ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛАПИНА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

3.1.4 акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Озолиня Л.А.

Москва – 2021

О г л а в л е н и е

стр

Перечень сокращений, условных обозначений, символов, единиц и терминов……..……....……...5
Введение……..……....8
Глава 1. Гинекологические заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом. Этиопатогенез, лечение и осложнения. Обзор литературы …….....18
1.1.1. Причины развития тромботических осложнений в гинекологии……18
1.1.2. Генетические причины причины тромбофилии…….……21
1.1.3. Биомаркеры функции эндотелия……25
1.2. Метаболический синдром в структуре гинекологической патологии……31
1.2.1. Метаболический синдром и система гемостаза……. 33
1.3. СПКЯ как метаболически ассоциированное заболевание…….35
1.3.1. СПКЯ и система гемостаза, патогенетические механизмы взаимного влияния ..…….38
1.3.2. СПКЯ и гормональное лечение……..…45
1.4. Гиперпластические процессы эндометрия в свете гемостазиологических нарушений……48
1.4.1. Гиперпластические процессы эндометрия и метаболический синдром……...50
1.4.2. Методы лечения гиперпластических процессов эндометрия…….52
1.5. Рак эндометрия и метаболический синдром……...57
1.5.1. Рак эндометрия и система гемостаза…….59

Глава 2. Материалы и методы исследования……...65
Глава 3. Результаты собственных исследований……...84
3.1.Клиническая характеристика групп обследованных пациенток……85
3.2. Изменение системы гемостаза и гормональной регуляции обмена углеводов и липидов у здоровых женщин в разные возрастные периоды……90
3.3. Изменение системы гемостаза у женщин с сосудистыми нарушениями……104
Глава 4. Особенности нарушений гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия. Гормональная коррекция гиперплазии и ее влияние на систему свертывания крови…… …110
4.1. Исходное состояние пациенток с гиперплазией эндометрия……..110
4.2. Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона у пациенток с гиперплазией эндометрия……116
4.3. Применение левоноргестрел-рилизингвнутриматочной системы у пациенток с гиперплазией эндометрия……140
Глава 5. Особенности системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников…….156
5.1. Исходное состояние пациенток с синдромом поликистозных яичников……..156
5.2. Эффективность применения дроспиренона в сочетании с этинилэстрадиолом ……..……171
5.3. Эффективность хлормадинон ацетата в сочетании с этинилэстрадиолом у пациенток с синдромом поликистозных яичников……..197

5.4. Эффективность применения глюкуроно-2-амино-
-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата у пациенток с синдромом
поликистозных яичников……...209
Глава 6. Состояние гемостаза и гормональной регуляции обмена
углеводов и липидов у пациенток с раком эндометрия……..…222
Глава 7. Обсуждение полученных результатов……..…231
Выводы……...262
Практические рекомендации……...266
Список литературы……...273

Перечень сокращений, условных обозначений,

символов, единиц и терминов

АГ - артериальная гипертензия

аГнРг - агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

АД - артериальное давление

АМГ - антимюллеров гормон

АПФ - ангиотензин-превращающий фермент

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВДКН - врожденная дисфункция коры надпочечников

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГАДГГС – глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат

ГПЭ - гиперпластические процессы эндометрия

ГС - гистероскопия

ГСПС (SHBG) - глобулин-связывающие половые стероиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВС –диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДЭАС - дегидроэпиандростерон сульфат

ИЛ- интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИСА - индекс свободных андрогенов

ИФР-1- инсулиноподобный фактор роста 1

КА - коэффициент атерогенности

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛНГ-ВМС – левоноргестрел- рилизинг внутриматочная система

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

МС - метаболической синдром

НЖО – нарушение жирового обмена

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НФГ – нефракционированный гепарин

ОГТТ - пероральный глюкозо-толерантный тест

ПОАК – пероральные антикоагулянты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДВ - раздельное диагностическое выскабливание

РЭ - рак эндометрия

САД – систолическоеартериальное давление

СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

ТТГ - тиреотропный гормон

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФНО-α – фактор некроза опухолиα

ФСГ - фолликулостимулирующий гомон

ЧАФ - число антральных фолликулов

ACE - ангиотензин-превращающий фермент (АПФ)

ADMA – асимметричныйдиметиларгинин

APC– активированный протеин С

EDHF - фактор гиперполяризации эндотелия

ICAM-1- интерцеллюлярные адгезивные молекулы

MPs – циркулирующие микрочастицы

MPV- объем тромбоцитов

MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза

NAFLD - неалкогольная жировая болезнь печени

NASH – неалкогольный стеатогепатит

NETs – внеклеточные сети нейтрофилов

NO- оксид азота

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1

PGI_2 - простациклин I_2

PVAT - периваскулярная жировая ткань

TAFI - активируемый тромбином ингибитор фибринолиза

TF - тканевой фактор

t – PA - тканевой активатор плазминогена

VCAM-1 - сосудистые адгезивные молекулы

WAT– белая жировая ткань

σ - стандартное отклонение

p – коэффициент доверительной вероятности

t – критерий Стьюдента

ρ- коэффициент ранговой корреляции Спирмена

U- критерий Вилкоксона-Манна-Уитни

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным Всемирной Организации Здравоохранения в настоящее время насчитывается около 2 миллиардов людей с избыточной массой тела, 600 миллионов из которых страдают ожирением, что составляет 13% от всей популяции взрослого населения в мире.[272] По прогнозам эпидемиологов к 2025 году от ожирения уже будут страдать до 50 % женщин. Метаболические нарушения сопровождают ряд гинекологических заболеваний, таких как СПКЯ, гиперплазия и рак эндометрия, при этом в большинстве случаев именно патология обменных реакций является первичным звеном процесса и резко отягощает течение гинекологического заболевания.[24]

Влияние метаболического синдрома на состояние организма имеет полисистемный характер, что также значительным образом сказывается на всех звеньях гемостаза. При лечении синдрома поликистозных яичников, гиперпластических процессов эндометрия приоритетным направлением является именно гормональная терапия, назначение которой вызывает еще большие сдвиги в системе гемостаза, увеличивая степень риска ВТЭО в несколько раз.

Изучение проблемы повышенного тромбообразования остается одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины. Развитие фундаментальных наук, совершенствование методов диагностики и лечения открывают перед нами новые возможности для оказания своевременной этиологически обоснованной помощи нашим пациентам.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных данной проблеме, широкое развитие фармакологической промышленности, частота тромботических осложнений остается на достаточно высоком уровне и не имеет тенденции к снижению.

Термин венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) объединяют ряд понятий, включающих тромбоз глубоких и подкожных вен, а также

тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Данные осложнения представляют не только медицинскую, но социальную и экономическую проблему и характеризуются достаточно высокой степенью распространенности и большим процентом летальности.[20]

Ежегодно в мире диагностируется более 900 тысяч эпизодов ВТЭО, которые становятся причиной смерти около 350 000 человек.[7] Точный процент заболеваемости и смертности от ВТЭО неизвестен ввиду того, что большая часть их протекает бессимптомно и, как следствие, не диагностируется вовремя.

Риск ТЭЛА, по данным SteinP.D. и коллег, возрастает примерно в 9 раз у лиц, находящихся в стационаре, и достигает от 0,4 % у молодых неотягощенных пациентов до 12-15% у больных старшего возраста при наличии онкологической патологии или других серьезных предрасполагающих факторов, таких как метаболический синдром.[7,251] Смертность при ТЭЛА достигает 30%, однако адекватная тактика ведения пациента с точным диагностическим поиском и своевременно начатым лечением позволяет снизить этот показатель до 2–8%.[85]

Однако не каждый сдвиг в системе гемостаза, определяющийся при ряде гинекологических заболеваний, приводит к серьезным тромботическим осложнениям, которые сопровождаются развитием заболевания или даже гибелью пациентки. Данные нарушения у пациенток репродуктивного возраста могут стать причиной бесплодия, а в ряде случаев неудачных попыток применения ВРТ, возможно и репродуктивных потерь.

Существует ряд патологических состояний, при которых вероятность наступления тяжелых гемостазиологических нарушений значительно возрастает. Одним из таких факторов является метаболический синдром и ряд связанных с ним гинекологических заболеваний. Взаимосвязь между ожирением и нарушением репродуктивной функции у пациенток с ановуляторными менструальными циклами была отмечена еще в 1952 году в

ходе исследований Rogers J, Mitchell GW Jr. и соавторов.[226] Результаты работ Шакировой Е.А. и соавт. (2016) указывают на тот факт, что у пациенток с гиперплазией эндометрия и сопутствующим ожирением в 75% случаев встречаются нарушения менструального цикла по типу аномального маточного кровотечения, что достоверно чаще, чем у пациенток контрольных групп исследований.[26]

В этой связи целесообразно введение термина «метаболически ассоциированные гинекологические заболевания», который включает дисгормональные процессы эндометрия и овариальной ткани, имеющих нарушения липидного и углеводного статуса, объединенных в структуру метаболического синдрома, что способствует формированию единого патогенетического механизма, определяющего развитие неблагоприятных клинических исходов.

Понятие термина «метаболический синдром» в последнее время несколько расширилось и в настоящее время включает не только нарушения углеводного и липидного обменов, но и гиперурикемию, гиперандрогению, повышение содержания фибриногена в крови, гиперлептинемию, лептинорезистентность, гипертрофию миокарда, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром обструктивного апноэ сна, активизацию симпатической нервной системы, повышение реагентов острофазного ответа, а также дисфункцию эндотелия.[9]

Выраженные нарушения жирового обмена в несколько раз увеличивают риск развития кардиоваскулярных заболеваний, в том числе венозных тромбоэмболических осложнений.[32] Данная проблема имеет высокую степень актуальности ввиду широкого распространения ожирения во всем мире. Патогенез атеротромботических кардиоваскулярных осложнений при наличии метаболического синдрома мультифакторный, требующий тесной взаимосвязи между основными компонентами метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункцией. Ко всему прочему, протромботические

изменения системы гемостаза, фибринолиз и тромбоцитарная активность играют значительную роль в повреждения артериальной сосудистой стенки и развитии тромботических эпизодов.[127] По данным Cushman и соавт. (2016) риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с избыточной массой тела в большей степени ассоциирован с механическими факторами, влияющими на кровоток, нежели гиперкоагуляция или воспалительная реактивность, обусловленные наличием ожирения.[75]

По данным мета-анализа Gariani K. и соавторов (2020) обнаружено, что наличие синдрома поликистозных яичников повышает риск развития тромботических осложнений в 1,5-2 раза.[101] Среди пациенток с СПКЯ отмечается увеличение эндогенного тромбинового потенциала и пиковых значений тромбина, а назначение оральных контрацептивов способствует возрастанию концентраций тромбина, особенно при наличии нарушений углеводного и липидного профиля.[104] Ожирение как компонент метаболического синдрома является одним из ключевых факторов взаимосвязи между инсулинорезистентностью и ВТЭО, что влияет на реализацию терапевтической эффективности консервативного лечения СПКЯ.[265]

Учитывая высокий тромбогенный потенциал у пациенток с СПКЯ, а также возможность неполноценного ответа на проводимое гормональное лечение за счет дисбаланса в структуре гемостатических и метаболических параметров, перспективным является применение препаратов, обладающих противотромботической активностью и тропностью к эндотелиальной выстилке сосудистой стенки. Сочетание гликозаминогликановых комплексов и гепариноидов способствует как профилактике, так и лечению тромботических процессов за счет ингибирования образования тромбина и активации противосвертывающих компонентов крови.[58,136]

Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с наличием ановуляции, бесплодия, гиперэстрогении, что в совокупности повышает риск

развития гиперпластических процессов эндометрия и злокачественной трансформации.[91] Westhoff C.L. и соавторы (2010) приводят данные о том, что ожирение играет ключевую роль в фармакокинетике большого числа лекарственных препаратов, снижая эффективность гормонального лечения за счет нарушения процессов связывания, абсорбции и метаболизма.[64,271]

Применение контрацептивных средств с различным путем введения у пациенток с избыточной массой тела характеризуется низкой концентрацией препарата в сыворотке крови, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии компонентов метаболического синдрома на результаты лечения гинекологических заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом.[246]

Гиперпластические процессы эндометрия поддаются эффективной коррекции с помощью прогестагенов, которые индуцируют секреторную дифференциацию и предотвращают эстроген-стимулированную пролиферацию эндометрия.[156] Однако в силу наличия экстра-овариальной продукции эстрогенов у пациенток с ожирением, прогестероновая терапия может оказаться не столь эффективной по сравнению с пациентками, имеющими ИМТ в пределах нормальных значений.[67]

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что несомненна связь метаболического синдрома, гинекологических заболеваний и изменений системы гемостаза. Избыточная масса тела и ожирение зачастую препятствуют полноценной реализации эффективности назначаемого гормонального лечения, что требует поиска современных подходов к коррекции имеющихся гемостазиологических и обменных нарушений. Научные работы, описывающие данное взаимодействие, носят разрозненный характер, при этом количество исследований весьма ограничено, они имеют малые выборки и оценено незначительное количество гемостазиологических параметров.

Таким образом, учитывая высокую вероятность изменений метаболических и гемостатических показателей у гинекологических больных с метаболическим синдромом, а также частое назначение им гормональной терапии, а в ряде случаев и хирургического лечения, необходимо выработать алгоритм ведения данной группы пациентов с целью улучшения эффективности лечения и снижения риска тромботических осложнений.

Цель работы: Разработать оптимальные схемы коррекции системы гемостаза и метаболического профиля у пациенток с метаболически ассоциированными гинекологическими заболеваниями для повышения эффективности лечения и снижения риска тромботических осложнений.

Для осуществления этой цели были поставлены следующие **Задачи**:

1. Оценить состояние системы гемостаза и показателей углеводного, липидного обмена среди здоровых женщин с различным индексом массы тела и разных возрастных групп.
2. Провести сравнительный анализ гемостатических и метаболических параметров у пациенток с сосудистыми осложнениями и пациенток с неотягощенным анамнезом.
3. Исследовать систему гемостаза и показатели липидного, углеводного обмена среди пациенток с гиперплазией эндометрия и различным индексом массы тела.
4. Определить роль метаболического синдрома в реализации терапевтических эффектов различных вариантов гормональной терапии у пациенток с гиперплазией эндометрия, а также оценить эффективность проводимой терапии.
5. Исследовать состояние углеводного и липидного профиля, показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников.
6. Оценить влияние гомонального лечения на динамику гемостатических и метаболических параметров у пациенток с синдромом поликистозных яичников, определить степень воздействия метаболического синдрома на эффективность проводимой терапии, а также проанализировать

вероятность наступления беременности у пациенток, не реализовавшим репродуктивную функцию.

7. Исследовать состояние системы гемостаза и метаболических параметров среди пациенток с раком эндометрия в зависимости от индекса массы тела.
8. На основании полученных данных разработать, обосновать и внедрить в клиническую практику оптимальную последовательность лечебно-диагностических мероприятий с целью своевременной и полноценной коррекции гемостазиологических и метаболических нарушений у пациенток с метаболически ассоциированными гинекологическими заболеваниями с учетом наличия факторов риска и компонентов метаболического синдрома.

Научная новизна

В результате исследования определено отрицательное влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии на динамику параметров гемостаза при назначении гормонального лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), что способствует снижению эффективности терапевтической реализации данной терапии и повышению риска тромботических осложнений. Добавление инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов является необходимой мерой для более выраженной ремиссии гиперплазии эндометрия и улучшения репродуктивных исходов у пациенток с поликистозными яичниками.

Выявлено, что применение глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата (ГАДГГС) у пациенток с синдромом поликистозных яичников оказывает благоприятное влияние не только на систему гемостаза, снижая вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений, но и на

восстановление фертильности, оказывая более выраженное корригирующее воздействие на показатели у пациенток с повышенным ИМТ.

