалением придатков матки по поводу миомы матки, у пациенток могут развиваться значительные изменения в системе гемостаза, выраженные признаки которых сохраняются в первые 5–7 суток послеоперационного периода: увеличено МНО (международное нормализованное отношение), ускорено взаимодействие тромбин–фибриноген, повышен уровень РФМК и ПДФ, выросла активность тромбоцитов [9].

Вместе с тем при дополнительном назначении в послеоперационном периоде поливитаминно-минеральных комплексов (ПВМК) отмечается уменьшение гемокоагуляционных сдвигов, возможно, в связи с ростом антиоксидантного потенциала и торможением перекисного окисления липидов (ПОЛ). Нарушения гемостаза, вызванные доброкачественными или злокачественными заболеваниями матки, а также их хирургическим лечением, значительно ослабляются, и показатели гемостаза быстрее восстанавливаются до исходных значений при назначении пациенткам в послеоперационном периоде ПВМК. Это подтверждает связь гемостазиологических сдвигов с интенсификацией ПОЛ, которое снижается на фоне повышения антиоксидантного потенциала, вызванного включением в комплекс обычной терапии антиоксидантов [9].

Артериальные и венозные тромбозы могут возникать у больных с миомой матки в послеоперационном периоде и вследствие развивающейся, особенно после удаления придатков матки, гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Главная мера профилактики тромбозов при ГГЦ — снижение уровня гомоцистеина в крови, что может быть достигнуто назначением больших доз (3–5 мг/сут) фолиевой кислоты, с одновременным назначением витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$  на 2 нед. У некоторых больных ГГЦ может быть наследственной, и такие пациентки должны в обязательном порядке длительно (возможно — всю жизнь) проводить неспецифическую профилактику тромбозов и атеросклероза, не курить, не принимать комбинированные эстроген-гестагенные



препараты как с целью контрацепции, так и для лечения менопаузального синдрома. При наступлении беременности или необходимости хирургических вмешательств пациенткам с исходной ГГЦ показана профилактика тромботических осложнений в полном объёме (антикоагулянты, дезагреганты, фолиевая кислота, витамины В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>). У пациенток с ГГЦ существует угроза инфаркта миокарда, инсульта головного мозга в раннем возрасте, артериальных и венозных тромбозов различной локализации, тромбозмболии. Правильно выбранная тактика профилактических мероприятий позволяет в значительной мере снизить риск возникновения тромбозов и тромбозмболий, сокращает сроки лечения, уменьшает заболеваемость и смертность, вызванные данной патологией [10].

В последние годы широкое распространение получило назначение транексамовой кислоты в дозировке 1000 мг за 35–40 минут до начала операции, что способствует уменьшению общей периперационной кровопотери при лапаротомической миомэктомии на 30,9%, а при лапароскопической миомэктомии — на 34%, с одновременным уменьшением продолжительности операций на 20% [11]. Транексамовую кислоту относят к синтетическим ингибиторам фибринолиза, и вследствие структурного сходства с лизином она способна по конкурентному типу блокировать процесс активации плазминогена, предупреждая лизис тромба в зоне повреждения сосуда, угнетать фибринолиз, оказывать системный гемостатический эффект при повышенной активности плазмы. Являясь мощным фибринолитическим агентом, транексамовая кислота связывается с плазминогеном, тем самым предотвращая формирование плазмина и активацию фибринолиза [12]. По данным исследования О.А. Тарабрина и соавт. (2012), применение транексамовой кислоты — безопасный метод для снижения периперационной кровопотери [8].

В исследованиях М. Engman и соавт. (2017) подтверждён тот факт, что приём антагониста гестагена мифепристона (по 50 мг через день) — эффективное предоперационное лечение АМК, вызванных миомой матки. Возможно, что введение антагониста гестагена способствует не только уменьшению размеров лейомиомы, но и нормализации состояния свёртывающей системы крови, что уменьшает кровопотерю. Назначение мифепристона позволяет индуцировать аменорею и повысить уровень гемоглобина наряду с уменьшением объёма лейомиомы. Зафиксировано снижение размеров лейомиомы без сопутствующего снижения интенсивности маточного кровотока. Эта кратковременная терапия хорошо переносилась, но у некоторых женщин отмечались приливы жара незначительной степени. При биопсии эндометрия, выполненной на фоне проводимого лечения, не выявлено предраковых изменений или изменений митотического индекса, а возникающие гиперпластические изменения эндометрия у этих больных были обратимы и исчезали после отмены препарата [13].

