

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-193-201>

Особенности состояния системы гемостаза у больных с гиперплазией эндометрия и риск венозных тромбозов (обзор литературы)

Л.А. Озолина, А.А. Аникеева

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

АННОТАЦИЯ

При лечении больных с гиперплазией эндометрия врач может столкнуться не только с кровотечениями, но и с тромботическими осложнениями, особенно на фоне гормонального или хирургического лечения, когда риск данных осложнений значительно возрастает. Тромботические осложнения у гинекологических больных обусловлены также возможностью наличия у них врождённой или приобретённой тромбофилии, нарушением кровотока (стаз крови) и повреждением стенок сосудов, то есть классической триадой Вирхова.

Цель исследования — изучение данных научной литературы последних лет об особенностях состояния свёртывающей системы крови у пациенток с гиперплазией эндометрия.

Обзор литературы отражает результаты исследований отечественных и зарубежных авторов по состоянию свёртывающей системы крови у больных с гиперплазией эндометрия. Рассмотрены особенности сосудисто-тромбоцитарного, плазменного (прокоагулянтного и антикоагулянтного) и фибринолитического звеньев гемостаза у этих больных. Представлены данные литературы о состоянии гемостаза до начала лечения, а также на фоне гормонотерапии и хирургического лечения. Приведены данные некоторых исследований по генетическим особенностям системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия. Анализ данных литературы свидетельствует о необходимости тщательного выбора препаратов и методов лечения данных больных во избежание венозных тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; аномальное маточное кровотечение; свёртывающая система крови; сосудисто-тромбоцитарное, коагулянтное, антикоагулянтное и фибринолитическое звенья гемостаза; полиморфизм генов гемостаза.

Как цитировать:

Озолина Л.А., Аникеева А.А. Особенности состояния системы гемостаза у больных с гиперплазией эндометрия и риск венозных тромбозов (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 193–201. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-193-201

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-193-201>

Hemostatic system in patients with endometrial hyperplasia and the risk of venous thrombosis: A literature review

Lyudmila A. Ozolinya, Angelina A. Anikeeva

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

ABSTRACT

While treating patients with endometrial hyperplasia, the physician may face both bleeding and thrombotic complications, particularly, during hormonal or surgical treatment, which significantly increases the risk of these complications. In addition, thrombotic complications in gynecological patients may result from congenital or acquired thrombophilia, blood flow disorders (blood stasis), and vascular wall damage, that is, the classic Virchow triad.

This study aimed to review the recent scientific literature on the peculiarities of the blood coagulation system in patients with endometrial hyperplasia.

The review reflects the results of studies conducted by Russian and foreign authors on the status of the blood coagulation system in patients with endometrial hyperplasia. The features of vascular, thrombocytic, plasma (procoagulant and anticoagulant), and fibrinolytic elements of hemostasis in these patients are considered. The data from the literature on the state of hemostasis before treatment and following hormone therapy and surgical treatment are presented. Moreover, the data of some studies on the genetic features of the hemostatic system in patients with endometrial hyperplasia are summarized. An analysis of the literature indicates the need for a careful choice of drugs and methods of treatment of these patients to avoid venous thromboembolic complications.

Keywords: endometrial hyperplasia; abnormal uterine bleeding; blood coagulation system; vascular-thrombocytic, coagulant, anticoagulant, and fibrinolytic elements of hemostasis; hemostasis-related gene polymorphism.

To cite this article:

Ozolinya LA, Anikeeva AA. Hemostatic system in patients with endometrial hyperplasia and the risk of venous thrombosis: A literature review. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):193–201. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-193-201

Received: 11.07.2022

Accepted: 18.10.2022

Published: 09.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это патологический процесс слизистой оболочки матки, характеризующийся пролиферацией желёз и увеличением железисто-stromального соотношения. Отторжение утолщённого эндометрия сопровождается длительной и/или повышенной кровопотерей, что, в свою очередь, приводит к активации свёртывающей системы крови, необходимой для тромбирования сосудов матки, повреждённых при отслойке эндометрия, что может привести к возникновению тромбозов в других сосудах, включая магистральные вены. Следовательно, при лечении больных с ГЭ врач может столкнуться не только с кровотечениями, но и с тромботическими осложнениями, особенно на фоне гормонального или хирургического лечения, когда риск данных осложнений значительно возрастает [1].