Установлено, что всем пациенткам с гиперплазией эндометрия, синдромом поликистозных яичников, получающим гормональное лечение в виде эстроген-гестагенных, гестаген-содержащих препаратов, рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии при появлении значимых немодифицируемых факторов риска тромботических осложнений (иммобилизация, травма, экстренное оперативное вмешательство, острая вирусная инфекция, в том числе новая коронавирусная инфекция).

Практическая значимость

Практическая значимость исследования состоит в том, что определены группы риска развития сосудистых осложнений различной степени тяжести среди гинекологических больных с метаболическим синдромом.

Разработаны критерии прогнозирования и профилактики тромботических осложнений у данной категории пациенток.

Полученные результаты обосновали выбор как метода лечения гиперпластических процессов эндометрия, синдрома поликистозных яичников, так и путь коррекции имеющихся гемостатических нарушений, что приводит к восстановлению фертильности у пациенток с СПКЯ и улучшает прогноз лечения при наличии ГПЭ.

Данное практическое внедрение позволило оптимизировать ведение пациенток гинекологического профиля с метаболическим синдромом, что привело не только к улучшению репродуктивных исходов у пациенток с СПКЯ, но и к снижению заболеваемости и смертности этого контингента больных.

Положения, выносимые на защиту

1. Дисбаланс в структуре обмена углеводов и липидов тесно взаимосвязан с тромботическим потенциалом крови у пациенток с метаболически ассоциированной гинекологической патологией, что требует коррекции

метаболического профиля с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

2. Гемостатические нарушения, выявляемые в группе метаболически ассоциированных гинекологических заболеваний, характеризуются не только диссоциацией в структуре взаимосвязей между компонентами свертывающей и противосвертывающей систем, но и повышением концентрации цитотоксических маркеров, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции.
3. Применение глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкогюкан сульфата приводит к нормализации маркеров дисфункции эндотелия, а также способствует уменьшению тромбогенного потенциала крови, тем самым снижая риск сердечно-сосудистых осложнений. Эндотелиотропные препараты в составе комплексной терапии у пациенток с СПКЯ восстанавливают фертильность и улучшают репродуктивные исходы.
4. Индекс инсулинорезистентности, липидограмма, уровень инсулина наиболее достоверно отражают неблагоприятный прогноз в отношении тромботических осложнений у пациенток с метаболически ассоциированной гинекологической патологией, что предполагает не только анализ данных параметров при построении экспертных схем прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений, но и применение инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов как метода коррекции нарушений.

Публикации

По материалам проведенных исследований опубликовано 22 научные работы, из них 20 статей (12 из которых – в ведущих рецензируемых научных журналах, определённых ВАК при Минобрнауки России и 4 - в журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus), 1 монография, а также 1 патент на изобретение, зарегистрированный в Госреестре РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 304 страницах, состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 280 источников (28 отечественных и 252 иностранных), иллюстрирована 65 таблицами, 33 рисунками, 3 схемами.

Глава 1. Гинекологические заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом. Этиопатогенез, лечение и осложнения. (Обзор литературы)

1.1.1 Гемостаз и причины развития тромботических осложнений в гинекологии

Система гемостаза находится в тесной взаимосвязи с метаболическими параметрами и при наличии патологических процессов углеводного, липидного обмена подвержена структурным изменениям, приводящим к усилению риска тромбообразования. В результате чего поиск причин тромботических нарушений должен носить мультисистемный характер с учетом влияния метаболических показателей.

Проблемы профилактики тромботических осложнений волновали исследователей еще несколько столетий назад. Научную основу данному вопросу предала работа Рудольфа Вирхова в 1856 году, которая впервые обосновала этиопатогенез развития тромбоза: замедление скорости кровотока, изменение состава крови, повреждение сосудистой стенки.[53] Современные представления о причинах тромбозов стали значительно шире,учитывая современные достижения генетики, однако этиология, сформулированная ученым, осталась неизменнна.

Повреждения стенки сосудов могут быть как структурные (травматические, воздействия провоспалительных цитокинов, эндотоксинов, компонентов клеточной стенки бактерий, иммунных комплексов, маркеров дисфункции эндотелия), так и функциональные, обусловленные нарушением клеточного метаболизма, истощением энергетических запасов, ингибированием отдельных функциональных систем сосудистой стенки, в частности ее антитромбогенной активности.

Особенности формирования тромба обусловлены взаимодействием плазматических и клеточных факторов свертывания. Недавние исследования показали, что важным звеном в тромбообразовании являются внеклеточные сети нейтрофилов (NETs), высвобождающиеся у беременных за счет

эстрогенов, что способствует расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции X фактора.[108]

Венозные тромбозы могут возникать и в органически интактных сосудах при замедлении в них кровотока, с чем приходится сталкиваться при метаболическом синдроме, а также связанными с ним гинекологическими заболеваниями, что подтверждается многочисленными исследованиями в данной области.[48,78] Согласно современным представлениям адипоциты продуцируют ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), а концентрация лептина, секретируемого адипоцитами, коррелирует с уровнем факторов Виллебранда и VIIa, что способствует агрегации тромбоцитов и тем самым приводит к повышению риска развития кардиоваскулярных осложнений у женщин, страдающих ожирением.[127,160]

Нарушения циркуляции крови**,** особенно венозный застой, создают благоприятные условия для тромбообразования в сосудах разного калибра. При этом нарушения микроциркуляции могут иметь не менее тяжелые последствия, особенно это сказывается на этапе предгравидарной подготовки, применения ВРТ и во время беременности. Особенно, учитывая, что при беременности имеется склонность к гиперкоагуляции.[70]

Наряду с замедлением скорости кровотока для тромбогенеза имеет значение и характер движения крови. Неправильность кровотока, турбулентность крови в местах патологически измененных сосудов (варикозное расширение вен, аневризмы, стеноз) способствуют тромбообразованию.

Замедлению кровотока в системе нижней полой вены способствует также наличие у пациенток метаболического синдрома с высоким ИМТ.[81] Данный фактор риска приобретает еще более важное значение при наличии у пациенток других факторов риска, особенно в сочетании с наследственными тромбофилиями, а также назначением им гормональной терапии или хирургического лечения.[189]

Однако, значение стаза в возникновении тромбоза, остается до сих пор неоднозначным, по-видимому, для прогрессирования тромботического процесса необходимо, как правило, сочетание нескольких факторов.

Изменение функционального состояния системы гемостаза возникает при повреждении ее регуляторных механизмов, в результате чего появляется повышенная наклонность крови к внутрисосудистому свертыванию, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию.

При ряде гинекологических заболеваний, таких как СПКЯ, гиперпластические процессы и рак эндометрия система гемостаза характеризуется дисбалансом прокоагулянтной и фибринолитической активности.[198] К примеру, гиперандрогения вместе с инсулинорезистентностью при СПКЯ имеют значительное влияние на фибринолитическую систему, а прием эстроген-гестагенных препаратов, являющихся патогенетически обоснованными при поликистозе яичников, способствует значимому снижению протромбинового времени и АЧТВ, что увеличивает риск тромботических осложнений.[188] Наличие миомы матки больших размеров или множественной миомы обуславливает снижение скорости кровотока и формирование венозного застоя. Также определяется повышение содержания тромбопластических субстанций, антигепаринового фактора, стимуляторов и ингибиторов фибринолиза.[90] При этом воздействие любого провоцирующего фактора может вести к резкому сдвигу в сторону прокоагулянтов и развитию тяжелых тромботических и геморрагических осложнений.

Однако четких критериев, определяющих вероятность риска развития венозных тромбоэмболических осложнений при заболеваниях гинекологического профиля с метаболическим синдромом, особенно при назначении им медикаментозной терапии или хирургического лечения, нет.

1.1.2 Генетические причины тромбофилии

При обследовании системы гемостаза пациенток с рядом гинекологических заболеваний выявлются патологические изменения, этиологический характер которых требует уточнения. Согласно современным представлениям, для возникновения тромбоза необходимо взаимодействие целого ряда факторов как наследственного, так и приобретенного характера. Существует большое количество взаимосвязей между генетическими и приобретенными факторами, что обуславливает многократное повышение риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Синергичное влияние комплексов ген-ген и ген-фенотип способствует увеличению риска как возникновения, так и рецидива тромботического эпизода.[164] Например, наличие гетерозиготной мутации фактора V (4-7-кратное повышение тромботического риска) и одновременное использование комбинированных оральных контрацептивов (ассоциировано с 3-4-кратным увеличением риска) повышает риск развития тромботических осложнений в 34 раза.[74] Поэтому скрининг генетических дефектов помогает на раннем этапе выявить группы риска и внести соответствующие коррективы в тактику ведения пациентов.

Мутация в гене F5 (мутация Лейдена)

FV Leiden – мутация, являющаяся результатом замены нуклеотида гуанин на аденин в позиции 1691, что проявляется последующей заменой аминокислоты аргинин на глутамин в позиции 506. Данная мутация приводит к нарушению способности активированного протеина С (APC) связываться с фактором Va, что способствует увеличению образования тромбина.[166]

Распространенность мутации фактора V наиболее высока в странах восточного средиземноморья, составляя 1-15% случаев, что обусловлено возможным происхождением данной мутации в странах европейского региона около 10000 лет назад.[132]

Специфических клинических признаков, коррелирующих с мутацией Лейдена, нет. Основное проявление данной мутации выражается в увеличении

тромботического риска в 10 раз в гетерозиготном состоянии и 30-140 раз в гомозиготном.[166] Мутация фактора Vможет обнаруживаться почти в каждом четвертом случае впервые выявленного венозного тромбоэмболического осложнения идиопатической этиологии и в каждом втором случае при возникновении рецидива ВТЭО.[166]

При сравнении тромбоза глубоких вен и эмболии легочных артерий мутация Лейдена в большей степени ассоциирована с тромботическими поражениями глубоких вен нижних конечностей, что в литературе описывается как «парадокс мутации Лейдена».[60,264] Вероятность возникновения ВТЭО у пациентов с раковым процессом и носительством мутации фактора V составляет 13%, тогда как при отсутствии данной мутации риск развития тромботических состояний почти вдвое ниже (5,7%), несмотря на наличие онкологического заболевания.[212]

Согласно современным представлениям мутация Лейдена в гомозиготном состоянии относится к тромбофилиям высокого риска.[23] Риск развития ВТЭО у пациентов с мутацией фактора V повышается при присоединении приобретенного фактора риска, наиболее частыми причинами которого является беременность и применение оральной контрацепции.[171]

В связи с вышеперечисленным необходимо уделять особое внимание при подборе гормональной терапии и планировании беременности, учитывая анамнестические данные и наследственный анамнез, особенно у пациенток с наличием мутации у родственников, привычным невынашиванием и осложнениями предыдущих беременностей.[112]

Мутация в гене протромбина (*F2*)

Протромбин синтезируется в печени и преобразуется в тромбин с помощью активированного фактора X. Тромбин играет ключевую роль в каскаде коагуляционного звена. Мутация в гене протромбина F2 G20210A является результатом замены гуанина на аденин в позиции 20210, что способствует увеличению уровня протромбина. Как следствие, происходит

увеличение уровня ингибитора фибринолиза, что сопровождается склонностью к гиперкоагуляции.[133]

Распространенность данной мутации составляет 1-4 % с наибольшей встречаемостью у лиц кавказского и восточноевропейского регионов.[133] Мутация в гене протромбина обнаруживается в 4.3-11.3% случаев первичного эпизода тромбоза глубоких вен и в 7.9-24.1% при наличии в анамнезе эпизода ВТЭО или тромбофилии.[36]

Основной клинический признак данной мутации ассоциирован с протромботическим эффектом, что увеличивает риск возникновения ВТЭО в 2-4 раза.[133] Мутация в гене протромбина в гомозиготном состоянии, а также сочетание гетерозиготных мутаций Лейдена и протромбина относятся к тромбофилиям высокого риска, требующих детального обследования у пациенток, планирующих беременность или находящихся в условиях гинекологического стационара.[24]

Полиморфизм гена *MTHFR*

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) является ключевым энзимом в метаболизме гомоцистеина. Ген MTHFR расположен на коротком плече 1 хромосомы в позиции 36.3, представляет 2 варианта полиморфизма: MTHFRC677T и MTHFRA1298C, сопровождающиеся заменой аминокислотных последовательностей и последующим снижением ферментативной активности и, как следствие, формированием гипергомоцистеинемии.[123]

Существует спорная позиция насчет прямого или опосредованного влияния полиморфизма MTHFR на развитие ВТЭО, так как гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений, включая ВТЭО, за счет возникновения эндотелиальной дисфункции, ингибирования фибринолиза и увеличения тромбоцитарной активности.[89]

Пациентам с наличием полиморфизма MTHFR и гипергомоцистеинемией возможно назначение фолиевой кислоты и

витаминов группы В, однако, несмотря на снижение уровня гомоцистеина, отсутствуют достоверные данные о снижении риска возникновения осложнений, ассоциированных с данной патологией (инсульт, мигрень, артериальная гипертензия, привычное невынашивание беременности, заболевания периферических артериальных сосудов).[120]

Полиморфизм гена PAI-1

Гликопротеин PAI-1 кодируется геном SERPINE1 (serineproteaseinhibitor), локализованномна 7 хромосоме.[10] Полиморфизм гена возникает в результате делеции/инсерции гуанина, что приводит к повышенной экспрессии гена и увеличению уровня PAI-1, что, в свою очередь, приводит к торможению фибринолитической активности, повышая тромбогенный потенциал.

Полиморфизм гена PAI-1 ассоциирован с риском развития тромбозов в артериальном русле, что коррелирует с риском невынашивания беременности и плацентарной недостаточности.[103]

Полиморфизм гена F7

Фактор свертывания F7 является витамин-К зависимым фактором, играющим важную роль во внешнем пути коагуляционного каскада реакций.[18] Полиморфизм гена F7 проявляется заменой аргинина на глутамин, что влияет на активность и плазменный уровень F7 и сопровождается повышением риска развития тромбоэмболических осложнений.[71]

При повышении уровня фактора VII в крови происходит увеличение риска инфаркта миокарда, гипертонической болезни, особенно при наличии метаболического синдрома.[162]

Полиморфизм гена GpIa (*ITGA2*)

Полиморфизм гликопротеина Ia оказывает влияние на экспрессию GPIa/IIa на поверхности тромбоцитов, что сопровождается увеличением плотности локализации GPIa/IIa, являясь предрасполагающим фактором для формирования тромботических осложнений.[209]

Значение полиморфизма G1639A гена VKORC1 *(VKORC1)*

Ген VKORC1 кодирует субъединицу 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К. Данный фермент переводит неактивную форму витамина К в активную, которая участвует в посттрансляционном карбоксилировании витамин К-зависимых белков.