В качестве одного из вариантов лечения миомы матки в настоящее время используется эмболизация маточных артерий. Эффективность данного рентгенохирургического вмешательства не вызывает сомнений. Особенно актуальна эмболизация для лечения пациенток, отказывающихся от хирургического лечения или имеющих противопоказания к гормональному лечению [12].

В последнее время учёные обратили внимание на нарушения в параметрах коагуляции и фибринолиза, приводящие к гиперкоагуляции, у пациенток с миомой матки и раком эндометрия, вызванных воздействием кадмия (Cd). Кадмий — стойкий и широко распространённый загрязнитель окружающей среды, который может представлять собой потенциальный фактор риска развития гормонозависимых опухолей, например миомы матки или рака эндометрия. Мишенью для токсического действия кадмия служит эндотелий сосудов, а это в свою очередь может влиять на каскад свёртывания крови и фибринолитическую систему. У больных, подвергавшихся воздействию повышенных концентраций кадмия, обнаружены нарушения коагуляции и фибринолиза. Так, у пациенток с миомой матки отмечены значительные изменения протромбинового индекса (ПТИ), индекса фактора Виллебранда и уровня D-димера. В группе больных раком эндометрия наблюдались достоверные изменения ПТИ, уровня фибриногена, D-димера и тканевого активатора плазминогена (tPA) по сравнению с показателями контрольной группы. Средние концентрации кадмия в крови были достоверно (почти в 2 раза) выше у курящих пациенток по сравнению с некурящими [14].

Сравнительно недавно разработана технология иммуноферментного анализа «ЭЛИ-Тест» для ранней диагностики заболеваний и динамического мониторинга изменений в состоянии организма человека. Данный метод позволяет на основании определения уровня профилей аутоантител в сыворотке крови с высокой точностью прогнозировать вероятность развития кровотечений у пациенток с миомой матки, а также подобрать наиболее подходящий метод лечения для каждой конкретной пациентки. Н.В. Спиридонова и соавт. (2016) провели анализ содержания аутоантител к мембранному антигену тромбоцитов (TrM-03) у пациенток с миомой матки. По данным выполненных исследований установлено, что важным фактором возникновения маточных кровотечений у пациенток с миомой матки являются не количественные характеристики миомы матки, а качественные характеристики системы гемостаза [11]. Ранее проведённые исследования Е.Е. Marsh и соавт. (2013), С.Р. Stamatopoulos и соавт. (2012), Р. Ciarmela и соавт. (2013) также показали, что размеры и количество миоматозных узлов не коррелируют с частотой встречаемости и интенсивностью маточных кровотечений. Абсолютно достоверного влияния чисто механических факторов, таких, как нарушение контрактильной способности миометрия, увеличение размеров менструирующей поверхности эндометрия, а также

размеров, расположения и количества миоматозных узлов, на частоту встречаемости и интенсивность маточных кровотечений авторами данных исследований не выявлено [цит. по: 11]. Сущность преимущества иммуноферментного анализа «ЭЛИ-Тест» заключается в возможности прогнозирования клинической симптоматики миомы матки, а именно кровотечений, путём определения содержания антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (ANCA) и аутоантител к мембранному антигену тромбоцитов (TrM-03). TrM-03 — один из основных компонентов мембраны тромбоцитов, который усиленно продуцируется эндотелием повреждённых сосудов, а нарушение продукции аутоантител к нему — маркер тромбоцитопатии, сопровождающейся: 1) лизисом тромбоцитов, тромбоцитопенией и кровоточивостью; 2) агрегацией тромбоцитов и повышенной склонностью к тромбозам. Нарушение продукции ANCA свидетельствует о нарушении целостности стенок сосудов. Данный антиген также в повышенной концентрации продуцируется эндотелием повреждённых сосудов и избыток аутоантител к нему — признак васкулитов капиллярного русла. При значении уровня профилей аутоантител к TrM-03 в диапазонах от +11 до +20% или от -21 до -30% прогнозируют течение миомы матки с небольшой вероятностью развития маточных кровотечений, при этом возможна выжидательная тактика и гемостатическая терапия с динамическим контролем общего анализа крови и гемостазиограммы. При значении уровня профилей аутоантител к TrM-03 выше +20% и ниже -30% прогнозируют развитие кровотечений, что считается показанием к хирургическому лечению. В случае выполнения миомэктомии или ЭМА, в дальнейшем продолжают контроль показателей общего анализа крови, гемостазиограммы и уровня аутоантител в связи с возможностью рецидива АМК [11].