Целью исследования стало изучение данных научной литературы последних лет об особенностях состояния свёртывающей системы крови у пациенток с гиперплазией эндометрия.

Общепризнанно, что тромботические осложнения у гинекологических больных обусловлены возможностью наличия у них врождённой или приобретённой тромбофилии, нарушением кровотока (стаз крови) и повреждением стенок сосудов, то есть классической триадой Вирхова. Один из факторов риска возникновения гиперкоагуляции — гиперэстрогения, которая считается одним из патогенетических факторов в развитии ГЭ. Установлено, что высокий уровень эстрогенов в крови способствует повышению количества тромбоцитов, увеличению концентрации факторов свёртывания, снижению уровня естественных антикоагулянтов и другим изменениям, предрасполагающим к повышенному тромбообразованию [2, 3].

ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПЕРПАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Согласно данным литературы, изменения состояния эндотелия сосудов, числа и активности тромбоцитов оказывают значимое влияние на процессы тромбообразования. О предтромботическом состоянии могут свидетельствовать не только тромбоцитоз, но и тромбоцитопения, так как снижение числа тромбоцитов может возникать вторично, вследствие активного потребления их при тромбообразовании, кроме того, опасность тромбозов появляется при повышении способности тромбоцитов к агрегации [4].

Изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене у пациенток с ГЭ могут быть выявлены даже с помощью рутинного метода — клинического анализа крови. Так,

например, в исследовании В. Sakmak и соавт. (2015) изучены результаты клинических анализов крови 110 женщин, которых разделили на три группы: пациентки с ГЭ без атипии ($n=40$), пациентки с атипической ГЭ ($n=15$), и здоровые пациентки без ГЭ, контрольная группа ($n=55$). Статистически значимых различий между этими группами в отношении количества тромбоцитов выявлено не было. Помимо количества тромбоцитов авторы рассматривали PLR (platelet-lymphocyte ratio — соотношение тромбоцитов и лимфоцитов) и выявили, что величина PLR была достоверно выше у пациенток с атипической ГЭ и коррелировала с увеличением риска рака эндометрия, а злокачественные опухоли, как известно, предрасполагают к тромбозам [5]. Аналогичные результаты продемонстрировали исследования А. Karateke и соавт. (2015), С. Yayla Abide и соавт. (2018), в которых, помимо упомянутых выше параметров, рассматривались также MPV (mean platelet volume — средний объём тромбоцитов) и PDW (platelet distribution width — ширина распределения тромбоцитов по объёму): чем больше их значение, тем выше риск злокачественности процесса в эндометрии и, соответственно, риск тромбоэмболических осложнений [6, 7].

Вместе с тем в исследовании Г. Asmaz и соавт. (2014), в котором приняла участие 161 пациентка (63 — с ГЭ без атипии, 38 — с раком эндометрия (РЭ), и 60 — здоровые женщины, контрольная группа), только величина PLR оказалась статистически значимо выше у пациенток с раком эндометрия по сравнению с таковой в контрольной группе, тогда как других статистически значимых различий по клиническому анализу крови между группами с ГЭ и РЭ не обнаружено [8].

Заслуживает внимания исследование Ü.M. Ural и соавт. (2015), в него вошли 472 пациентки, разделённые на три группы: с ГЭ, РЭ и без них (контрольная группа). В этом исследовании не выявлено статистически значимых различий у обследованных пациенток в отношении PLR, но PDW была существенно выше у пациенток с РЭ по сравнению с контрольной группой [9].

В исследовании А.Я. Сенчук и соавт. (2013) изучены результаты клинического анализа крови 250 пациенток с ГЭ, результаты сравнивали с результатами анализов 50 здоровых женщин (контрольная группа). Установлено, что у большинства больных с ГЭ отмечено статистически значимое снижение количества тромбоцитов и повышение их агрегационной способности ($p < 0,05$) [10]. Увеличение агрегационной способности тромбоцитов на фоне ГЭ при появлении дополнительных факторов риска (например, гормонального или хирургического лечения) увеличивает риск тромботических осложнений.