Дефицит фермента может приводить к тотальному снижению активности всех витамин-К зависимых факторов. Полиморфизм гена может приводить к увеличению риска развития ишемических цереброваскулярных заболеваний и артериальных сосудистых осложнений.[279]

Полиморфизм гена *ACE*

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, а именно, вазоконстрикции за счет конверсии ангиотензина I в ангиотензин II и деградации брадикинина.[125]

Полиморфизм гена способствует значительному изменению активности АПФ в плазме, что является потенциальным фактором риска развития тромбоза глубоких вен.[35]

1.1.3 Биомаркеры функции эндотелия

Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферацию, миграцию клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус.[19]

В связи с этим был введен термин дисфункции эндотелия, как дисбаланса между продукцией вазоконстрикторов и вазодилататоров, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов.[19,55] Кроме того, в течение последних тридцати лет функции эндотелия придается значение нейроэндокринного органа, диффузно рассеянного по всем тканям.[94]

Биомаркеры функции эндотелия включают молекулы адгезии, в том числе интерцеллюлярные адгезивные молекулы (ICAM-1), сосудистые адгезивные молекулы (VCAM-1), фибринолитические молекулы (PAI-1), активность которых значительно изменяется при наличии метаболического синдрома.[29]

Особое значение функции эндотелия придают при наличии гинекологических заболеваний, имеющих метаболическую основу, таких как гиперпластические процессы эндометрия, рак эндометрия и СПКЯ. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиометаболических осложнений у женщин с СПКЯ неоспорима. Kalliopi Dambala и соавторы (2019) приводят данные об увеличении содержания маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксных металлопротеиназ), а также об изменении гемостазиологических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников по сравнению с контрольными группами.[146]

По современным данным среди эндотелиальных факторав дилатации особое значение придается фактору гиперполяризации эндотелия (EDHF), который вызывает открытие калиевых каналов в гладкой мускулатуре, что и способствует расслаблению сосудов.[204]

Простациклин I_2 (PGI_2) вызывает релаксацию сосудов и препятствует активации тромбоцитов, ингибирует их агрегацию.[204] В то же время сильным вазодилататором является оксид азота (NO), будучи агентом для связи между различными типами клеток, составляющими сердечно-сосудистую систему, регулирует почечный и кардиоваскулярный гомеостаз, препятствует тоническому сокращению сосудов нейронального, эндокринного или локального происхождения.[18,28]

Натрий-уретический пептид типа С, в отличие от предсердного и мозгового натрийуретических белков, образуется, в основном, в эндотелии и некоторых клетках крови и участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса.[33]Адреномедулин – вазоактивный пептид, впервые выделенный из клеток феохромоцитомы, действует как прямой вазодилататор на гладкомышечные клетки за счет увеличения продукции циклического АМФ в результате активации аденилатциклазы.[44,28]

В последнее время большое внимание уделено изучению периваскулярной жировой ткани (PVAT), которая еще недавно считалась

компонентом экстраваскулярного пространства. Однако последние исследования доказали, что PVAT является интраваскулярной структурой, состоящей из адипоцитов, макрофагов, фибробластов, дендритных клеток, эндотелиальных клеток и нервных окончаний.[252] Также было установлено, что, помимо способности продуцировать гормональные факторы, адипоциты могут работать в качестве паракринных клеток путем высвобождения вазомоторных медиаторов.[178]

PVAT, так же как и эндотелий, обладает способностью синтезировать NO (PDNO) и простагландины.[63] PDNO высвобождается в интерстициальную жидкость и диффундирует в капиллярную сеть, вызывая вазодилатацию.[176]

К эндотелиальным факторам констрикции, согласно современным данным, принято относить эндотелины, которые являются одними из наиболее мощных сосудосуживающих веществ. В физиологических концентрациях они действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая освобождение факторов релаксации, в более высоких – активируют рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Эндотелины идентифицированы в различных тканях, в том числе и в плаценте.[28]

Интересным свойством PVAT является способность высвобождать факторы, присущие эндотелиальным клеткам. Что имеет значительные последствия, особенно при наличии ожирения, при котором гипертрофированные запасы висцерального жира могут продуцировать такие вазоконстрикторы как эндотелин-1 или тромбоксан А2. Также необходимо помнить о том, что адипоциты PVATспособны высвобождать ангиотензин II и альдостерон.[206]

Эндотелиальные факторы и атромбогенность сосудистой стенки

Атромбогенность сосудистой стенки обеспечивают оксид азота (NO), тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин.

Особое внимание в последнее время уделяется именно тканевому активатору плазминогена (t – PA) и его ингибитору. Тканевой активатор плазминогена и его ингибитор образуются и секретируются в эндотелии, при постоянной секреции выброс может резко увеличиться в случаях физической нагрузки, венозной окклюзии. Протеолитическая система плазминоген-t-PA-PAI-1 имеет значение не только для фибринолиза, но и вовлечена во многие другие физиологические и патологические процессы: ангиогенез, овуляцию, болезни соединительной ткани, метаболические нарушения, опухолевый рост, тромботические и геморрагические расстройства.[16]

Другим, не менее важным белком, по мнению ряда авторов, является тромбомодулин, который связывает тромбин, экспрессированный на мембранах эндотелиальных клеток. При взаимодействии с тромбином, образующийся тромбомодулин/тромбиновый комплекс активирует фибринолитическое звено – протеин С. Тромбомодулин ингибирует превращение фибриногена в фибрин, ускоряет инактивацию тромбина антитромбином III. Связывание тромбина с тромбомодулином препятствует инактивации протеина S. Повышение концентрации данного белка в плазме говорит о повреждении сосудистого эндотелия.[131]

Тромбомодулин также экспрессируется на поверхности трофобластических клеток, что является важным условием для поддержания беременности за счет ингибирования свертывания крови в области фето-плацентарного пространства.[129]

Эндотелиальные факторы и тромбогенность сосудистой стенки

Тромбогенность сосудистой стенки обеспечивают фактор Виллебранда и ингибиторы активации плазминогена.

В последние несколько лет множество работ посвящено фактору Виллебранда. Фактор Виллебранда представляет собой высокомолекулярный мультимер, образующийся при полимеризации мономерных субъединиц с молекулярной массой 225 кДа в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах, и накапливающийся в тельцах Weibel-Palade в эндотелиальных клетках и а-

гранулах тромбоцитов. Эти ультравысокомолекулярные мультимеры vWF (ULVWF) секретируются активированными эндотелиоцитами наподобие «лент». В норме эти «ленты» высокомолекуляных комплексов vWF сразу же после экспрессии на плазматической мембране подвергаются распаду на фрагменты с Мг 189, 176 и 140 кДа под действием плазматической металлопротеазы ADAMTS 13 и, следовательно, в циркулирующей крови не обнаруживаются.[95,121]

Физиологическая роль мультимера vWF заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу в условиях повреждения сосуда и гемодинамического стресса. Низкомолекулярные фрагменты vWF, циркулирующие в системном кровотоке, обладают слабой способностью к связыванию с тромбоцитами и не проявляют гемостатическую активность. В то время как аффинность отдельных субъединиц vWF к тромбоцитам чрезвычайно мала, мультимеры vWF обеспечивают одновременно множество участков связывания с рецепторами Ib тромбоцитов, что позволяет значительно увеличить силу взаимодействия vWF-тромбоцит. Так, аффинность высокомолекулярной формы vWF к тромбоцитам в 10 раз превышает таковую у отдельных субъединиц vWF.[169]

Мультимерные «ленты» ULVWF могут фиксироваться на поверхности мембран эндотелиальных клеток при помощи P-селектина, который секретируется из телец Weibel-Palade одновременно с ULVWF. В результате в условиях относительного или абсолютного дефицита ADAMTS 13 микрососуды оказываются перекрыты гигантскими ультравысокомолекулярными vWF, на которых оседает все возрастающее количество тромбоцитов, образуя блокирующие микрососудистое русло тромбоцитарные тромбы. Одними из факторов, которые стимулируют выброс ULVWF из эндотелиальных клеток являются провоспалительные цитокины TNF-альфа и ИЛ-6. В связи с этим состояния, сопровождающиеся активацией процессов системного воспаления, в том числе такие осложнения

беременности, как преэклампсия, могут стать стимулом к развитию тромботической микроангиопатии.[218]

В норме у здоровых людей активность ADAMTS 13 варьирует в значительных пределах от 50 до 170%. Снижение активности vWF-протеазы ниже нормы (менее 50%) наблюдается в течение третьего триместра беременности, при циррозе печени, диссеминированных опухолях и воспалительных заболеваниях. Таким образом, существует гипотеза о том, что vWF-протеаза является негативным белком острой фазы воспаления.

Одними из ведущих маркеров дисфункции эндотелия, обладающих сильной тромбогенной активностью, являются ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 типов (PAI-1и PAI-2). Им отводится ведущая роль в генезе тромбофилических нарушений у пациенток с метаболическим синдромом и сопутствующей ему гинекологической патологии.[65]

Также в аспекте эндотелиальной дисфункции необходимо упомянуть о таких маркерах, как гомоцистеин и фибронектин.

Гомоцистеин - естественный метаболит незаменимой аминокислоты метионина, появляющийся в организме как «побочный» продукт деметилирования метионина.[174] Гипергомоцистеинемия определяется как повышение уровня гомоцистеина в плазме крови выше 15 мкмоль/л, что может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, а также является независимым фактором возникновения таких кардиоваскулярных осложнений, как заболевания коронарных сосудов и инфаркта миокарда.[131] Пусковым фактором развития эндотелиальной дисфункции при гипергомоцистеинемии является оксидативный стресс.

Фибронектин – высокомолекулярный полифункциональный гликопротеид, состоящий из двух мономерных субъединиц, соединенных дисульфидными связями.[243] Существуют различные типы фибронектина, синтезирующиеся гепатоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками. Плазменный фибронектин играет ключевую роль в заживлении ран и каскаде коагуляционных реакций за счет вовлечения фибрина. Клеточный

фибронектин вместе с окружающим экстрацеллюлярным матриксом участвует в образовании структурных связей, определяющих клеточную функцию, включая адгезию, пролиферацию и миграцию.[203]

Повышенная экспрессия фибронектина участвует в развитии и прогрессировании атеросклероза. У пациентов с наличием заболеваний коронарных сосудов отмечаются повышенные уровни фибронектина в плазме.[170] Согласно современным представлениям фибронектин является потенциально критической мишенью для оксидантов в поврежденной артериальной стенке, что обуславливает дальнейшие повреждения и играет ключевую роль в процессе ремоделирования сосудистой стенки при возникновении атеросклероза.[207]

По некоторым данным отмечается значительное увеличение уровня плазменного фибронектина с увеличением срока гестации, особенно в третьем триместре. Также необходимо отметить, что определение уровня фибронектина является чувствительным методом диагностики спонтанных преждевременных родов, что позволяет своевременно определить алгоритм ведения беременности среди пациенток высокого риска.[206]

1.2 Метаболический синдром и гинекологическая патология

Метаболической синдром (МС), олицетворяющий в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально значимых проблем медицины - это заболевание, к которому приковано пристальное внимание широкого круга специалистов всего мира: эндокринологов, кардиологов, терапевтов, гинекологов. Распространенность МС в европейской популяции составляет 20-30% с примерно равным распределением по половому признаку.[21]

Согласно прогнозам ВОЗ, к 2025 году в мире будет насчитываться более 300 миллионов человек с диагнозом ожирение.[273] За последние тридцать лет проблема метаболического синдрома и связаного с ней дисбаланса системы гемостаза стала одной из самых актуальных тем современной медицины. Гинекологические заболевания, сопровождающие данный синдром, в ряде случаев имеют ряд гемостазиологических особенностей, характерных для

каждой патологии, однако тенденции, свойственные метаболическим нарушениям, при данных заболеваниях остаются неизученными.

У женщин с ожирением и ановуляцией обнаруживаются более высокие концентрации эстрона, эстрадиола, чем в раннюю фолликулярную фазу у женщин с ожирением и сохраненной овуляцией, а также у женщин с нормальной массой тела. В результате повышенного уровня эстрогенов активизируется гипофизарная ось, что способствует стимуляции секреции лютеинизирующего гормона с последующим высвобождением андрогенов, что создает порочный круг благодаря их ароматизации в эстрогены.[17]

Синдром поликистозных яичников диагностируется у 35-60% женщин с ожирением, а патогенетическим механизмом их развития является дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающаяся гиперпродукцией андрогенов в надпочечниках и яичниках.[139]

Под воздействием различных факторов внешней среды нарушается нейроэндокринная регуляция функции гипоталамуса. Результатом активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники является формирование висцерального ожирения, инсулинорезистентности (ИР) (гиперинсулинемии), дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ). Следствием эндокринно-метаболических нарушений в репродуктивном возрасте является ановуляторное бесплодие, а в пременопаузе — развитие гиперпластических процессов эндометрия,аденокарциномы эндометрия, сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).[6]

Не только степень ожирения, но и распределение жировой ткани в организме женщины — важные факторы, влияющие на состояние репродуктивной системы. Перераспределение жировой ткани и накопление ее в абдоминально-висцеральной области у женщин увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что ассоциировано с возникновением метаболических, эндокринных, психоэмоциальных расстройств.[163] Клинической картиной МС является нарушение менструальной и

генеративной функций на фоне прогрессирующей прибавки массы тела. Основными жалобами пациенток являются: нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие, избыточное оволосение, ожирение и многообразие психосоматических жалоб. Наследственность у большинства пациенток отягощена нарушениями репродуктивной функции, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, ССЗ.[233] Нарушения процессов метаболизма могут быть связаны с отсутствием лептина, нарушением регуляции его секреции или резистентностью к его действию. Лептин является маркером избыточной массы тела и состояния репродуктивной системы.[106, 147]

1.2.1. Метаболический синдром и система гемостаза

Актуальность данной проблемы неоспорима ввиду того, что метаболический синдром является одним из ведущих факторов риска развития тромботических осложнений у гинекологических больных вне зависимости от возраста и другой соматической патологии. Патогенез тромботических осложнений является мультифакториальным, включающим различные компоненты метаболического синдрома.[127]

Адипоциты являются эндокринным органом внутренней секреции и способны синтезировать такие гормоны как лептин, эстроген, адипокины. Также известно, что адипоциты продуцируют ингибитор активатора плазминогена – 1 (PAI-1). Лептин представляет собой взаимосвязь между ожирением и увеличением риска кардиоваскулярных осложнений за счет корреляции его концентрации с факторами Виллебранда и VIIa, а также индукции агрегации тромбоцитов у женщин, страдающих ожирением.[160]

Многие исследования доказали, что ожирение способствует увеличению уровня фибриногена, являющегося независимым фактором развития атеротромбоза за счет его влияния на вязкость крови, коагуляционную активность, тромбоцитарную функцию и воспалительный ответ.[145]

Среди ряда патоморфологических механизмов, свойственных ожирению, система гемостазаприобретает выраженную прокоагулянтную активность за счет хронической воспалительной реакции и прямого влияния циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β) на эндотелий.[109] Стимуляция эндотелия сосудистой стенки, активация тромбоцитов ведет к запуску протромботического потенциала крови, при этом снижается антикоагулянтная активность и увеличивается образование тромбина.

При наличии ожирения отмечается повышение уровня фибриногена, в большинстве случаев за счет усиленной продукции печенью в связи с увеличением синтеза ИЛ-6.[157] Гиперфибриногенемия, в свою очередь, ассоциирована с развитием кардиоваскулярных осложнений и способствует образованию сгустка более резистентного к фибринолизу.[119] Ко всему прочему, увеличение плазменной концентрации таких факторов свертывания как VIIи VIII повышает риск возникновения заболеваний коронарных сосудов. Провоспалительные цитокины способствуют высвобождению антифибринолитических агентов PAI-1 и тканевого фактора.[167] Тканевой фактор инициирует образование нерастворимого фибринового сгустка, а PAI-1 является ключевым антифибринолитическим протеином, что оказывает значительное воздействие на фибринолитическую активность.

Активация системы свертывания при наличии метаболического синдрома также обусловлена и повышением тромбоцитарной активности.[231] Тромбоциты имеют на своей поверхности большое количество рецепторов и секретируют определенные молекулы, ассоциированные с воспалением, что при наличии ожирения сопровождается усилением агрегации тромбоцитов, включая снижение продукции NO, адипонектина.[234] Антиагрегационные свойства тромбоцитов сопряжены с выработкой NOи простагландина I2, которые повышаются с помощью активации инсулиновых рецепторов, однако, вследствие инсулинорезистентности у пациенток с ожирением, данные свойства утрачиваются.[157] При усилении тромбоцитарной активности

увеличение уровней циркулирующих ИЛ-6, ФНОα и лептина приобретает все более пагубное воздействие на систему гемостаза.[231]

Рядом исследований было доказано значительное повышение доз препаратов для лечения пациентов, старадающих ожирением, что часто вызывает осложнения в виде кровотечений, или увеличения риска ВТЭО, как другая сторона баланса гемостаза. Исследования по фармакокинетике противотромботических препаратов доказали, что фиксированные дозы тромбопрофилактики являются субоптимальными для пациентов, страдающих ожирением.[269]

Несмотря на то, что связь активации системы гемостаза и ожирения установлена уже в течение длительного времени, до сих пор нет четкого понимания изменений параметров свертывания крови при метаболически ассоциированных гинекологических заболеваниях, отсутствуют схемы профилактики осложнений, повышения эффективности лечения основной патологии у данного контингента больных.