Аутоиммунитет и его влияние на гемостаз изучался также О.В. Клыковой (2019). Проведён многофакторный анализ клинических данных и данных ультразвукового сканирования, выполнены исследования методом энергетического доплера у больных с миомой матки больших размеров, требующей хирургического лечения. В результате исследований установлено, что избыток аутоантител к коллагену и дефицит аутоантител к бета-2-гликопротеину 1 вызывают повышенный риск маточных кровотечений при миоме матки в любом возрасте, а дефицит аутоантител к бета-2-гликопротеину 1 и TrM-03, а также избыток аутоантител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) служат фактором риска возникновения АМК в репродуктивном периоде. Автором установлено, что миома матки больших размеров развивается на фоне снижения концентрации аутоантител к двухспиральной ДНК, резкого повышения концентрации аутоантител к Fc-фрагменту IgG и увеличения концентрации аутоантител к антигену почечного эпителия KiM-05 [15].

Аналогичное исследование проводилось Р.Р. Хохловой (2020), в нём впервые установлена сильная

корреляционная связь между средним содержанием профилей аутоантител к двухспиральной ДНК при пролиферирующей миоме матки и миоме, не имеющей тенденции к быстрому росту ( $r=0,764$ ;  $p<0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания аутоантител к двухспиральной ДНК в сыворотке крови может быть использовано в качестве маркера прогнозирования роста миомы матки. В ходе исследования не выявлены различия уровней аутоантител к коллагену в когорте пациенток с миомой матки, которые ранее не имели хирургических операций ( $2,21\pm0,44\%$ ), и женщинами группы контроля ( $2,06\pm0,41\%$ ;  $p>0,05$ ). Однако уровень аутоантител к коллагену у пациенток с миомой матки, которым ранее были проведены хирургические операции, был значительно выше и составил  $12,08\pm3,24\%$  ( $p<0,05$ ), что может быть также использовано в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса у пациенток после миомэктомии [16].

Учитывая тот факт, что при миоме матки больших размеров в большинстве случаев увеличивается менструальная кровопотеря, заслуживают внимания исследования Т.Н. Погореловой и соавт. (2019), в которых предложен способ дифференциальной диагностики быстрорастущей лейомиомы матки путём исследования биологического материала. В биоптате эндометрия определяли содержание эпидермального фактора роста и при его значении 6 нг/мл и менее диагностировали «ложный» рост миомы матки, а при значении более 6 нг/мл — «истинный» рост миомы [17]. Известен также способ прогнозирования роста лейомиомы матки, предложенный Н.Ю. Сотниковой и соавт. (2008), с использованием иммунологического исследования периферической венозной крови, основанный на определении относительного содержания IL-8+ моноцитов: при его значениях 63% или больше прогнозируют быстрый рост лейомиомы матки в течение года [12]. Кроме того, предложен и способ дифференциальной диагностики типа роста лейомиомы матки (Сотникова Н.Ю. и соавт., 2008) путём иммунологического исследования периферической венозной крови с определением относительного количества CD4+IL-10+ лимфоцитов: при значении этого показателя, равном 5,8% или более, диагностировали «истинный», а при значении менее 5,8% — «ложный» рост лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста [18]. Более того, исследования А.И. Малышкиной и соавт. (2013) позволили предложить ещё один способ дифференциальной диагностики типов быстрого роста миомы матки путём иммунологического исследования периферической венозной крови у женщин репродуктивного возраста с определением относительного количества CD3+CD56+CD158i лимфоцитов, и при значении этого показателя, равном 0,8% или менее, диагностировали «истинный», а при значении более 0,8% — «ложный» рост лейомиомы [19]. Кроме того, по мнению авторов, рост миомы связан и с уровнем активности нейтральных и кислых протеиназ. При значении нейтральных

протеиназ выше 4,6 мкмоль/л и кислых протеиназ выше 3,3 мкмоль/л можно прогнозировать быстрый рост лейомиомы, что, возможно, обусловлено также их активным действием на уровень и структуру коллагена [19]. Все эти предложенные способы прогнозирования быстрого роста миомы позволяют также предвидеть повышение объёма кровопотери вследствие АМК.