Интерес представляют и результаты исследования I.B. Бирчак (2018), в которое включили 30 женщин с ГЭ и контрольную группу из 30 здоровых женщин. У пациенток с ГЭ выявили ещё и анемию тяжёлой степени, на фоне которой наблюдалась высокая функциональная

активность тромбоцитов: количество адгезивных тромбоцитов в процентном соотношении повышалось в 2,02 раза, а индекс их спонтанной агрегации увеличился в 2,50 раза.

Таким образом, результаты ряда зарубежных и отечественных исследований, выполненных за последнее время, подтверждают изменение числа тромбоцитов и повышение их функциональной активности при ГЭ и особенно при атипической ГЭ и РЭ, увеличивающих риск тромбоцических осложнений. Данные исследования демонстрируют возможность выявления изменений в сосудистотромбоцитарном звене гемостаза при ГЭ и РЭ с помощью легкодоступных методов (клинического анализа крови), что позволяет своевременно начать коррекцию нарушений системы гемостаза наряду с основным лечением, получить хороший эффект от лечения и избежать тромбоцических осложнений.

ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

О предтромботическом состоянии, по мнению многих исследователей, могут свидетельствовать следующие изменения в плазменном звене: активированное время рекальцификации (АВР) — менее 70 с; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — менее 25 с; концентрация фибриногена — более 4 г/л [4].

В клиническое исследование Е.В. Феединой (2007) включили 63 женщины репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями (АМК) — основная группа, и 20 здоровых женщин (группа контроля). В зависимости от результатов гистологического исследования эндометрия, уровня гормонов в крови и показателей системы гемостаза пациенток основной группы распределили на три подгруппы: 1-я подгруппа — 24 пациентки со средним возрастом $40,2 \pm 1,7$ года и наличием ГЭ по данным гистологического исследования; 2-я подгруппа — 17 пациенток со средним возрастом $30,9 \pm 2,3$ года и неподтверждённым гистологически диагнозом ГЭ, но имеющим гормональные нарушения по типу недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) с дефицитом прогестерона и гиперэстрогенией; 3-я подгруппа — 22 пациентки без ГЭ или НЛФ, но с выявленными нарушениями в системе гемостаза геморрагической направленности. При оценке состояния свёртывающей системы крови у больных с ГЭ и НЛФ, имеющих абсолютную или относительную гиперэстрогению, выявлено увеличение активности компонентов плазменного звена гемостаза, то есть состояние гиперкоагуляции.

При проведении гормональной терапии гестагенами у этих пациенток наблюдалась нормализация эстрогенного фона и состояния системы гемостаза. В 3-й подгруппе у пациенток с АМК выявлена структурная гипокоагуляция

и сниженная функциональная активность тромбоцитов, поэтому им была проведена комплексная гемостатическая терапия, что способствовало нормализации кровопотери во время менструации в 90,9% наблюдений [11, 12].

В исследовании И.В. Бирчак (2018) у обследованных пациенток с ГЭ и анемией тяжёлой степени выявили не только повышение агрегационной способности тромбоцитов, но и гипокоагуляцию, характеризовавшуюся снижением концентрации фибриногена в 1,95 раза, увеличением времени рекальцификации плазмы крови в 1,62 раза, увеличением протромбинового времени в 1,47 раза и тромбинового времени на 54,14% по сравнению с показателями контрольной группы. Об истощении резервов коагуляционного гемостаза у обследованных больных свидетельствовало уменьшение почти на 30% активности фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII), участвующего во внутреннем и внешнем пути свёртывания крови.

ИЗМЕНЕНИЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПЕРПАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

О предтромботическом состоянии может свидетельствовать, в частности, снижение фибринолитической активности плазмы, ФАП (показатель ФАП — более 240 мин) [4].

Так, по данным исследования А.Я. Сенчук и О.Б. Покровенко (2013), у больных с ГЭ в системе фибринолиза обнаружено достоверное увеличение времени плазменного лизиса ($p < 0,05$) и повышение в 3 раза уровня растворимого фибрина ($p < 0,05$) по сравнению с показателями здоровых женщин. Снижение фибринолитической активности плазмы у большинства из обследованных пациенток сопровождалось уменьшением концентрации антитромбина. Авторы считают, что изменения показателей в антикоагулянтном и фибринолитическом звеньях свидетельствуют о максимальном напряжении в работе системы гемостаза при АМК у больных с ГЭ, что обязательно нужно учитывать при выборе метода лечения [10].