1.3. СПКЯ и метаболический синдром

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - одна из наиболее частых форм эндокринопатий, нередко осложняющаяся хроническим ановуляторным бесплодием и гиперандрогенией с манифестацией таких симптомов как олигоменорея, гирсутизм и дерматопатия.[227] Несмотря на высокую частоту СПКЯ, составляющую 8-11% среди женщин репродуктивного возраста, а также многолетнюю историю изучения, вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения синдрома до сих пор являются наиболее дискутабельными.[12]

В настоящее время СПКЯ рассматривается не как изолированно репродуктивно-эндокринная патология, а как междисциплинарная проблема в связи с вовлечением в патогенез не только нарушений репродуктивной системы, но иметаболических, и гемостазиологических расстройств различной степени тяжести.[134]

Пациентки с СПКЯ зачастую инсулинорезистентны, имеют нарушения репродуктивной сферы (гиперандрогения, нарушения менструального цикла, олиго-ановуляция, бесплодие), метаболические расстройства (дислипидемия, сахарный диабет 2 типа), а также имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.[114]

Одним из ранних и первых критериев СПКЯ являлось ожирение, наличие которого несомненно оказывает серьезное влияние на функционирование системы гемостаза, однако, выявленные в последнее время различные фенотипические варианты данного синдрома, позволили исключить ожирение, которое встречается лишь в 14 – 75% случаев, из обязательных диагностических канонов.[138,216] Вероятно, различие фенотипических вариантов данного синдрома (пациентки с висцеральным и глютеофеморальным ожирением, а также с нормальной массой тела) имеет не только метаболическую основу, но и такую же гемостазиологическую особенность, что играет существенную роль при назначении терапии данной категории пациентов.[37]

Многие исследователи указывают на генетическое детерминирование метаболических нарушений при СПКЯ, проявление которых усугубляется при наличии избыточной массы тела. Результаты недавних исследований ассоциации по изучению генома (GWAS) показали, что СПКЯ генетически связан с генами, ассоциированными с развитием ожирения, инсулинорезистентности и различными вариациями уровня фолликуло-стимулирующего гормона.[116]

Помимо всего прочего, ожирение является важным этиологическим компонентом в развитии бесплодия, обусловленного нарушениями в структуре гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и рецепторного аппарата эндометрия.[236] Повышенная периферическая ароматизация андрогенов в эстрогены коррелирует с нарушением синтеза глобулин-свзывающих половых стероидов (ГСПС) в печени, что способствует повышению уровней свободного эстрадиола и тестостерона. Дальнейшее

уменьшение уровня ГСПС и стимуляция овариальной продукции андрогенов приводят к гиперсекреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и увеличению соотношения андрогены/эстрогены, в результате чего нарушается фолликулогенез и развивается фолликулярная атрезия.[255]

Таким образом, компоненты метаболического синдрома являются составной частью патогенетического звена развития синдрома поликистозных яичников. Ожирение способствует продукции андрогенов, гиперинсулинемия вследствие инсулинорезистентности индуцирует избыточную продукцию андрогенов тека-клетками и снижает синтез печенью ГСПС.[47,229,280] Также известно, что жировая ткань ассоциирована с резистентностью к инсулину, сахарным диабетом, артериальной гипертензией и провоспалительным статусом.[74] Жировая ткань является секреторным органом, вырабатывающим адипонектин и лептин, которые встраиваются в патогенез СПКЯ, способствуя формированию патологических реакций.[185]

В течение длительного времени влияние СПКЯ на систему гемостаза оставалось неизученным, однако абсолютно очевидно, что такая чувствительная к воздействию система не может не реагировать на серьезные метаболические нарушения, сопутствующие данному патологическому состоянию. Однако в последнее время начали появляться работы, свидетельствующие о тесной взаимосвязи СПКЯ и патологии процессов коагуляции и фибринолиза. Предполагается, что высокий риск сосудистых осложнений при наличии СПКЯ обусловлен нарушениями в звеньях системы гемостаза и развитием эндотелиальной дисфункции за счет повышенных концентраций диметиларгинина (ADMA) и ингибитора активатора плазминогена – 1 (PAI-1).[52]

Различные фенотипы СПКЯ характеризуются неодинаковыми клиническими и биохимическими проявлениями. Фенотип А (гиперандрогенная овуляторная дисфункция+поликистозная морфология яичников) и фенотип В (гиперандрогения+овуляторная дисфункция) относятся к группе повышенного риска формирования

инсулинорезистентности и метаболического синдрома. При этом, ожирение как компонент метаболического синдрома является одним из ключевых посредников между инсулинорезистентностью и эпизодами ВТЭО.[32] Также важную роль в повышении риска тромботических осложнений у пациенток с СПКЯ играет использование вспомогательных репродуктивных технологий, способствующих развитию синдрома гиперстимуляции яичников.[239]

Однако при анализе данных литературы, работы о связи данного синдрома и системы гемостаза носят разрозненный и разнонаправленный характер, при этом количество работ весьма ограничено, они имеют малые выборки и оценены незначительное количество гемостазиологических параметров. Нет работ по связи параметров гемостаза с уровнем гормонов и данных биохимических исследований, а также исследований функции эндотелия.

1.3.1. СПКЯ и система гемостаза, патогенетические механизмы взаимного влияния

Несмотря на то, что патогенетические пути, связывающие метаболические изменения при СПКЯ и систему гемостаза не изучены в полной мере, понимание основных патогенетических механизмов чрезвычайно важно для оптимизации терапевтической стратегии при лечении данного синдрома. Висцеральная форма ожирения, инсулинорезистентность, повышенный уровень андрогенов являются основными факторами, влияющими на все звенья гемостаза пациенток с СПКЯ, активизируя прокоагулянтную активность.

Метаболические и гормональные нарушения при СПКЯ ассоциированы и с развитием эндотелиальной дисфункции, которая еще больше усугубляется за счет хронической воспалительной реакции, висцерального ожирения, повышенных уровней холестерола и триглицеридов.[277]

Предполагается, что развитие эндотелиальной дисфункции имеет важное значение в формировании прокоагулянтной активности у пациенток с СПКЯ.[257] Хотя отмечено, что уровень фактора Виллебранда практически

одинаков среди здоровых женщин и у пациенток СПКЯ, однако наличие ожирения и поликистоза яичников обуславливает значительное повышение данного показателя.[161]

Предполагают, что основным патогенетическим звеном, влияющим на систему гемостаза,является системная воспалительная реакция. Повышение концентрации провоспалительных биомаркеров в плазме крови у пациенток с СПКЯ активирует факторы гемостаза и снижает фибринолитическую активность.[59]

У пациенток с данным синдромом часто наблюдается повышенный уровень С-реактивного белка, вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения, который коррелирует с повышенным содержанием в плазме гаптоглобина – гликопротеина острой фазы воспалительного ответа.[56,117]Данный факт говорит о том, что в формировании неблагоприятного прокоагулянтного фона у пациенток с СПКЯ решающая роль принадлежит именно субклинической форме воспалительной реакции, а не ожирению. Также об этом свидетельствуют результаты недавно проведенных исследований по изучению маркеров воспалительной реакции. Оказалось, что концентрация циркулирующих микрочастиц (MPs), являющихся производными лейкоцитов, повышается у пациенток с СПКЯ, что провоцирует лейкоцитарную активацию и поддержание воспаления.[59,196] Однако, все же большая часть работ, посвященных взаимосвязи системы гемостаза и СПКЯ, посвящена именно ожирению.

Дислипидемия, по всей вероятности, активирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, коагуляционный каскад, ингибирует процесс фибринолиза.[225] Существует множество работ, подтверждающих увеличение триглицеридов и липопротеидов низкой плотности у пациенток с СПКЯ, что характеризуется усилением атерогенного потенциала.[79] Уровень липопротеидов высокой плотности, обладающий антиатерогенной активностью, наоборот снижается.[181] Такие изменения липидного профиля типичны для

инсулинорезистентных пациенток, что в разы повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), как и СПКЯ, тесно связана с метаболическим синдромом, ожирением, инсулинорезистентностью. Данная патология печени широко распространена во всем мире и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и связано это, как раз, с повышенным уровнем прокоагулянтных факторов свертывания.

Частота встречаемости NAFLD у женщин с СПКЯ достаточно высока и составляет по данным различных исследований 35-70%, что, в свою очередь, зависит от возраста, ИМТ и других факторов.[140,182,266] При анализе генетического материала обнаружена взаимосвязь в патогенезе СПКЯ и NAFLD, проявляющаяся различными нарушениями в функционировании генов, вовлеченных в синтез андрогенов (CYP17, CYP11A, SHBG), цитокинов (TNF-α, TNFR2, ИЛ6) и развитие инсулинорезистентности (INS-R, инсулин).[38]

Принимая во внимание тот факт, что женщины, страдающие СПКЯ, зачастую относятся к группе репродуктивного периода и имеют высокий риск развития неалкогольного стеатогепатита (NASH) в связи с общностью патогенетических звеньев формирования поликистоза яичников и нарушения функционирования печеночного метаболизма, необходимо учитывать возможность возникновения коморбидных патологий и осложнений со стороны печени, которые могут развиться до менопаузы.[50,122,141]

Неалкогольная жировая болезнь печени может усиливать полисистемное воздействие инсулинорезистентности, приводить к атерогенной дислипидемии, и вызывать реализацию провоспалительных биомаркеров (С-реактивный белок и ИЛ – 6), и прокоагулянтных факторов гемостаза (PAI-1).[183] То есть поражение клеток печениявляется одним из вероятных патогенетических механизмов нарушения процессов коагуляции и фибринолиза.

Висцеральная форма ожирения и инсулинорезистентность встречается у 50-60% пациенток с СПКЯ.[13] Ряд экспериментальных исследований

установили, что развитие адипоцитов и висцеральная форма ожирения является следствием гиперандрогении, которая типична для СПКЯ, а также связано с системной воспалительной реакцией и инсулинорезистентностью.[13] Также было доказано, что гиперинсулинемия ингибирует синтез печенью секс-связывающего глобулина (SHBG), благодаря чему уровни свободного тестостерона увеличиваются.[84] Как низкий уровень SHBG, так и высокий уровень инсулина являются предрасполагающими факторами к повышению активности PAI-1 у пациенток с СПКЯ.[230]

Гиперандрогения является важным признаком поликистоза яичников.[202] Ряд исследований указывают на стойкую обратную корреляционную связь между снижением фибринолитической активности и повышением уровня андрогенов плазмы крови у пациенток с данным синдромом, а также на перспективную ассоциацию уровня SHBG в плазме крови и повышения риска кардиоваскулярных осложнений.[235] Однако данные работы включают малое количество наблюдений и характеризуются низкой доказательной базой.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что именно совокупность факторов является причиной нарушения процессов коагуляции и фибринолиза у пациентов с СПКЯ, включая гиперандрогению, ожирение, инсулинорезистентность и системную воспалительную реакцию. Воздействие данных патологических реакций составляет общий патогенетический процесс, из которого вычленить главный или второстепенный фактор не представляется возможным.

По данным ряда авторов при оценке параметров сосудисто-тромбоцитарного звена обращает на себя внимание значительное увеличение уровня тромбоцитов у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста и массы тела.[152] Также было отмечено значительное повышение объема тромбоцитов (MPV), что является маркером тромбоцитарной активности, а также корреляционная взаимосвязь между MPV и уровнем андрогенов.[152] Хотя другие исследования имеют

противоположную точку зрения, основывающуюся на отсутствии значительного влияния СПКЯ на систему тромбоцитарного звена.[113]

Результаты некоторых исследований указывают на тот факт, что у пациенток с СПКЯ достоверно снижен вазодилатирующий и антиагрегационный эффект оксида азота, вне зависимости от наличия и отсутствия ожирения, хотя не так давно появились данные, что именно ожирение играет ключевую роль в функционировании факторов эндотелиальной дисфункции.[142] Пациентки с СПКЯ имеют склонность к недостаточности антиагрегационного эффекта NO.[221]

При исследовании функции эндотелия у пациенток с СПКЯ большое внимание уделялось изменению уровня PAI-1 и ADMA (асимметричному диметиларгинину) в плазме крови. Moran L.J. и соавторы (2009) провели ряд исследований, в результате которых была выявлена положительная корреляционная связь между повышенным уровнем ADMA, маркерами инсулинорезистентности, а также сниженной продукцией NO, что подверждает отрицательное влияние СПКЯ на баланс медиаторов, способствующих нормальному функционированию эндотелия и повышает риск развития кардиометаболических осложнений.[76,201]

Существует предположение, что метаболические изменения, сопровождающие СПКЯ, оказывают значительное воздействие на факторы свертывания внешнего и внутреннего пути гемостаза. При оценке показателей коагуляции отмечено достоверное различие уровня протромбинового времени, АЧТВ и тромбинового времени между пациентками с СПКЯ и здоровыми женщинами.[148,180] Однако, при исследовании факторов FVII, FII, FV, FX у пациенток с СПКЯ достоверной разницы между обследуемой и контрольной группами выявлено не было.[278]

Исследования по определению концентрации фибриногена у пациенток с СПКЯ, проведенные за последние годы, привели к взаимоисключающим результатам.[180] Не было найдено корреляционной связи между уровнем андрогенов и фибриногена плазмы крови.[152]

Повышение уровня Д-димера, как продукта формирования и деградации фибрина, у пациенток с СПКЯ в ряде работ отмечено как значительное, другие исследователи не подтверждают данной взаимосвязи.[187,210] Интересный аспект данной проблемы изложен в работе Kebapcilar L. и коллег (2009), которые обнаружили сильную положительную коррелляционную связь между концентрацией Д-димера и свободным тестостероном плазмы крови.[152] Данные результаты говорят больше за повышенное образование фибрина, чем за его усиленную деградацию, потому что фибринолитическая активность на этом фоне оказалась снижена.