Таким образом, анализ исследований особенностей свёртывающей системы крови у больных с миомой матки показал, что данное заболевание приводит к развитию гиперкоагуляции, но при этом состояние гемостаза часто расценивают как компенсированное и пациенткам не назначают коррекцию гемостаза. Вместе с тем нельзя не признать, что патогенез выявленных нарушений ещё не полностью изучен. Перед назначением консервативного или хирургического лечения миомы матки требуется тщательное обследование системы гемостаза, так как установлено, что гормонотерапия ассоциируется с возникновением гиперкоагуляционных нарушений, а хирургическое лечение — как с гипокоагуляционными, так и с гиперкоагуляционными осложнениями. Учитывая повышенный риск ВТЭО в послеоперационном периоде, необходимо проводить профилактику данных осложнений у всех оперированных больных. При выборе способа профилактики ВТЭО у пациенток с миомой матки нужно опираться на Клинические рекомендации «Миома матки:

диагностика, лечение и реабилитация», а также на Клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии» [6, 20].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винокурова Е.А. Гемостаз у больных миомой матки // Успехи современного естествознания. 2004. № 12. С. 38–39.
2. Хворостухина Н.Ф., Островская А.Е., Рогожина И.Е., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Особенности маточной гемодинамики и системы гемостаза при миоме, осложнённой геморрагическим синдромом // Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 87–93. doi: 10.18565/aig.2016.6.87-93
3. Аймагамбетова Г.Н. Исследование гемостаза у больных миомой матки в сочетании с анемией // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2007. Т. 5, выпуск 3. С. 3–6.
4. Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф. Малоинвазивные технологии и система гемостаза при миоме матки // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 587–592.
5. Ослопов В.Н., Садыкова А.Р., Ахметзянова Е.Ф., и др. Трудности диагностики тромбозов легочной артерии у пациентки с гигантской миомой матки // Медицинская практика. 2010. № 5. С. 136–138.
6. Сухих Г.Т., Кириенко А.И., Долгушина Н.В., и др.; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова, и др. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол). Москва, 2014. 32 с. Режим доступа: [https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025\\_2014.pdf](https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025_2014.pdf)
7. Шарафутдинов Б.М., Антропова Е.Ю., Абдульянов И.В., и др. Ишемическая болезнь сердца и миома тела матки: клиническое наблюдение пациентки с сочетанной патологией // Русский медицинский журнал. 2020. № 6. С. 34–37.
8. Тарабрин О.А., Галич С.Р., Гавриченко Д.Г., и др. Диагностика, профилактика и комплексная коррекция активации фибринолитического компонента системы гемостаза у больных миомой матки // Медицина неотложных состояний. 2012. № 7–8. С. 46–47.
9. Яскевич Н.Н. Нарушения гемостаза при раке и миоме матки, их коррекция витаминами-антиоксидантами : дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2009. 149 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16198580>. Дата обращения: 16.02.2022.
10. Озолина Л.А., Керчелаева С.Б., Лапина И.А., Макаров О.В. Венозные тромбозомболические осложнения в акушерстве и гинекологии. Издание 2-е, испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с. doi:10.33029/9704-5651-4-VTO-2020-1-288
11. Патент РФ на изобретение № RU 2 592 374 C2/ 20.07.2016. Бюл. № 20. Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Клыкова О.В., Щукин В.Ю. Способ прогнозирования развития кровотечений у женщин с миомой матки. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2592374C2>. Дата обращения: 16.02.2022.
12. Патент РФ на изобретение № RU 2 704 819 C1/ 09.07.2019. Бюл. № 31. Воскресенская Д.Л., Воронин Д.Н., Анциферова Ю.С., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И. Способ прогнозирования увеличения размеров лейомиомы матки. Режим доступа: <https://>



patents.s3.yandex.net/RU2704819C1\_20191031.pdf. Дата обращения: 16.02.2022.

13. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Чирков А.В. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки. Обзор литературы // Гинекология. 2017. Т. 19, № 5. С. 15–19. doi: 10.26442/2079-5696\_19.5.15-19

14. Nasiadek M., Kilanowicz A., Darago A., Lazarenkow A., Michalska M. The effect of cadmium on the coagulation and fibrinolytic system in women with uterine endometrial cancer and myoma // Int J Occup Med Environ Health. 2013. Vol. 26, N 2. P. 291–301. doi: 10.2478/s13382-013-0089-z

15. Клыкова О.В. Клинико-иммунологические особенности миомы матки, требующей хирургического лечения в репродуктивном возрасте: дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2018. 133 с. Режим доступа: <https://samsmu.ru/files/referats/2018/klykova/dissertation.pdf>. Дата обращения: 17.02.2022.

16. Хохлова Р.Р. Оптимизация периоперационной профилактики осложнений при миомэктомии у женщин, планирующих беременность: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2020. 158 с. Режим доступа: 9-935-1594039225\_hohlova\_regina\_robertovna.pdf. Дата обращения: 17.02.2022.

17. Патент РФ на изобретение № RU 2 690 379 C1/ 03.06.2019. Бюл. № 16. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Ермолова Н.В., и др. Спо-

соб прогнозирования темпов роста лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2690379C1>. Дата обращения: 17.02.2022.

18. Патент РФ на изобретение № RU 02361216 C1/ 10.07.2009. Бюл. № 19. Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Бойко О.М., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И. Способ дифференциальной диагностики типа роста лейомиомы матки. Режим доступа: [https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002361216\\_20090710\\_C1\\_RU/](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002361216_20090710_C1_RU/). Дата обращения: 17.02.2022.

19. Патент РФ на изобретение № RU 2 542 468 C1/ 20.02.2015. Бюл. № 5. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Перетятко Л.П., Воронин Д.Н., Лицова А.О. Способ дифференциальной диагностики типов роста лейомиомы матки. Режим доступа: [https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002542468\\_20150220\\_C1\\_RU/](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002542468_20150220_C1_RU/). Дата обращения: 17.02.2022.

20. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др.; Российское общество акушеров-гинекологов, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2015. 74 с. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456019539>. Дата обращения: 17.02.2022.

## REFERENCES

1. Vinokurova EA. Hemostasis in patients with uterine fibroids. *Advances in Current Natural Sciences*. 2004;(12):38–39. (In Russ).

2. Khvorostukhina NF, Ostrovskaya AE, Rogozhina IE, Novichkov DA, Stepanova NN. Features of uterine hemodynamics and hemostasis system in fibroids complicated by hemorrhagic syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(9):87–93. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2016.6.87-93

3. Aimagambetova GN. Research of hemostasis at patients with hysteromyoma in combination with anemia. *Vestnik NSU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2007;5(3):3–6. (In Russ).

4. Rogozhina IE, Khvorostukhina NF. Lowinvasive Technologies and Hemostasis System at a Hysteromyoma. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(3):587–592. (In Russ).

5. Oslopov VN, Sadykova AR, Akhmetzyanova EF, et al. Difficulties in diagnosis of pulmonary embolism at the patient with gigantic myoma of uterus. *Meditsinskaya praktika*. 2010;(5):136–138. (In Russ).

6. Sukhikh GT, Kirienko AI, Dolgushina NV, et al.; National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, et al. *Prevention of Venous Thromboembolic Complications in Obstetrics and Gynecology. Clinical Recommendations (Protocol)*. Moscow, 2014. 32 p. Available from: [https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025\\_2014.pdf](https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025_2014.pdf). (In Russ).

7. Sharafutdinov BM, Antropova EYu, Abdul'yanov IV, et al. Coronary heart disease and uterine fibroids: case history. *Russian Medical Journal*. 2020;(6):34–37. (In Russ).

8. Tarabrin OA, Galich SR, Gavrichenko DG, et al. Diagnosis, prevention and complex correction of activation of fibrinolytic component of hemostatic system in patients with hysteromyoma. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii*. 2012;(7–8):46–47. (In Russ).

9. Yaskevich NN. *Narusheniya gemostaza pri rake i miome matki, ikh korrektsiya vitaminami-antioksidantami* [dissertation]. Tyumen'; 2009. 149 p. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16198580>. (In Russ).