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ НА СОСТОЯНИЕ СВЁРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Гормональные препараты, которые назначают при уже имеющихся нарушениях баланса прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов, могут выступать в качестве пускового сигнала и приводить к значительному увеличению риска развития тромбозов. Так, на фоне приёма этинилэстрадиола, входящего в состав комбинированных

оральных контрацептивов (КОК), в плазме увеличивается активность прокоагулянтных факторов (I, VII, VIII, X) и при этом снижается активность механизмов защиты от избыточного тромбообразования: снижается уровень ингибитора пути тканевого фактора и активность антикоагулянтной системы (антитромбина и протеина С). В результате подобного дисбаланса в системах природных про- и антикоагулянтов на фоне приёма гормональных контрацептивов повышается риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Вместе с тем гестагены также влияют на систему гемостаза, многие авторы выявили связь между повышенной тромбогенностью и поколением гестагенов. После внедрения в клиническую практику препаратов, содержащих гестагены третьего и четвёртого поколения, оказалось, что они способны провоцировать развитие ВТЭО в большей степени, чем левоноргестрел (гестаген второго поколения), так как они оказывают более сильное влияние на процессы коагуляции [13, 14].

В плане влияния различных методов лечения АМК на гемостаз представляет интерес исследование О.В. Грищенко и соавт. (2016), в котором под наблюдением находились 60 пациенток с АМК в возрасте 35–46 лет. Пациенток распределили на три группы в соответствии с терапией: I группа ($n=20$) получала ингибитор фибринолиза (транексамовую кислоту); во II группе ($n=20$) провели гистероскопию и раздельное выскабливание слизистой цервикального канала и матки в сочетании с внутривенным введением 1 г транексамовой кислоты; а в III группе ($n=20$) гемостаз достигали путём назначения комбинированного эстроген-гестагенного препарата (этинилэстрадиол 30 мкг и дезогестрел 150 мкг). В результате применения транексамовой кислоты в I и II клинических группах отмечено более быстрое завершение кровотечения и уменьшение объёма кровопотери по сравнению с показателями пациенток III группы, получавших гормональный гемостаз. Обращает на себя внимание результат применения ингибитора фибринолиза в I и II группах — у пациенток возникала тенденция к увеличению концентрации фибрина, уменьшение показателей протромбинового, тромбинового времени и АЧТВ. Введение транексамовой кислоты у пациенток с АМК позволило добиться значимого гемостатического эффекта, сократило время пребывания в стационаре и суммарную кровопотерю, при этом не потребовалось назначать с целью гемостаза высокие дозы гормональных препаратов, повышающих риск тромбозов [15].

В работе Е.Н. Сницаренко и соавт. (2015) обследованы 62 пациентки в возрасте от 18 до 40 лет, которых распределили в две группы: основную — 30 пациенток с ГЭ без атипии, и контрольную — 32 женщины, не имевшие данной патологии. Для лечения гиперплазии эндометрия 14 пациенткам основной группы вводили левоноргестрел-высвобождающую внутриматочную систему (ЛНГ ВМС), а 16 — принимали КОК.

До гормонального лечения и на его фоне анализировали общий анализ крови и коагулограмму. Количество тромбоцитов у женщин контрольной группы соответствовало физиологической норме. В основной группе до начала гормонального лечения выявлено снижение числа тромбоцитов у 11 (36,7%) пациенток. Повторные исследования, проведённые на фоне гормонального лечения через 3 и 6 мес, показали нормализацию уровня тромбоцитов у всех обследованных. У 11 (36,7%) пациенток основной группы отмечено снижение показателя АЧТВ до начала гормонального лечения, однако через 3 и 6 мес на фоне гормонотерапии показатель АЧТВ у всех обследованных пациенток нормализовался. Исследование продемонстрировало эффективность проводимого лечения ГЭ, а также возможность положительной динамики показателей системы гемостаза на фоне проводимого гормонального лечения [16].