В работах множества исследователей упоминается тест генерации тромбина, который оценивает взаимосвязь гемостатических компонентов плазмы крови, участвующих в образовании фибринового сгустка. Данный тест великолепно демонстрирует состояние коагуляционного гемостаза. В недавних работах Mendonca-Louzeiro и коллег (2013) было обследовано 45 пациенток репродуктивного возраста с ожирением и СПКЯ и 45 здоровых женщин, сходных по ИМТ и возрасту. Ими был сделан вывод, что среди всех измеряемых параметров гемостаза, статистически значимую разницу продемонстрировал лишьтест генерации фибрина. Полученный исследователями результат свидетельствует о тенденции к гиперкоагуляции у пациенток с СПКЯ.[192]

Исследованию влияния СПКЯ на фибринолитическое звено гемостаза также посвящено несколько работ, при которых получены разнонаправленные данные, в ряде случаев взаимоисключающие друг друга. При измерении концентрации АТIII в плазме крови у пациенток с СПКЯ было выявлено как достоверное ее повышение, так и отсутствие выраженных изменений.[199,210] При этом уровень протеинов С и S был сравним у пациенток с СПКЯ и в группе контроля, сходной по возрасту и ИМТ.[32,261] Лишь одно исследование, посвященное обследованию пациенток с привычным невынашиванием беременности, выявило значительный дефицит протеина С у пациенток с СПКЯ, по сравнению с женщинами, не страдающими данным синдромом.[199]

Несмотря на то, что невероятно трудно переоценить участие плазминогена в функционировании фибринолитической системы, изучению его связи с СПКЯ было посвящено лишь три небольших исследования, при которых выявлено как отсутствие изменений, так и значительное снижение активности плазминогена у пациенток с СПКЯ, вне зависимости от ИМТ.[278]

При исследовании тканевого активатора плазминогена (t-PA) ряд исследователей не нашли изменений, по сравнению со здоровыми женщинами, другая же группа авторов настаивает на достоверно более высоком уровне данного эндотелиального маркера.[83,187] Интересными представляются исследования Kelly C.J.G. и соавторов (2002), которые выявили статистически значимую разницу уровня t-PA между пациентками с СПКЯ и здоровыми женщинами даже после коррекции метаболических нарушений.[153] Однако ни в одной из работ не было отмечено корреллляционной связи между t-PA и уровнем тестостерона плазмы крови.[141,177]

Суммируя результаты исследований, посвященных роли ингибитора активатора плазминогена в общем гемостазиологическом неблагополучии у больных СПКЯ, большинство авторов пришло к выводу, что уровень и активность PAI -1 были значительно выше у пациенток с данным синдромом, по сравнению со здоровыми женщинами сходной возрастной группы.[32] Хотя существуют исследования, опровергающие данную взаимосвязь.[247]

Несколько работ с малым количеством наблюдений касались уровня антиплазмина и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI). При этом статистической разницы в уровне антиплазмина выявлено не было.[32,278] В свою очередь, TAFI плазмы крови имел статистически более высокий уровень у пациенток с СПКЯ, чем в группе контроля, а также положительно корреллировал с маркерами инсулинорезистентности у данной категории пациенток.[199]

Таким образом можно сделать вывод, что нарушения системы гемостаза у пациенток с СПКЯ действительно имеют место, однако все сведения носят

разрозненный характер и требуют систематизации и дальнейшего изучения, что крайне необходимо для подбора соответствующей терапии.

В большинстве случаев лечение СПКЯ заключается в применении гормональной терапии или хирургического метода лечения, однако данные виды терапии могут привести к серьезным гемостазиологическим сдвигам, что при наличии изменений в свертывающей системе крови может закончиться не только репродуктивными проблемами, но и привести к тяжелым сосудистым нарушениям.

1.3.2 СПКЯ и гормональное лечение

Терапией первой линии у пациенток с СПКЯ, нарушением менструального цикла и гиперандрогенией является применение эстроген-гестагенных препаратов, позволяющих регулировать менструальный цикл, в то время как антиандрогенные препараты рассматриваются в качестве дополнительного лечения вместе с альтернативными косметическими процедурами.[86] Однако, ряд авторов указывает на наличие негативного влияния гормонального лечения на систему гемостаза у женщин с СПКЯ.

В недавних исследованиях было отмечено повышение риска венозных тромбоэмболических осложнений при использовании КОК, содержащих такие антиандрогены как ципротерона ацетат или дроспиренон.[137,176] Крупные клинические исследования подтверждают тот факт, что риск ВТЭО может быть выше у женщин, принимающих КОК с антиандрогенным эффектом для лечения СПКЯ, андрогензависимых дерматопатий, по сравнению с теми, кто принимает классические препараты оральной контрацепции.[236] Однако, несмотря на то, что риск ВТЭО может быть повышен, нельзя исключать также и то, что нивелирование симптомов гиперандрогении с помощью гормональной контрацепции может оказывать положительные эффекты на систему гемостаза.

Согласно исследованиям Okoroh E.M. и соавторов (2012), риск возникновения трмобоэмболических осложнений снижается при назначении КОК.[208] Кроме того, повышенные уровни TAFI в плазме крови у пациенток с

СПКЯ оставались неизменными при лечении контрацептивами, содержащими антиандрогены.[148]

Данные, касающиеся приема дроспиренон-содержащих оральных контрацептивови влияния на систему гемостаза, являются разрозненными. Рядом авторов отмечается снижение D-димера и фибриногена, таким образом, имеется взаимосвязь с антикоагулянтным действием.[159] Результаты исследований Regidor P.A. и соавторов (2016) указывают на отсутствие значимого эффекта дроспиренона на APC-резистентность, уровни антитромбина и фактора VIII, однако концентрации протеина С и фактора VII имеют тенденции к снижению.[223] Крупные клинические исследования отмечают высокий риск тромботических осложнений при приеме КОК, содержащих дроспиренон, по сравнению с КОК второго поколения.[125,158]

При анализе влияния хлормадинон-содержащих контрацептивов на систему гемостаза наблюдается увеличение активности протеина С и уменьшение протеина S, усиление прокоагулянтной активности, а также снижение антифибринолитических параметров.[137,274]

Влияние КОК на метаболические параметры также является важным этапом в прогнозировании риска тромботических осложнений у пациенток с СПКЯ. По данным Sitruk-Ware R. и соавторов (2011) применение КОК индуцирует снижение чувствительности тканей к инсулину и толерантности к глюкозе, а также вызывает изменения липидного профиля за счет увеличения концентрации триглицеридов. Влияние на компоненты углеводного обмена вероятно относится к эффектам прогестерона, а изменения липидограммы – к эффектам эстрогена.[57,245] Ожирение способствует повышению риска метаболических нарушений при применении КОК. Cheang K.I. и соавторы (2011) приводят данные о том, что снижение чувствительности тканей к инсулину наблюдается в большей степени у пациенток с избыточной массой тела, чем при нормальных значениях ИМТ.[64]

Таким образом, традиционные схемы гормонального лечения СПКЯ с помощью эстроген-гестагенных препаратов обладают отрицательным

воздействием на метаболический профиль пациенток с СПКЯ, особенно при наличии компонентов метаболического синдрома. В связи с чем подход к выбору КОК должен основываться на данных комплексного обследования пациенток и иметь персонифицированный характер. При наличии повышенного риска кардиоваскулярных осложнений за счет нарушенного липидного профиля или толерантности к глюкозе целесообразно использовать КОК 3-го поколения с периодической оценкой риска ВТЭО. В случае отсутствия терапевтической эффективности проводимого лечения возможно назначение метформина или статинов с целью улучшения динамики метаболических показателей.[57] Однако исследования, касающиеся влияния гормонального лечения СПКЯ с помощью КОК на гемостатические и метаболические параметры включают малое число обследованных пациенток и не учитывают значение метаболического синдрома на эффективность консервативной терапии.

Учитывая большую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе синдрома поликистозных яичников и гемостазиологических нарушений, перспективным направлением в терапии СПКЯ является применение препаратов, содержащих гликозаминогликаны и гликопротеины. Как известно, гликокаликс эндотелия представляет собой сеть протеогликанов, гликопротеинов и гликозаминогликанов, вырабатываемых клетками эндотелия, способствуя регуляции NO-зависимой вазодилатации, лейкоцитарной активации, контролируя воспалительный и тромботический статус сосудистой стенки.[51,61] Поэтому применение препаратов, обладающих данными свойствами, является целесообразным при наличии метаболически ассоциированных гинекологических заболеваний, патогенез которых связан с развитием эндотелиальной дисфункции.

К примеру глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат, состоящий из высокоочищенного гликозаминогликанового комплекса, гепарина с молекулярной массой 7000 Да и дерматан сульфата, способствует восстановлению слоя гликокаликса на поверхности эндотелия, обладает

антитромботическими, профибринолитическими и противовоспалительными свойствами.[69,175,186] Последние исследования подтверждают роль ГАДГГС как эффективного метода профилактики тромботических осложнений, особенно у пациенток с наличием ВТЭО в анамнезе, однако результаты данных, касающихся применения препаратов, восстанавливающих эндотелиальный слой, носят разрозненный характер, что требует более детального изучения механизма действия подобных препаратов у женщин с СПКЯ.[58]

Подводя итог, необходимо отметить значительное влияние компонентов метаболического синдрома на развитие синдрома поликистозных яичников. Адипонектин и лептин, вырабатываемые в избыточном количестве при наличии ожирения, запускают патологические процессы, определяющие характерные признаки синдрома поликистозных яичников. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и дислипидемия, характерные для метаболического синдрома, еще в большей степени прогрессируют за счет поликистозной трансформации яичников.

Общность патогенетических реакций МС и СПКЯ формирует порочный круг, способствуя повышению риска тромботических осложнений за счет тесной взаимосвязи между ИР, ожирением и ВТЭО. Эффективность гормонального лечения СПКЯ с помощью КОК не реализуется в полной мере, что требует более детального прогнозирования риска ВТЭО и использования методов коррекции гемостазиологических нарушений без отрицательного воздействия на обменные процессы.

1.4.Особенности гемостаза при наличии гиперпластических процессов эндометрия

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), занимают особое место в структуре гинекологических заболеваний, являясь фоновым заболеванием для развития рака эндометрия. Основным клиническим проявлением ГПЭ является аномальное маточное кровотечение, включающее обильное менструальное кровотечение, ациклические кровотечения, кровотечение в постменопаузе.[222]

В работах отечественных и зарубежных исследователей достаточно детально изучены основные варианты пато- и морфогенеза ГПЭ, на основании чего их с полной уверенностью можно отнести к гормонозависимым состояниям. Гормонозависимые гинекологические заболевания формируются на фоне эндокринно-метаболических нарушений. Эндометрий, являясь «тканью-мишенью» для половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Последние, вызывая пролиферативные изменения эндометрия, при отсутствии достаточного влияния прогестерона приводят к развитию гиперплазии.[82,96] Помимо длительных избыточных эстрогенных влияний в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия большое значение имеют локальные ростовые факторы, а также провоспалительные цитокины.[165]

Эстрогены стимулируют пролиферацию клеток нормального, гиперплазированного или злокачественно изменённого эндометрия различными способами, включая повышение экспрессии собственных рецепторов, восходящую регуляцию факторов роста и/или их рецепторов и индукцию прото-онкогена. Эстрадиол индуцирует продукцию и секрецию в эндометрии одного из самых значимых пролиферативных факторов – инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).[149,244]

Известно также, что риск гиперплазии и рака эндометрия повышается при некоторых заболеваниях/состояниях, например, ожирении, сахарном диабете и артериальной гипертензии, среди которых, несомненно, как независимый фактор риска выделяется ожирение, повышающее вероятность возникновения и сахарном диабета, и артериальной гипертензии.[238]

Женщины, имеющие гиперплазию эндометрия, зачастую отягощены по соматическому статусу, включая метаболический синдром, артериальную гипертензию, постменопаузальный статус, что требует соответствующей коррекции, а также особой настороженности в отношении злокачественной трансформации.[150]

1.4.1. Гиперпластические процессы эндометрия и метаболический синдром

Гиперинсулинемия, объединенная вместе с инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением в понятие метаболический синдром, является важным компонентом в инициации и развитии гиперпластических процессов эндометрия.[212] Немаловажная роль в развитии гиперэстрогении и, следовательно, гиперплазии эндометрия принадлежит нарушениям жирового обмена. В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрона путем ароматизации андростендиона, следовательно, накопление эстрогенов в жировой ткани приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме, что может стимулировать развитие гиперпластических процессов в эндометрии.[27]

Накопление висцерального жира является маркером инсулинорезистентности и предрасполагает к развитию нарушений, связанных с хронической гиперинсулинемией.[25] Инсулин является одним из факторов, опосредующих влияние изменений массы тела на продукцию и метаболизм эстрогенов. При гиперинсулинемии отмечается подавление синтеза в печени глобулинов, связывающих половые стероиды (ГСПС), и как следствие, - отмечается повышение содержания в крови свободного эстрадиола.

Уровень свободных андрогенов также зависит от концентрации глобулинов, связывающих половые стероиды. Высокая чувствительность клеток печени, синтезирующих глобулины, связывающие половые стероиды, к изменению концентрации андрогенов и эстрогенов определяет биологически активный состав этих гормонов в организме женщины.[8]

Нарушение репродуктивной функции — частый симптом, сопровождающий прибавку массы тела, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между количеством жировой ткани и состоянием репродуктивной системы.[2] Отмечаются различные нарушения менструальной функции, возрастает частота ановуляторных циклов, что неизбежно приводит к эндокринному бесплодию. Обычно этим процессам предшествует

выраженная стрессовая ситуация, вследствие чего нарушается баланс нейромедиаторов в синаптической щели нейронов головного мозга, в частности гипоталамо-гипофизарной зоны, что, в свою очередь, нарушает синтез рилизинг-гормонов гипоталамуса. Известно, что увеличение массы жировой ткани на 20% и более приводит к нарушению функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.[193]

Не стоит недооценивать роль лептина в дальнейшем развитии ожирения и торможения возможной нормализации нарушенного обмена нейромедиаторов. При ожирении отмечается повышение уровня лептина, что сопряжено со значительным увеличением секреции инсулина. Избыточное количество лептина оказывает наблагоприятное воздействие на синтез гонадотропинов, в результате чего нарушается рост и развитие доминантного фолликула и блокируется овуляция.[11]

Согласно некоторым исследованиям, для оптимизации лечения гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом необходимо совместно назначать гормональную терапию и медикаментозную терапию ожирения. Также известно, что коррекция метаболически ассоциированных нарушений у больных с ГПЭ в сочетании с матаболическим синдромом способствует снижению риска развития рака эндометрия.[3,240] Тем не менее, высокие дозы гормональных препаратов изменяют метаболизм липидов, повышая риск атерогенеза, а так же негативно влияют на систему гемостаза.

Особого внимания заслуживает группа пациенток, у которых при длительно существующей хронической ановуляции на фоне ожирения развивается гиперплазия эндометрия. С одной стороны, без коррекции негативного влияния эстрогенов на фоне существующей инсулинорезистентности быстро возникает рецидив гиперпластических процессов в эндометрии, с другой — применение гормональной терапии усугубляет метаболические и гемостазиологические нарушения, характерные для ожирения.[22]

Исследования показали, что у больных с гиперпластическим процессом в эндометрии, даже после нормализации его состояния, сохраняются гиперинсулинемия и яичниковая гиперандрогения, которые могут являться патогенетической основой эндокринного бесплодия и рецидивирования гиперплазии эндометрия, а также выраженных нарушений гемостаза.[13] Исследования Howlett H.C. и соавторов (2000) показали, что коррекция этих нарушений позволяет получить не только профилактическое действие, препятствующее рецидивированию гиперплазии эндометрия, но и лечебный эффект, без применения гормонального лечения, либо в сочетании с метаболической терапией.[14,124]

1.4.2. Методы лечения гиперпластических процессов эндометрия

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ГПЭ, некоторые вопросы, касающиеся этиопатогенетической терапии этих заболеваний, не решены окончательно, особенно при наличии метаболического синдрома, влияющего на параметры системы гемостаза. По мнению различных авторовожирение оказывает значительное влияние на фармакокинетику многих лекарственных препаратов, способствуя уменьшению эффективности терапии оральными контрацептивами за счет нарушения связывания, абсорбции и метаболизма.[66,271] Некоторые многоцентровые исследования подтвердили низкий уровень гормональных препаратов в сыворотке крови у женщин, страдающих ожирением.[190,220]

Наличие метаболического синдрома у женщин с ГПЭ обуславливает более тщательный подбор гормональной терапии, так как в международной литературе имеются данные о том, что ИМТ более 35 кг/м^2 ассоциирован с высокой частотой рецидивирования и отсутствия регрессирования гиперпластических процессов эндометрия.[98]

Таким образом, совершенствование этиопатогенетических подходов к терапии гиперпластических заболеваний эндометрия — одна из актуальных проблем гинекологии.

Лечебная тактика при ГПЭ определяется с учетом этиопатогенетических факторов заболевания, возраста пациентки, клинического течения, патоморфологического строения эндометрия, наличия сопутствующих заболеваний, в том числе метаболического синдрома, а кроме того, противопоказаний к тому или иному виду терапии.