10. Ozoliny LA, Kerschelaeva SB, Lapina IA, Makarov OV. *Venous Thromboembolic Complications in Obstetrics and Gynecology*. 2nd edition, correct. and suppl. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ). doi:10.33029/9704-5651-4-VTO-2020-1-288

11. Patent RUS № RU 2 592 374 C2/ 20.07.2016. Byul. № 20. Spiridonova NV, Basina EI, Klykova OV, Shchukin VYu. *Sposob prognozirovaniya razvitiya krovotachenii u zhenshchin s miomoi matki*. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2592374C2>. (In Russ).

12. Patent RUS № RU 2 704 819 C1/ 09.07.2019. Byul. № 31. Voskresenskaya DL, Voronin DN, Antsiferova YuS, Sotnikova NYu, Malysheva AI. *A method for predicting an increase in the size of uterine leiomyoma*. Available from: [https://patents.s3.yandex.net/RU2704819C1\\_20191031.pdf](https://patents.s3.yandex.net/RU2704819C1_20191031.pdf). (In Russ).

13. Pestrikova TYu, Yurasova EA, Yurasov IV, Chirkov AV. Rational choice of tactics in patients with uterine fibroids. *Gynecology*. 2017;19(5):15–19. (In Russ). doi: 10.26442/2079-5696\_19.5.15-19

14. Nasiadek M, Kilanowicz A, Darago A, Lazarenkow A, Michalska M. The effect of cadmium on the coagulation and fibrinolytic system in women with uterine endometrial cancer and myoma. *Int J Occup Med Environ Health*. 2013;26(2):291–301. doi: 10.2478/s13382-013-0089-z

15. Klykova OV. *Kliniko-immunologicheskie osobennosti miomy matki, trebuyushchei khirurgicheskogo lecheniya v reproduktivnom vozraste* [dissertation]. Samara; 2018. 133 p. Available from: <https://samsmu.ru/files/referats/2018/klykova/dissertation.pdf>. (In Russ).

16. Khokhlova RR. *Optimizatsiya perioperatsionnoi profilaktiki oslozhnenii pri miomektomii u zhenshchin, planiruyushchikh beremen-*

nost' [dissertation]. Volgograd; 2020. 158 p. Available from: 9-935-1594039225\_hohlova\_regina\_robertovna.pdf. (In Russ).

17. Patent RUS № RU 2 690 379 C1/ 03.06.2019. Byul. № 16. Pogorelova TN, Gun'ko VO, Ermolova NV, et al. *Sposob prognozirovaniya tempov rosta leiomiomy matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta*. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2690379C1> (In Russ).

18. Patent RUS № RU 02361216 C1/ 10.07.2009. Byul. № 19. Sotnikova NYu, Posiseeva LV, Boiko OM, Antsiferova YuS, Malyshkina AI. *Sposob differentsial'noi diagnostiki tipa rosta leiomiomy matki*. Available from: [https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002361216\\_20090710\\_C1\\_RU/](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002361216_20090710_C1_RU/). (In Russ).

19. Patent RUS № RU 2 542 468 C1/ 20.02.2015. Byul. № 5. Malyshkina AI, Sotnikova NYu, Peretyatko LP, Voronin DN, Litsova AO. *Sposob differentsial'noi diagnostiki tipov rosta leiomiomy matki*. Available from: [https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002542468\\_20150220\\_C1\\_RU/](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002542468_20150220_C1_RU/). (In Russ).

20. Adamyan LV, Andreeva EN, Artymuk NV, et al.; Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, et al. *Uterine Fibroids: Diagnosis, Treatment and Rehabilitation. Clinical Recommendations (Treatment Protocol)*. Moscow; 2015. 74 p. Available from: <https://docs.cntd.ru/document/456019539>. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

**\*Озолия Людмила Анатольевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии; адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>; eLibrary SPIN: 9407-9014; e-mail: ozolinya@yandex.ru

**Белусова Алина Олеговна**, студентка V курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1348-6754>; e-mail: belousova\_ao@mail.ru

**Усеинова София Эльдаровна**, студентка V курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-8734>; e-mail: sofa\_useinova00@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS INFO

**\*Lyudmila A. Ozolinya**, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>; eLibrary SPIN: 9407-9014; e-mail: ozolinya@yandex.ru

**Alina O. Belousova**, V-year student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1348-6754>; e-mail: belousova\_ao@mail.ru

**Sofiya E. Useinova**, V-year student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-8734>; e-mail: sofa\_useinova00@mail.ru