В исследовании других отечественных авторов [17] обследовали пациенток с ГЭ, которым назначали гестаген — дидрогестерон или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона — трипторелин. Эти гормональные препараты, согласно медицинской инструкции по их применению, не противопоказаны при риске тромбозов. Через 6 мес от начала лечения авторы констатировали, что ГЭ сохранилась у 4 (7,1%) больных, несмотря на проводимое лечение дидрогестероном, тогда как у всех больных, получавших трипторелин, ГЭ отсутствовала уже через 3 мес от начала лечения. Отрицательных изменений в состоянии системы гемостаза на фоне лечения дидрогестероном или трипторелином не выявлено [17].

Заслуживает внимания углублённое изучение влияния агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона на состояние системы гемостаза и липидный профиль больных с ГЭ и метаболическим синдромом [18]. В исследовании приняли участие 98 пациенток: 50 больных с ГЭ (основная группа) и 48 женщин без гинекологической патологии (группа сравнения). Больных с ГЭ разделили на две подгруппы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): с ИМТ $<25,0$ кг/м² ($n=25$) и ИМТ $>25,0$ кг/м² ($n=25$). На две подгруппы также разделили и пациенток без ГЭ: с ИМТ $<25,0$ кг/м² ($n=24$) и ИМТ $>25,0$ кг/м² ($n=24$). Установлено, что при нормальной массе тела у пациенток с ГЭ до начала гормонотерапии отмечалось угнетение фибринолитической активности на 16,9%, повышение уровней протромбина на 12,1% и гомоцистеина на 19,1%. При избыточной массе тела или ожирении I степени у пациенток с ГЭ до начала гормонотерапии наблюдалось снижение количества тромбоцитов на 18,4%, концентрации фибриногена на 9,3%, укорочение длительности фибринолитической активности почти на 2 мин (сопряжено со снижением уровня фибриногена), а также повышение концентрации антитромбина на 3,6% при одновременном снижении концентрации протеина S на 8,4% и протромбина на 13,7% по сравнению с нормой. И только по уровню протеина С у пациенток с ГЭ не наблюдалось статистически

значимых различий: при нормальной и избыточной массе тела он превышал контрольные значения на 4,9 и 12,8%. Понятно, что при таких изменениях в системе гемостаза пациенткам необходим тщательный подбор лечения, нужны препараты без выраженного тромбогенного действия, но способные эффективно влиять на имеющуюся патологию. Авторами установлено, что у пациенток с ГЭ и нормальной массой тела через 6 мес от начала терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) достоверно уменьшилась концентрация протромбина (на 7,6%; $p < 0,05$), однако при этом отмечались и негативные изменения: достоверно снизились показатели фибринолитической активности плазмы (на 25,3%), уменьшилась концентрация антипротромбина на 4,7% и повысился уровень фактора эндотелиальной дисфункции (гомоцистеина) на 11,2% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы. Следовательно, назначение аГнРГ при лечении пациенток с ГЭ, у которых ИМТ находится в пределах нормальных значений, должно быть обоснованным и требует динамического контроля за системой гемостаза. На фоне применения аГнРГ для лечения пациенток с ГЭ и избыточной массой тела отмечалось достоверное снижение уровня естественного антикоагулянта — протеина С на 3,5% и повышение концентрации гоомцистеина на 22,1% уже через 3 мес от начала терапии, но при следующем лабораторном исследовании (через 6 мес от начала терапии) отмечена положительная динамика: концентрация гоомцистеина снизилась и при этом увеличилась концентрация основного естественного антикоагулянта — антипротромбина, что по-видимому связано с развитием компенсаторных изменений в системе гемостаза. Снижение уровня гоомцистеина обусловлено также добавлением к основной терапии витаминов (фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂) [18].

Помимо гормональной терапии ГЭ в современном здравоохранении возможно и хирургическое лечение данной патологии. Так, в клиническом исследовании А.Я. Сенчук и соавт. (2013) у больных с ГЭ выявлены изменения системы гемостаза, свидетельствующие о предтромботическом состоянии, поэтому от гормонотерапии решили воздержаться. Всем больным проводили криоабляцию эндометрия, чтобы избежать отрицательного влияния длительной гормонотерапии на свёртывающую систему крови. При повторном исследовании гемостаза через 1 мес после проведённого лечения отмечена положительная динамика: нормализовалось количество тромбоцитов и их агрегационная способность, отмечена тенденция к нормализации состояния фибринолитического звена. Это свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния криоабляции эндометрия на систему гемостаза. Через 1 год после лечения провели повторное обследование, при котором все 250 пациенток чувствовали себя удовлетворительно, а клинико-лабораторное и ультразвуковое обследования негативных изменений не выявили [10].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

В последние годы всё больше работ посвящено генетическим факторам, приводящим к нарушениям в системе свёртывания крови, способствующим возникновению тромбоза сосудов. Открытие этих факторов помогает понять сущность ранее необъяснимых случаев тромботических осложнений.