Традиционно основными методами лечения ГПЭ являются гормональный и хирургический, применяющиеся самостоятельно, или в сочетании с другими способами лечения.[99,135,222]

К числу наиболее распространенных групп гормональных препаратов системного действия для лечения ГПЭ, относятся прогестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРг), антагонисты гонадотропных гормонов, ингибиторы гонадолиберина, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, а в ряде случаев и антиэстрогены.[42,130,211]

Одним из наиболее важных факторов риска при назначении гормональной терапии у пациенток с ГПЭ, в особенности в сочетании с метаболическим синдромом, является развитие тромботических осложнений. Изучение этиологии и патогенеза венозных и артериальных тромбозов дает возможность подойти к решению этой проблемы с новых позиций.

Установлено, что у женщин с высоким индексом массы тела отмечается больший риск развития ВТЭО, раневой инфекции, длительности госпитализации.[253] Важное значение имеют также гиподинамия, наличие варикозной болезни нижних конечностей, тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе. У гинекологических больных венозные тромбозы чаще развиваются в возрасте старше 45 лет, при наличии опухоли больших размеров, при проведении неадекватной гормональной терапии. Также, начиная с момента внедрения в клиническую практику комбинированных оральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и прогестагены,в популяцииповышается риск развития тромботических осложнений.[41,268] Помимо перечисленных причин, еще более важное значение имеют генетические факторы: наличие мутаций в генах, кодирующих факторы

свертывания крови и белки, участвующие в этом сложном многоступенчатом процессе. Так, например, наиболее распространенными генетическими мутациями в общей популяции являются мутация фактора Лейдена и гена протробина G-20210A (5% и 2% соответственно), нежели дефицит протеина Си S с частотой встречаемости около 0,1% каждый.[80,224,266] Кроме того, в активации процессов тромбообразования принимают активное участие циркулирующие аутоантитела к фосфолипидам. Заслуживает внимания тот факт, что у некоторых больных возможно сочетание врожденной и приобретенной патологии гемостаза.

В последние годы, в связи с открытием ряда ранее неизвестных генетически обусловленных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, стало возможным объяснение ранее необъяснимых случаев тромботических осложнений при назначении гормональной терапии. Особенностью полиморфных вариантов данных генов является то, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Тромбозы могут возникнуть при дополнительных условиях: беременность, прием гормональных препаратов, операция, травма и т.д. Выяснение этих дополнительных условий помогает эффективно предотвращать развитие заболеваний и их осложнений у носителей измененных генов.[43,275]

Частота врожденных тромбофилий у больных с тромбозами по данным некоторых авторов достигает 80%, а при добавлении гормонального лечения риск возникновения ВТЭО увеличивается в 6 раз (при наличии Лейденской мутации илимутации гена протромбина G20210A)и в 7 раз (при наличии дефицита протеина Си S, сочетанном наличии мутации гена протромбина и фактора V).[266] В связи с этим, основной проблемой этой части современной медицины является выявление маркеров тромбофилий и отработка режимов противотромботической терапии (дозировки препаратов и длительности их назначения). Можно предполагать, что предрасположенность к тромбозам детерминирована генетически во многих случаях их возникновения, и сегодня

с достоверностью можно говорить о наличии генетических дефектов – мутаций в генах системы свертывания крови.

Согласно современным представлениям, для возникновения тромбоза необходимо взаимодействие целого ряда факторов как наследственного, так и приобретенного характера. Показано, что носительство определенных генетических дефектов в системе свертывания крови и фибринолиза является одним из неблагоприятных факторов, существенно повышающих риск развития тромбоза.[195] Скрининг таких дефектов помогает на раннем этапе выявить группы риска и внести соответствующие коррективы в тактику ведения пациента.

Избыточная масса тела и ожирение как компоненты метаболического синдрома оказывают существенное влияние на эффективность гормонального лечения гиперпластических процессов эндометрия. Известно, что ожирение снижает спектр активности проводимого лечения за счет нарушения фармакокинетических свойств лекарственных препаратов. Инъекционные, имплантируемые, оральные формы контрацептивных препаратов имеют более низкую концентрацию действующего вещества у пациенток с ожирением, по сравнению с нормальными значениями ИМТ.[68]

Спорным вопросом последних лет является назначение терапии гестагенами у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Несмотря на наличие определенного терапевтического воздействия, применение гестагенов в условиях гиперплазии эндометрия сопряжено с риском возникновения ряда побочных эффектов: головная боль, тошнота, нарушение менструального цикла. [277] Также при использовании гестагенов отмечается высокий риск резистентности к проводимой терапии, что по данным различных исследований проявляется в виде рецидивирования гиперпластического процесса до 53% случаев.[278] Неэффективность назначенной терапии может быть обусловлена такими факторами как возраст, наличие сопутствующей патологии, тип гиперплазии эндометрия. Также резистентность может развиваться за счет низкой аффинности прогестероновых

рецепторов или при повреждении регуляторной активности и кофакторов рецепторного аппарата. [279]

Таким образом, несомненна роль метаболического синдрома в развитии гиперпластических процессов эндометрия. Экстра-овариальная продукция эстрогенов, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность способствуют прогрессированию гиперплазии эндометрия, что необходимо учитывать при выборе рационального метода коррекции имеющихся нарушений.

Применение гестагенов при наличии гиперпластических процессов эндометрия сопряжено с высоким риском рецидивирования, что отмечено в различных крупных клинических исследованиях, в связи с чем изучение препаратов данной группы не вошло в настоящую исследовательскую работу.

Метаболический синдром неблагоприятно воздействует на реализацию терапевтической эффективности гормонального лечения с помощью КОК, что требует тщательного анализа корреляционной взаимосвязи между метаболическими и гемостатическими нарушениями с целью составления алгоритмов ведения пациентов с ГЭ и профилактики ВТЭО.

Профилактика ВТЭО на фоне гормональной терапии

Согласно клиническим рекомендациям по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений, при наличии низкого риска ВТЭО на фоне приема гормональной терапии предпочтительно проведение неспецифической профилактики с помощью эластической компрессии вен нижних конечностей, соблюдения диетических программ, за счет избегания дегидратации и гиподинамии. [280] Также известно, что одним из механизмов формирования тромботических осложнений является возникновение тромботической микроангиопатии, приводящее к эндотелиальной дисфункции и повышению агрегационной способоности тромбоцитов.

Вследствие чего назначение препаратов магния, обладающих ангиопротекторным действием, способно улучшить микроциркуляторные

свойства, особенно при наличии варикозной трансформации вен нижних конечностей. [281] Также помимо назначения антикоагулятных препаратов возможно применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, препаратов фолиевой кислоты, что способствует снижению уровня цитотоксических маркеров, тем самым снижая риск развития ВТЭО.

1.5. Рак эндометрия и метаболический синдром

В последнее время распространенность метаболически ассоциированных опухолей женских половых органов неуклонно растет, и больший процент в данной когорте принадлежит раку эндометрия (РЭ).[87,254] В Российской Федерации заболеваемость раком эндометрия составляет 28,5 случаев на 100 тыс. женщин ежегодно. В нашей стране рак эндометрия занимает второе место среди онкологических болезней женщин, уступая лишь раку молочной железы.[105]

Одним из независимых предрасполагающих факторов в развитии данного онкологического процесса является метаболический синдром. Согласно множеству исследований, а также теории Я.В. Бохмана метаболический синдром сочетается с раком эндометрия в 60-70% случаев и соответствует I патогенетическому варианту (гормонозависимому) и преобладающим его типом (75 %) является аденокарцинома.[72,73]

Согласно результатам рандомизированного исследования ASTEC, риск развития рака эндометрия в большей степени ассоциирован с ожирением, чем другие разновидности ракового процесса. С каждым увеличением индекса массы тела на 5 кг/м^2 повышается риск возникновения эндометриального рака. В ходе исследования ASTEC, включающего более чем 1400 женщин с наличием рака эндометрия I-II стадии, было установлено, что 80% женщин имели избыточную массу тела, 50% ожирение. Таким образом, поддержание индекса массы тела в пределах нормальных значений снижает риск возникновения рака эндометрия.[72]

Однако до настоящего времени вопрос о риске развития злокачественной трансформации гиперплазированного эндометрия остается открытым. Степень риска малигнизации различных вариантов ГПЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия, но нет четких критериев в оценке степени атипических изменений и прогнозирования развития рака эндометрия. Согласно статистическим данным наличие атипической гиперплазии эндометрия в половине случаев сопровождается дальнейшим развитием аденокарциномы.[200]

Манифестация рака эндометрия с появлением кровянистых выделений из половых путей у женщин постменопаузального периода выявляется в 5-10% всех случаев, что увеличивает чувствительность диагностического поиска с увеличением возраста и наличия факторов риска.[110]

Закономерное снижение уровня обменных процессов в пременопаузальном возрасте приводит к увеличению индекса массы тела. Согласно данным ряда авторов, при ожирении относительный риск развития рака эндометрия возрастает примерно в 2 раза, а при выраженной форме - увеличивается примерно в 10 раз. Ожирение может опосредованно влиять на опухолевый генез через инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, процессы повышенной биодоступности стероидных гормонов, локальной воспалительной реакции.[56]

Следует отметить, что триада «сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение» как фактор риска возникновения гиперпластических и злокачественных процессов эндометрия отмечена многими исследователями.[118,215,219] Из этого следует, что высокую частоту эндокринно-обменных нарушений следует рассматривать как патогенетическую основу возникновения ГПЭ и рака эндометрия в пременопаузе. Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с ожирением, а также сопутствующие диагнозу рак эндометрия, становятся одной из основных причин смертности при верифицированном злокачественном процессе, что требует более детального подхода к ведению коморбидных пациенток.[270]

1.5.1. Рак эндометрия и система гемостаза

Тромботические осложнения являются одной из основных причин смерти пациентов, страдающих раком эндометрия. Поэтому первостепенной задачей лечения таких больных является предупреждение осложнений, выявление возможных факторов риска, а также выработка четкой стратегии их ведения.[242,249]

Ряд авторов отмечает, что тромбозы глубоких вен нижних конечностей, являющиеся основным источником тромбоэмболии легочной артерии, развиваются у 50-60% оперированных онкологических больных и протекают, как правило, бессимптомно. Оперативное вмешательство значительно усугубляет совокупность нарушений гемостаза у данного контингента больных, что увеличивает риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Несмотря на снижение инвазивности,проведение любого хирургического лечения связано с риском возникновения тромботических осложнений, особенно при наличии факторов, способствующих напряжению системы гемостаза. Частота встречаемости венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при проведении онкогинекологических операцийварьирует от 15% до 30% в зависимости от используемого доступа и объема вмешательства. [184] Риск возникновения ВТЭО зависит от возраста, конституциальных особенностей, наличия генетической предрасположенности, локализации злокачественных процессов, применения гормональной терапии.[151]

По данным Л.А. Озолини соавторов (2013) венозные тромбозы в послеоперационном периоде возникали у 2,5-4,2% больных раком эндометрия.[15] Более того, несмотря на проводимую профилактику, в последние годы отмечается тенденция к постепенному увеличению частоты данного вида осложнений.

При раке эндометрия, как правило, проводятся расширенные хирургические вмешательства, с возможным выполнением лимфаденэктомии.

Поэтому в данном случае совмещаются два серьезных фактора риска развития тромбоза — активация гемостаза, связанная с онкологическим процессом и оперативное лечение с повышенным гемостазиологическим стрессом.[144] Также значительно повышает риск развития венозных тромбоэмболических осложнений наличие ВТЭО в анамнезе и ИМТ более 40 кг/м^2.[39,143]

В последнее время рак эндометрия все больше подвергается оперативному лечению с помощью лапароскопического доступа. Данный вид вмешательств отвечает всем современным стандартам оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Однако, повышение внутрибрюшного давления при данном виде лечения приводит к нарушению сердечной деятельности, замедлению артериального кровотока в органах брюшной полости, компрессии нижней полой вены и ограничению возврата из нижних конечностей, расширению венозных сосудов, что в своей совокупности в той или иной мере повышает риск тромбообразования.[117,173] Положение Тренделенбурга еще более усугубляет ситуацию, влияя на перераспределение объемов крови с учетом гравитационных взаимодействий, и снижает скорость венозного оттока от верхних отделов туловища, что также может стать одной из причин тромбоэмболических осложнений.[102,248]

Мы можем сделать вывод, что оперативное лечение, как и применение гормональной терапии, являются независимыми факторами риска для развития тромботических осложнений, однако применение данных методов у пациентов, с уже имеющейся активацией внутрисосудистого свертывания крови может привести к фатальным последствиям.

Воздействие клеток опухоли на систему гемостаза осуществляется через ряд механизмов, таких как усиление прокоагулянтной и проагрегантной активности, снижение процесса фибринолиза, повышенная выработка провоспалительных цитокинов, прямое воздействие на эндотелий сосудистой стенки. На поздних стадиях рака эндометрия также отмечается опухолевая диссеминация внутрисосудистого пространства с гиперкоагуляционным потенциалом.[242] Согласно результатам ряда исследований изменения в

показателях системы гемостаза зачастую обнаруживаются до какого-либо гормонального лечения, что свидетельствует о прокоагулянтном статусе данной патологии.[97,197]

У большинства пациенток имеется повышение уровня прокоагулянтных факторов V, VIII, IXи XI, также как и маркеры коагуляционной активности (тромбин-антитромбин, фибринопептид, D- димер).[242] По данным Ucella S. etal. (2015) опухолевые ткани эндометриального происхождения способны синтезировать фибриноген, который может увеличивать метастатическую способность раковых клеток.[214,262]

У ряда пациенток имееется снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13, что ведет к избыточной адгезии и агрегации тромбоцитов.

Активация реализуется преимущественно через внешний механизм свертывания крови, именно за счет воздействия тканевого фактора (TF). Было отмечено, что опухолевые клетки обладают способностью экспрессировать тканевой фактор за счет индукции эпидермальным фактором роста, что в результате повышает инвазивный потенциал.[214] В многоцентровом исследовании Gadducci A. (1996) и коллег концентрации тканевого фактора, VIIa, XIIa, комплекс протромбин-тромбин были значительно повышены у пациенток с раком эндометрия, по сравнению с группой контроля.[97]

Современные представления, касающиеся значения влияния рака эндометрия на систему гемостаза, учитывают воздействие микрочастиц-производных опухоли (MPs), которые представляют собой мембранные везикулы, обладающие высокой прокоагулянтной активностью, а также ассоциированы с экспрессией тканевого фактора. Таким образом, данные микрочастицы могут использоваться в качестве маркера риска развития ВТЭО при наличии рака эндометрия.[30,258,259]

Тканевой фактор, представляющий собой комплекс апопротеина III с фосфолипидом, является ключевымзвеном, образуя комплекс с VII фактором, в котором последний подвергается активации, после чего в соответствии с

каскадной схемой свертывания происходит активация X фактора в составе ассоциата TF/VIIa/Xa/Va факторов и Ca.[4]

Для понимания генеза тромбозов при данной патологии первостепенное значение имело выяснение того, что многие виды опухолевых клеток продуцируют и выделяют в кровь большое количество TF, а также особых «раковых прокоагулянтов», способных активировать VII, X факторы. Это не исключает и других механизмов продукции TF и образования комплекса TF/VIIa, в частности в результате воздействия фактора некроза опухоли и других цитокинов на макрофаги и эндотелиальные клетки. Согласно результатам некоторых исследований злокачественные клетки способны синтезировать фактор X самостоятельно, а не опосредованно.[228,241]

Еще одним механизмом, увеличивающим риск тромботических осложнений у данного контингента больных является воздействие на систему фибринолиза. Опухолевые клетки экспрессируют белки фибринолиза, включая активаторы плазминогена u-PA и t-PA, а также ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 типов.[179]

Рядом авторов установлено влияние опухолевых клеток на процесс агрегации тромбоцитов как за счет прямого, так и опосредованного воздействия, через различные медиаторы.[234,235] Злокачественные клетки способны продуцировать тромбин и другие медиаторы, которые связываются с рецепторами PAR-1 и PAR-4, $P2Y_{12}$ и тромбоксановыми рецепторами на поверхности тромбоцитов. Также опухолевые клетки секретируют матриксные металлопротеиназы и ИЛ-6, которые способны напрямую активировать тромбоциты.[168,194]

Несомненно воздействие опухолевого роста на систему гемостаза, однако степень риска при данном виде локализации процессса также различна. Одним из независимых факторов риска ВТЭО при раке эндометрия является метаболический синдром. По данным множества исследований, метаболический синдром является не только одним из основных факторов,предрасполагающих к развитию онкологического процесса в

эндометрии, но и фактором высокого риска тромботических осложнений у данного контингента больных.[93,100,217]

Проявления метаболического синдрома играют одну из ключевых ролей в прогрессировании рака эндометрия, что требует детального подхода при прогнозировании риска тромботических осложнений за счет тесной взимосвязи между злокачественной трансформацией эндометрия и ожирением. Гипергликемия и гиперинсулинемия у пациенток с ожирением приводят к нарушению нутриентного баланса и запускают процессы активации факторов роста злокачественных клеток, что создает благоприятную среду для каскада реакций проопухолевого генеза.[155] Избыток белой жировой ткани (WAT) за счет гипертрофии и гиперплазии адипоцитов ассоциируется с повышенным накоплением триглицеридов. Увеличение WAT способствует формированию инсулинорезистентности, продукции провоспалительных цитокинов и высвобождению свободных жирных кислот в кровоток. Опухолевые клетки обладают большим сродством к жирным кислотам, являющихся субстратом для построения липидного слоя мембран в быстрорастущих клетках.[92] В связи с чем неоспоримым является тот факт, что ожирение посредством различных путей обуславливает опухолевый рост и оказывает неблагоприятное воздействие на кардиометаболический фон.

Таким образом, можно выделить ряд гинекологических заболеваний, патогенетический механизм которых наиболее тесно связан с метаболическими нарушениями. Данные патологические формы возможно выделить в группу «метаболически ассоциированных гинекологических заболеваний». Однако нет четкого понимания, имеют ли гемостазиологические нарушения определенную закономерность и возможна ли разработка каких-либо специфических назначенийс целью профилактики возможных сосудистых осложнений, как при назначении гормональной терапии, так и при оперативном лечении. Имеется необходимость в оценке влияния компонентов метаболического синдрома на эффективность

проводимого лечения, а также степени взаимосвязи между гемостатическими и метаболическими нарушениями.

На данный момент не существует четкой градации степеней риска в зависимости от патогенетического варианта, нет критериев назначения профилактической терапии, а также отсутствует персонализированная таблица оценки риска у пациентов с метаболически ассоциированными гинекологическими заболеваниями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническую часть работы проводили на базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2017 года по 2021 год (заведующий кафедрой - заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ю.Э. Доброхотова): в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева» ДЗМ; АО ГК Медси в Боткинском проезде, АО ГК Медси в Отрадном, ГБУЗ «ГКБ №40» ДЗМ.

Критериями включения в исследование явились: верифицированный синдром поликистозных яичников, простая гиперплазия эндометрия без атипии, рак эндометрия (аденокарцинома T1aN0M0 и T1bN0M0); избыточная масса тела и ожирение на основании ИМТ, наличие метаболического синдрома – дислипидемия, повышение уровня глюкозы крови, гипертоническая болезнь, инсулинорезистентность; отсутствие противопоказаний к гормональному лечению.

Критерии исключения: наличие тяжелых декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем (хроническая сердечная и дыхательная недостаточность, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, гепатит, цирроз печени), онкологических заболеваний, за исключением рака эндометрия начальных стадий; противопоказания к назначению гормонального лечения; неврологические и психические заболевания, ограничивающие приверженность к лечению. Исследование носило проспективный характер.

Диагноз «Синдром поликистозных яичников» (СПКЯ) устанавливался на основании наличия не менее двух из трех признаков на основании Роттердамских критериев (клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении, олиго-ановуляция, данные ультразвукового исследования). Диагноз гиперпластический процесс эндометрия (ГПЭ), рак эндометрия (РЭ)

устанавливали, используя данные анамнеза, общего и специального гинекологического исследования и дополнительных методов исследования (УЗИ органов малого таза трансвагинальным доступом, данные гистологического заключения).

Для постановки диагноза ГПЭ, РЭ пациенткам проводили гистероскопию (ГС) и раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) с патоморфологическим исследованием и последующей антибактериальной, противовоспалительной терапией с целью снижения риска инфекционно-воспалительных заболеваний в послеоперационном периоде. Пациентки, у которых ГПЭ не подтверждался, из исследования были исключены.

Материалом для генетического исследования служила периферическая венозная кровь.

Данные о состоянии здоровья пациенток заносили в специально разработанную электронную статистическую базу данных, включавшую результаты изучения анамнеза: перенесенные соматические заболевания, данные о менструальной функции, особенности акушерского и гинекологического анамнеза, а также результаты молекулярно-генетического исследования, показатели системы гемостаза.

Всем пациенткам было проведено полное клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя:

1. Подробный сбор анамнестических данных:

- наличие перенесенных и детских инфекций;
- наличие соматических, наследственных, аутоиммунных заболеваний;
- возраст наступления менархе, характер менструальной функции, регулярность и продолжительность циклов;
- особенности половой жизни (начало, регулярность, количество половых партнеров);
- перенесенные гинекологические заболевания (длительность, течение, исход);

- репродуктивная функция: сведения об исходе каждой беременности;течение беременности, родов;
- аллергологический и эпидемиологический анамнез;
- трансфузиологический анамнез.

2. Объективный осмотр: тип телосложения; окружность талии, оволосение и распределение волос на различных участках тела,окраску кожи и видимых слизистых оболочек, особенности распределения подкожной жировой клетчатки, индекс массы тела, состояние молочных желез. Проводили антропометрическое обследование, измерение артериального давления, обследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем, пальпацию живота, определение наружных отеков.

3. Гинекологический осмотр: оценка состояния наружных половых органов; осмотр шейки матки при помощи зеркал, бимануальное влагалищно-абдоминальное исследование.

4. Дополнительные методы обследования:

- Клинический анализ крови
- Определение группы крови и резус фактора
- Обследование на сифилис, ВИЧ, гепатиты
- Гормональный профиль крови
- Коагулограмма
- Биохимический анализ крови, в том числе проведение перорального глюкозотолерантного теста с последующим определенем уровня глюкозы в крови, а также исследование уровня инсулина
- Общий анализ мочи
- ЭКГ
- УЗИ органов малого таза
- Бактериоскопическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала

5. Генотипирование с целью выявления полиморфизмов в системе генов F5, F2, MTHFR, MTRR, PAI –I, F7, ITGA2, ITGB3, ACE, VKORC1.

6. Развернутое исследование показателей системы гемостаза до и после проведенного гормонального лечения: Тромбоциты, Фибриноген, Тромбиновое время, Фибринолитическая активность, Активированное частичное тромбопластиновое время, Антитромбин III, Протеин С, Протеин S, Протромбин, Гомоцистеин.

7. С целью верификации диагноза пациенткам с СПКЯ производилось исследование гормонального профиля: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, прогестерон, общий и свободный тестостерон (Тобщ, Тсв), глобулин-связывающие половые стероиды (ГСПС), индекс свободных андрогенов (ИСА), 17-ОН-прогестерон,дегидроэпиандростерон сульфат (ДЭАС) и андростендион, пролактин, тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин (Т4св), антимюллеров гормон (АМГ).

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с использованием мультичастотного микроконвексного внутриполостного ректо-вагинального датчика с частотой 4.0 - 11.0 МГц.

При проведении исследования оценивали состояние внутренних женских половых органов: размеры матки, эхоструктуру и размеры яичников, особое внимание уделяли эхоструктуре эндо- и миометрия, подсчитывали число антральных фолликулов (ЧАФ), в динамике наблюдали наличие овуляторных циклов.

Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание

С целью уточнения и подтверждения патологии эндометрия производилась гистероскопия, раздельное выскабливание стенок полости матки и цервикального канала.

В асептических условиях шейка матки фиксировалась пулевыми щипцами, производилось зондирование полости матки с определением длины

тела матки, под визуальным контролем с помощью гистероскопа компании Karl Storz производился осмотр полости матки и цервикального канала. При этом обращали внимание на рельеф стенок полости матки, состояние эндометрия, осматривали устья маточных труб. Гистероскопию сочетали с диагностическим выскабливанием стенок цервикального канала и полости матки. Далее проводилась контрольная гистероскопия с целью осмотра стенок цервикального канала и полости матки, устьев маточных труб, в дальнейшим удаленные ткани отправлялись на гистологические исследование.

Морфологическое исследование соскобов эндометрия и эндоцервикса

Для морфологических исследований соскобов эндометрия и эндоцервикса использовали материал, полученный при раздельном диагностическом выскабливании. Биоптаты были фиксированы в 4% растворе формальдегида по стандартной методике. Из них после соответствующей обработки и заливки в парафин (парафиновые блоки) получали срезы, которые подвергались окраске гематоксилином и эозином. После предварительного исследования полученных препаратов приступали к морфологическому их изучению с помощью световой микроскопии по общепринятой методике.

Генетическое исследование

Молекулярно-генетическое обследование проведено 430 пациенткам путем использования препаратов цельной крови. Целью генетического исследования было выявление взаимосвязи между показателями коагулянтного и тромботического профилей крови и наличием мутаций в системе гемостаза, что позволит адекватно интерпретировать полученные данные при составлении риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациенток с гинекологической патологией и метаболическим нарушениями. Кровь в количестве 5 мл получали методом венопункции в одноразовую стерильную пробирку с антикоагулянтом. В качестве антикоагулянта использовали 0,5 М раствор EDTA в соотношении антикоагулянт: кровь как 1:10. Кровь хранили при температуре от-20˚до-80˚С до выделения ДНК. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с

помощью наборов реактивов Diatom DNA Prep 200, основанных на использовании гуанидинтиоционата и Nucleus–сорбента (IsogeneLab.Ltd, страна-производитель – Россия).

Порядок выделения:

1. Аккуратно перемешивается кровь. В 1,5 мл эппендорф помещается 200мкл цельной крови.

2. Добавляется 800 мкл лизирующего раствора, аккуратно перемешивается.

3. Добавляется 40 мкл суспензии сорбента Nucleos^{TM} (суспензию предварительно взбалтывают на вортексе).

4. Центрифугируют 15 сек 5000g.

5. Осторожно удаляют супернатант с помощью водоструйного насоса.

6. Добавляют к осадку 400 мкл лизирующего раствора. Перемешивают до гомогенного состояния на вортексе.

7. Добавляют 1 мл рабочего раствора солевого буфера. Перемешивают переворачиванием.

8. Центрифугируют 15 сек 5000g.

9. Осторожно удаляют супернатант с помощью водоструйного насоса.

10. Повторяют пункты 7, 8, 9 еще 2 раза.

11. Сушат осадок в термостате при 65^{o}C 5 минут с открытой крышкой.

12. Добавляют 200 мкл Экстра Гена (предварительно Экстра Ген перемешивают на вортексе).

13. Перемешивают до гомогенного состояния на вортексе.

14. Термостатируют при 65^{o}C 5 минут с закрытой крышкой.

15. Суспендируют на вортексе.

16. Центрифугируют 3 мин 12000g.

17. Переносят супернатант с ДНК в 3 чистые пробирки на 0,5 мл по 60 мкл. Выделенную ДНК хранят в морозильной камере при -20^{o}. Лизирующий раствор, Nucleos^{TM}, раствор солевого буфера, Экстра Ген – входят в набор для выделения.

Генотипирование проводили с использованием оригинальных тест-систем, основанных на ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфическими зондами.

На основании результатов молекулярно-генетического обследования исключались генетические причины изменений параметров гемостатической системы, что позволило объективно оценивать влияние метаболических компонентов и гинекологической патологии на риск развития тромботических осложнений.

Статистическая обработка данных

Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах и рисунках, имеют следующие обозначения: M – среднее, s – стандартное (среднеквадратичное) отклонение, m – ошибка среднего, n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости.

Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. При анализе полученных результатов применялись методы параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft). Первоначально определялся характер распределения данных при помощи критериев Шапиро-Уилка и Лилиефорса. Если распределение подчинялось распределению Гаусса (нормальное распределение), применялся критерий Стьюдента, если нет – критерий Уилкоксона. Статистически достоверным считались изменения (или отличия) показателей с вероятностью ошибки менее 0,05. Все данные представлены в виде среднего значения и среднеквадратичной ошибки. С целью выявления взаимосвязи между показателями использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Клиническая характеристика пациентов

Исследование носило проспективный характер. Результаты диссертационной работы основаны на данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования 534 пациенток, которые

были разделены на группы (Рисунок 1).

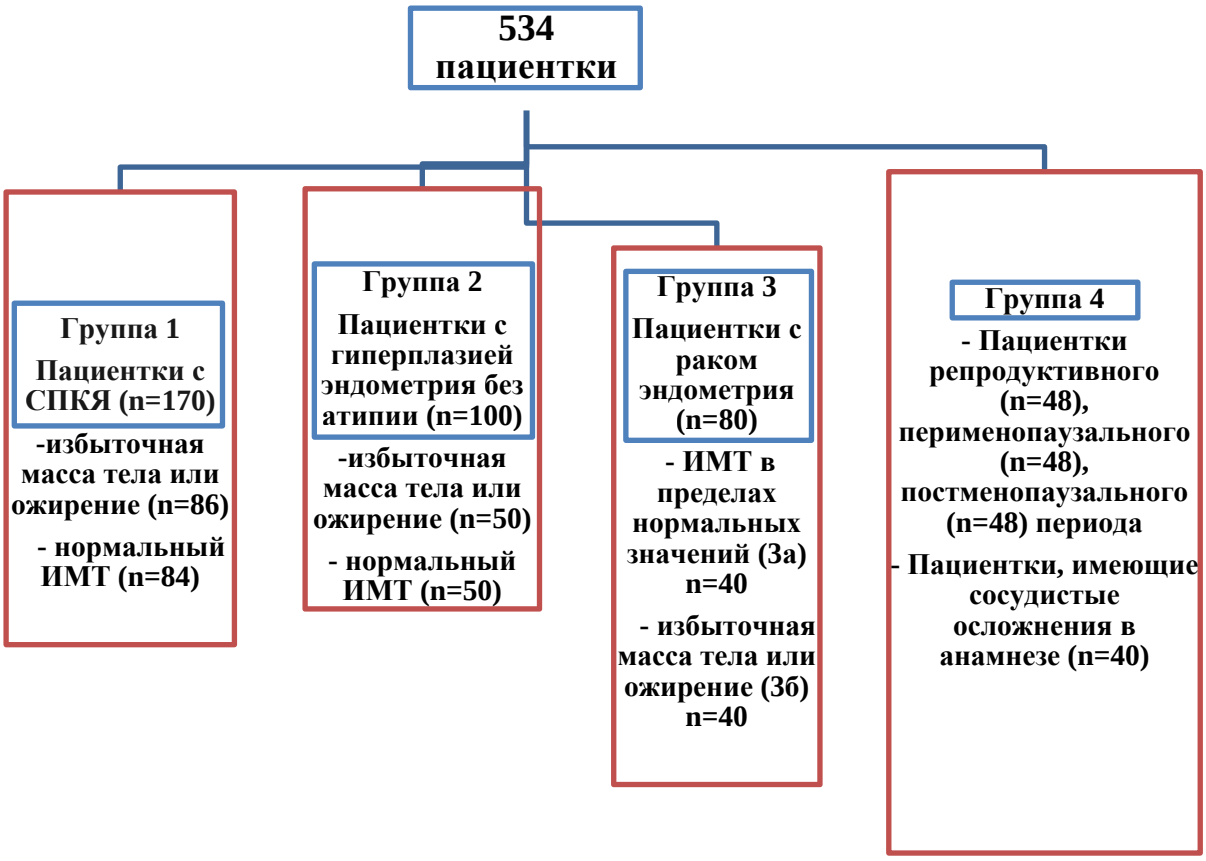


Рисунок 1. Распределение пациенток по группам сравнения и контроля, n=534

Первую группу составили 170 пациенток с диагнозом СПКЯ (фенотип А «классический», а также фенотип В «ановуляторный» с признаками гиперандрогении и нарушением менструального цикла). Критериями включения в данную группу явились: клинико-лабораторный подтвержденный диагноз СПКЯ с наличием ожирения [n=86] и без ожирения [n=84].