Так, в исследования отечественных авторов [17, 18] вошли пациентки с подтверждённым диагнозом ГЭ (с нарушениями жирового обмена и без нарушений жирового обмена); пациентки с венозными тромбозами в анамнезе и здоровые женщины (контрольная группа). Всем пациенткам провели генотипирование с целью выявления мутаций в генах фактора V (мутация FV Leiden), фактора II (G20210A, протромбин), а также полиморфизма генов: фермента метилентетрагидрофолатредуктаза (C677T; 5,10-MTHFR), ингибитора активатора плазминогена-1 (SERPINE1: 4G/5G), тромбоспондина-4 (THBS4: G1186C), фактора VII (G10976A), гликопротеинов Ia и IIIa (GpIa: ITGA2, C807T, ITGB3, T1565C, аллоантиген PIA2), ангиотензинконвертирующего фермента (ACE — I/D) и эпоксидредуктазы витамина K (VKORC1 — 1639G>A). Авторы пришли к выводу, что частота встречаемости мутаций и полиморфизмов, предрасполагающих к тромбофилии у больных с гиперплазией эндометрия, мало отличается от таковой в общей популяции, но проведение генотипирования может помочь выявить группу риска по развитию венозных тромбозов, установить причину тромбофилии, подобрать для гормонального лечения таких больных препараты с минимальным воздействием на свёртывающую систему крови, обосновать необходимость контроля состояния системы гемостаза в процессе лечения [17, 18].

В исследовании П.Е. Серёгиной и соавт. (2009) определяли PLA генотип гена гликопротеина IIIa у 86 пациенток перименопаузального и постменопаузального периода с ГЭ. Статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа PLA1/A2 по сравнению с частотой в популяции обнаружено в группе пациенток с ГЭ без атипии ($p < 0,001$), у пациенток с рецидивом ГЭ без атипии ($p < 0,001$), у пациенток с железисто-фиброзными полипами эндометрия ($p < 0,05$) и у пациенток с рецидивирующими железистыми полипами эндометрия ($p < 0,05$) [18]. Гликопротеин IIb/IIIa (aIIbβ3-интегрин), также известный как интегрин β-3 или антиген CD61, является центральным рецептором агрегации тромбоцитов, поэтому следует рассматривать такой генотип как один из факторов риска развития тромботических осложнений при ГЭ [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ проведённых за последние годы исследований особенностей свёртывающей системы

крови у больных с ГЭ показывает, что развитие данного заболевания часто ассоциируется с изменениями в системе гемостаза. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования для детального изучения состояния свёртывающей системы крови у этих больных. Перед назначением консервативного или хирургического лечения больным с ГЭ целесообразно проводить тщательный сбор анамнеза для выявления факторов риска повышенного тромбообразования, лабораторное исследование системы гемостаза, а также ультразвуковое исследование сосудов для обнаружения сосудистых мальформаций и/или бессимптомных тромбозов. В современных условиях у пациенток группы высокого риска по возникновению тромбозов возможно проведение генетических исследований для выявления врождённой тромбофилии, а также исследований для исключения значимых причин приобретённой тромбофилии. При назначении гормональной терапии следует выбирать препараты с минимальным влиянием на состояние свёртывающей системы крови, не повышающие тромбогенный потенциал. Пациенткам с ГЭ и метаболическим синдромом, получающим гормонотерапию, целесообразно повторять гемостазиограмму в динамике, проводить неспецифические меры профилактики (избегать дегидратации, гиподинамии, применять эластическую компрессию ног при наличии варикозной болезни и/или длительных статических нагрузок). При хирургическом лечении и наличии умеренного или высокого риска ВТЭО профилактика должна включать антикоагулянты до полной активизации пациенток, а при наличии венозного тромбоза в анамнезе или онкологической патологии

рекомендуется продолжать назначение антикоагулянтов до 4 недель и более. Кроме того, пациенткам с метаболическим синдромом целесообразно назначать фолиевую кислоту, витамины В₆ и В₁₂ для снижения уровня гомоцистеина в плазме крови и профилактики эндотелиальной дисфункции. Такой подход к обследованию и лечению способствует улучшению результатов лечения больных с ГЭ и снижению риска возможных тромботических осложнений.

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. Cree I.A., White V.A., Indave B.I., Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours // *Histopathology*. 2020. Vol. 76, N 1. P. 151–156. doi: 10.1111/his.13977
2. Саламова К.К., Сапрыкина Л.В., Рамазанова А.М., Мильдзинова З.Т., Столярова Е.В. Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия // *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2021. № 2. С. 124–129. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129
3. Озолина Л.А., Лапина И.А. Рациональные подходы к профилактике сосудистых осложнений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия // *Гинекология*. 2014. Т. 16, № 3. С. 53–57.
4. Озолина Л.А., Керчелаева С.Б., Лапина И.А., Макаров О.В. Венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. 2-е издание, испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с. doi: 10.33029/9704-5651-4-VTO-2020-1-288
5. Cakmak B., Gulucu S., Aliyev N., et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia // *Obstet Gynecol Sci*. 2015. Vol. 58, N 2. P. 157–161. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.157
6. Karateke A., Kaplanoglu M., Baloglu A. Relations of Platelet Indices with Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. Vol. 16, N 12. P. 4905–4908. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.12.4905
7. Yayla Abide C., Bostanci Ergen E., Cogendez E., et al. Evaluation of complete blood count parameters to predict endometrial cancer // *J Clin Lab Anal*. 2018. Vol. 32, N 6. P. e22438. doi: 10.1002/jcla.22438
8. Acmaz G., Aksoy H., Unal D., et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. Vol. 15, N 4. P. 1689–1692. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.4.1689
9. Ural Ü.M., Şehitoğlu İ., Tekin Y.B., Şahin F.K. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer // *J Obstet Gynaecol Res*. 2015. Vol. 41, N 3. P. 445–448. doi: 10.1111/jog.12536
10. Сенчук А.Я., Покровенко О.Б. Современные подходы к выбору метода лечения гиперпластических заболеваний эндометрия // *Охрана материнства и детства*. 2013. № 1(21). С. 64–67.
11. Саидова Р.А., Федина Е.В. Исследование состояния системы гемостаза у женщин с подозрением на гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде // *Вестник новых медицинских технологий*. 2006. Т. 13, № 3. С. 55.

12. Федина Е.В. Исследование системы гемостаза для решения проблемы выбора тактики ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде // Сибирский онкологический журнал. 2007. № S1 (приложение). С. 94–96.
13. Плавинский С.Л., Баринаева А.Н., Озолина Л.А. Неблагоприятные исходы применения гормональных препаратов. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 6. С. 92–99. doi: 10.20953/1726-1678-2019-6-92-99
14. Габелова К.А., Шабанова Н.А., Беженарь В.Ф., Звартау Э.Э., Акишина Ю.А. Риски венозных тромбоэмболических осложнений при использовании комбинированных оральных контрацептивов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 15, № 6. С. 777–787.
15. Грищенко О.В., Бобрицкая В.В. Эффективный гемостаз в гинекологической практике // Здоровье женщины HW. 2016. Т. 10, № 116. С. 94–97. doi: 10.15574/HW.2016.116.94
16. Сницаренко Е.Н., Яковец С.М., Андрианова Н.Л. Изменение гемостаза на фоне гормонального лечения гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте // Материалы Международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике». Апрель 24, 2015; Гомель. С. 157–158. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23824788&ysclid=l97ibdmny300734458>. Дата обращения: 13.10.2022.

17. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Луценко Н.Н., Патрушева Н.Л. Гиперплазия эндометрия: возможности лечения, профилактика осложнений, особенности генотипа // Terra Medica. 2013. № 3(73). С. 50–51.
18. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Озолина Л.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. Комплексный подход к ведению пациенток с гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом // Гинекология. 2021. Т. 23, № 1. С. 55–61. doi: 10.26442/20795696.2021.1.200642
19. Серегина П.Е., Тотчиев Г.Ф., Панова Е.А. Прогностическая значимость аллелей PLA1/A2 гена гликопротеида GPIIb при гиперпластических процессах эндометрия // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009. № 5. С. 154–160.

REFERENCES

1. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151–156. doi: 10.1111/his.13977
2. Salamova KK, Saprykina LV, Ramazanov AM, et al. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):124–129. (In Russ). doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129
3. Ozolinja LA, Lapina IA. Rational approaches to the prevention of vascular complications in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecology*. 2014;16(3):53–56 (In Russ).
4. Ozolinja LA, Kerchelaeva SB, Lapina IA, Makarov OV. Venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. 2nd ed., revis. and expand. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ). doi: 10.33029/9704-5651-4-VTO-2020-1-288 5.
5. Cakmak B, Gulucu S, Aliyev N, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(2):157–161. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.157
6. Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of Platelet Indices with Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):4905–4908. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.12.4905
7. Yayla Abide C, Bostanci Ergen E, Cogendez E, et al. Evaluation of complete blood count parameters to predict endometrial cancer. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(6):e22438. doi: 10.1002/jcla.22438
8. Acmaz G, Aksoy H, Unal D, et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(4):1689–1692. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.4.1689
9. Ural ÜM, Şehitoğlu İ, Tekin YB, Şahin FK. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(3):445–448. doi: 10.1111/jog.12536
10. Senchuk A, Pokrovenko O. Modern approaches to the choice of treatment of hyperplastic diseases of endo- and myometrium. *Okhrana materinstva i detstva*. 2013;(1):64–67. (In Russ).
11. Saidova RA, Fedina EV. Investigation of the hemostasis system in women of reproductive age with provisional diagnosis — endometrial hyperplasia. *Journal of New Medical Technologies, eEdition*. 2006;13(3):55. (In Russ).
12. Fedina EV. Investigation of the hemostasis system for solving the problem of choosing tactics for managing patients with endometrial hyperplastic processes in the reproductive period. *Siberian Journal of Oncology*. 2007;(S1 suppl.):94–96. (In Russ).
13. Plavinskiy SL, Barinova AN, Ozolinja LA. Adverse outcomes of using hormonal drugs. An analysis of pharmacoepidemiological research works and spontaneous reporting databases. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(6):92–99. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2019-6-92-99
14. Gabelova KA, Shabanova NA, Bezhenar VF, Zvartau EE, Akishina YuA. Risks of venous thromboembolic complications in related to combined oral contraceptives. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):777–787. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.207
15. Grishenko OV, Bobritskaya VV. The efficacy of hemostasis in gynecological practice. *Health of Woman*. 2016.10(116):94–97 (In Russ.). doi: 10.15574/HW.2016.116.94
16. Snitsarenko EN, Yakovets SM, Andrianova NL. Changes in hemostasis against the background of hormonal treatment of endometrial hyperplasia in reproductive age. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference «Sovremennye problemy radiatsionnoi meditsiny: ot nauki k praktike»; 2015 April 24; Gomel. P. 157–158. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23824788&ysclid=l97ibdmny300734458> (In Russ).
17. Ozolinja LA, Patrushev LI, Lutsenko NN, Patrusheva NL. Endometrial hyperplasia: treatment options, prevention of complications, genotype features. *Terra Medica*. 2013;(3):50–51. (In Russ).
18. Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Ozolinja LA, Chirvon TG, Taranov VV. An integrated approach to the management of patients with endometrial hyperplasia and metabolic syndrome. *Gynecology*. 2021;23(1):55–61. (In Russ). doi: 10.26442/20795696.2021.1.200642

19. Seregina PE, Totchiev GF, Panova EA. Prognostic significance of PLA polymorphysm of glicoprotein IIIA gene (GPIIIA) in endo-

metrial hyperplasia. *RUDN Journal of Medicine*. 2009;(5):154–160. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Озолия Людмила Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Аникеева Ангелина Алексеевна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5754-7563>;
e-mail: angel-1609@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Lyudmila A. Ozolinya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 117198, Moscow, Ostrovityanova str., 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Angelina A. Anikeeva, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5754-7563>;
e-mail: angel-1609@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author