В данной группе с целью коррекции нарушений менструального цикла и гиперандрогении проводилась терапия эстроген-гестагенными препаратами, содержащими дроспиренон 3 мг и 20 мкг ЭЭ и [n=43], дроспиренон 3 мг и 30 мкг ЭЭ [n=40], хлормадинон ацетат 2 мг и 30 мкг ЭЭ [n=44]. Другим пациентам

этой группы проводилось лечение при помощи хлормадинон ацетата 2 мг и 30 мкг ЭЭ, а также глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата [n=43], среди которых 22 пациентки с ИМТ в пределах нормальных значений, а 21 пациентка с наличием ожирения (Рисунок 2).

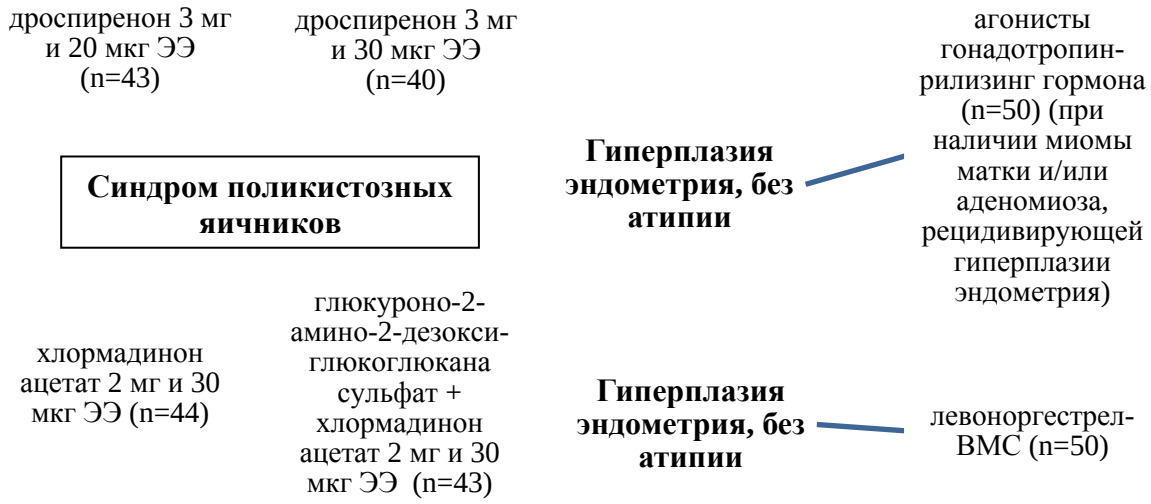


Рисунок 2. Распределение пациенток исследования в зависимости от проводимого гормонального лечения

Вторую группу составили пациентки с простой гиперплазией эндометрия (без атипии) [n=100], установленной по результатам морфологической верификации. Средний возраст в группе составил 43,47±5,39 лет. Пациенткам этой группы проводилось консервативное лечение с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг гормона [n=50] (при наличии сопутствующей миомы матки и/или аденомиоза, рецидивирующей гиперплазии эндометрия, либо отказе пациенток от внутриматочного введения ЛНГ-ВМС) и Левоноргестрел-рилизинг ВМС [n=50], что является препаратом выбора при наличии гиперплазии эндометрия без атипии. Также пациентки были распределены на подгруппы в зависимости от индекса массы тела - с ожирением и нормальной массой тела.

В третью группу вошли пациентки с раком эндометрия [n=80], диагноз которого был установлен на основании гистологической верификации

соскобов эндометрия (высокодифференцированная аденокарцинома T1aN0M0 и T1bN0M0). Среди пациенток с раком эндометрия 40 имели ИМТ в пределах нормальных значений [3а], 40 – с избыточной массой тела и ожирением [3б]. Для дальнейшего лечения пациентки с раком эндометрия были переведены в онкологический диспансер. Данная группа была сформирована с целью подтверждения взаимосвязи метаболического синдрома и риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациенток онкогинекологического профиля. Полученные данные о взаимном влиянии и общности патогенеза позволили структурировать динамически изменяющиеся гемостатические, метаболические параметры и объединить гиперпластические процессы эндометрия, синдром поликистозных яичников, рак эндометрия термином «метаболически ассоциированная гинекологическая патология».

Контрольные группы [4а, 4б, 4в, 4г] исследования составили пациентки репродуктивного возраста [n=48] с наличием ожирения [n=24] и нормальной массой тела [n=24], перименопаузального возраста [n=48] с наличием ожирения [n=24] и нормальной массой тела [n=24, постменопаузального [n=48] периода с наличием ожирения [n=24] и нормальной массой тела [n=24] без тяжелых сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний, а также пациентки, имеющие сосудистые осложнения в анамнезе – тромбофлебит, тромбоз глубоких вен нижних конечностей [n=40]. Контрольная группа 4г была сформирована с целью отражения изменений параметров системы гемостаза у пациенток, имеющих отягощенный сосудистый анамнез, что имеет сравнительное и описательное значение при проведении корреляционного матричного анализа среди пациенток различного возрастного периода. Полученные показатели в ходе динамического наблюдения позволили определить роль физиологического взросления организма на формирование тромбогенного потенциала крови.

Анализ производился с помощью специально разработанных нами электронных карт, которые собрали все данные анамнеза и обследования, характер проведенного лечения, данные о возникших осложнениях.

Средний возраст пациенток первой группы составил 25,7±3,57 лет, во второй группе – 43,47±5,39 лет, в третьей группе – 63,72 ±8,79 лет. Средний возраст контрольных групп составил 30,12±4,25 лет, 49,08±2,5 лет, 61,75±4,49 лет, 57,67±3,6 лет у женщин репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возраста соответственно. Распределение больных по возрасту в исследуемых группах представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1
Распределение больных по возрасту в исследуемых группах

$p<0,05$

Всего (534)	Группа 1 n=170	Группа 2 n=100	Группа 3 n=80	Группа 4а n=24	Группа 4б n=24	Группа 4в n=24	Группа 4г n=24
Средний возраст, лет	25,7±3,57	43,47±5,39	63,72 ±8,79	30,12±4,25	49,08±2,5	61,75±4,49	57,67±3,6

Особое внимание уделялось выявлению сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, которые не только ассоциированы с развитием синдрома поликистозных яичников, гиперплазии и рака эндометрия, но и являются важными звеньями патогенеза метаболически-ассоциированных гинекологических заболеваний. Анализируя характер экстрагенитальной патологии, мы выделили, прежде всего, следующие состояния: НЖО, гипертоническая болезнь, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, клинические признаки гиперандрогении.

Немаловажное значение в оценке соматической патологии отводится НЖО. Для оценки степени выраженности ожирения определяли индекс массы тела (ИМТ) по Brey (1978) по формуле: $ИМТ = \frac{масса\ тела\ (кг)}{рост\ (м)^2}$. Нормальным для женщины считали ИМТ 20–24,9; ИМТ равный и выше 25 рассматривали

как избыточную массу тела, 30-35 – как первую степень ожирения, 36-40 – каквторую степень ожирения, более 40 – как третью степень ожирения. Распределение больных по среднему значению ИМТ в исследуемых группах представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2
Распределение больных по среднему значению ИМТ в обследуемых группах

$p<0,05$

Всего (494)	Группа 1	Группа 2	Группа 3б	Контрольная группа 4а	Контрольная группа 4б	Контрольная группа 4в	Контрольная группа 4г
ИМТ, кг/м^2	n=84: 22,9±0,12 n=86: 30,8±0,1	n=50: 22,7±0,1 n=50: 29,9±0,13	29,3±0,2	n=24: 24,3±0,66 n=24: 28,3±0,96	n=24: 24,4±0,58 n=24: 29,2±0,8	n=24: 26,7±0,2 n=24: 29,3±0,6	26,4±0,22
Избыточная масса тела	25 (14,7%)	18 (18%)	8 (20%)	11 (22,9%)	15 (31,25%)	15 (31,25%)	4 (10%)
Ожирение 1 степени	61 (35,9%)	32 (32%)	32 (80%)	16 (33,3%)	14 (29,2%)	17 (35,4%)	-

В ходе определения ИМТ у пациенток исследуемых групп было выявлено, что 3б группа пациенток характеризовалась наличием избыточной массы тела (20%) или ожирения 1 степени (80%) у каждой пациентки данной группы, что свидетельствует о тесной взаимосвязи патогенетических механизмов развития рака эндометрия и компонентов метаболического синдрома. Пациентки первой группы в 35,9% наблюдений имели ожирение первой степени, что может демонстрировать повышенную функциональную активность жировой ткани у пациенток с СПКЯ. Среди пациенток второй группы в 50% случаев отмечалось повышение ИМТ за пределы нормальных значений: средний индекс массы тела у пациенток с гиперплазией эндометрия и ИМТ более 25 составил 29,9±0,13. Пациентки контрольных групп также подразделялись на подгруппы с нормальным индексом массы тела и с наличием избыточной массы тела или ожирения: у пациенток постменопаузального периода в 35,4% случаев отмечалось наличие ожирения, а у женщин репродуктивного возраста – в 33,3%.

Также в ходе сбора анамнестических данных уделялось внимание характеру менструальной функции. У пациенток первой группы в 73,5%

случаев отмечались нарушения менструальной функции по типу олигоменореи. Среди пациенток второй и третьей групп наиболее распространенным нарушением менструальной функции явилось аномальное маточное кровотечение (83% и 77,5% соответственно). Аменорея в третьей группе обусловлена физиологическим течением и наступлением менопаузы (22,5%). Характеристика менструальной функции в исследуемых группах представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3
Характеристика менструальной функции в обследуемых группах

p<0,05

Всего (534)	Группа 1	Группа 2	Группа 3б	Контрольная группа 4а	Контрольная группа 4б	Контрольная группа 4в	Контрольная группа 4г
Возраст наступления менархе	13±1,15	13±1,11	13±1,09	14±0,95	14±1,08	13±0.6	13±1.1
Аномальное маточное кровотечение	-	83 (83%)	31 (77,5%)	-	-	-	-
Олигоменорея, аменорея	125 (73,5%)	-	9 (22,5%)	-	-	-	-

Характеристика репродуктивной функции в исследуемых группах представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4
Характеристика репродуктивной функции в обследуемых группах

p<0,05

Всего (534)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4а	Группа 4б	Группа 4в	Группа 4г
Количество беременностей	0,83±0,71	1,81±0,93	2,2±1,02	1,3±0,86	2,04±0,91	3,2±0,8	4,14±0,71
Количество родов	0,47±0,54	1,28±0,78	1,52±0,82	0,75±0,61	1,17±0,56	2,4±0,5	2,7±0,6
Количество абортов	0,36±0,56	0,5±0,67	0,67±0,73	0,42±0,5	0,71±0,81	1,7±0,2	1,1±0,12

Особое внимание уделяли анализу экстрагенитальных заболеваний у пациенток обследуемых групп. Характеристика экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах представлена в таблице 2.5.

Таблица 2.5
Характеристика экстрагенитальных заболеваний в обследуемых группах

p<0,05

Всего (534)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа 4а	Контрольная группа 4б	Контрольная группа 4в	Контрольная группа 4г
Гипертоническая болезнь	2 (1,2%)	16 (16%)	18 (22,5%)	1 (4,2%)	5 (20,8%)	3 (12%)	8 (20%)
Нарушение толерантности к глюкозе	51 (30%)	18 (18%)	13 (16,25%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	7 (17,5%)
Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, нарушения ритма и проводимости)	1 (0,59%)	11 (11%)	20 (25%)	1 (4,2%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	11 (27,5%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	15 (8,8%)	20 (20%)	23 (28,75%)	3 (12,5%)	4 (16,7%)	4 (16,7%)	23 (57.5%)
Патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь)	59 (34,7%)	21 (21%)	19 (23,75%)	4 (16,7%)	7 (29,2%)	5 (20,8%)	9 (22,5%)
Анемия	11 (6,5%)	37 (37%)	7 (8,75%)	-	-	-	-

Гипертоническая болезнь различной степени и стадии заболевания встречалась во всех исследуемых группах, с наибольшей частотой – в третьей группе (22,5%). Варикозное расширение вен нижних конечностей с различной встречаемостью отмечалось во всех обследуемых группах (8,8% в первой группе, 28,75% в третьей группе, 57,5% в 4г группе). Анемический синдром наиболее часто выявлялся среди пациенток второй группы (37%), что скорее всего обусловлено нарушением менструального цикла по типу аномального маточного кровотечения у 83 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Всем пациенткам обследуемых групп (n=534) проводили анализ жирового и углеводного обмена с исследованием следующих показателей: триглицериды, общий холестерин, ЛПВП, уровень глюкозы. Для оценки состояния липидного профиля всем пациенткам забор венозной крови из локтевой вены осуществлялся натощак, после 12-часового голодания. После центрифугирования в сыворотке крови на автоматизированном биохимическом анализаторе ферментативным методом определяли общий

холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова:

КА = (ХС – ЛПВП)÷ЛПВП.

Полученные результаты оценивали по классификации дислипидемии, принятой ВОЗ (1970).

Для оценки гликемического статуса проводили пероральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ) с помощью 75 г глюкозы, растворенной в 100 мл воды. Гиперинсулинемию как критерий инсулинорезистентности считали в случаях повышения уровня инсулина натощак свыше 80-100 мкЕд/мл через 1 и/или 2 часа после приема 75 г глюкозы.

С целью установки диагноза СПКЯ проводили тщательный сбор анамнестических данных и полноценное обследование. Постановка диагноза основывалась на наличии как минимум 2-х из 3-х следующих признаков согласно клиническим рекомендациям:

1) менструальная и/или овуляторная дисфункция
2) гиперандрогения (клинические и/или биохимические признаки)
3) поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования

Нарушенным менструальным циклом считали продолжительность цикла более 35 дней или менее 8 менструальных циклов в год у женщин; продолжительность цикла менее 21 дней. При наличии нормального менструального цикла оценивалось наличие овуляторной дисфункции по результатам определения уровня прогестерона в сыворотке крови на 20-24 дни цикла. Снижение уровня прогестерона ниже 3-4 нг/мл подтверждало ановуляторный характер цикла.

Для выявления биохимических признаков гиперандрогении производилось определение в сыворотке крови уровней общего и свободного

тестостерона, ГСПС, индекса свободных андрогенов (ИСА). ИСА рассчитывался по формуле:

ИСА = общий тестостерон (нмоль/л)/ГСПС (нмоль/л) х 100.

Критериями ультразвуковой диагностики СПКЯ явились:

наличие ≥20 фолликулов диаметром 2-9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника ≥10 см3 (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов). Ультразвуковое исследование проводили трансвагинальным доступом с использованием высокочастотных датчиков ≥8 МГц.

Дифференциальная диагностика СПКЯ производилась с заболеваниями щитовидной железы, гиперпролактинемией, неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Поэтому всем пациенткам с СПКЯ проводили определение следующих показателей:

1) 17-ОН-прогестерона
2) Пролактина
3) ТТГ, Т4св

Наличие метаболического синдрома устанавливали на основании следующих критериев:

1) Окружность талии более 80 см
2) Триглицериды (ТГ) ≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл) или прием гиполипидемических препаратов
3) Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) <1,3 ммоль/л (<50 мг/дл)
4) Артериальное давление (АД): систолическое АД (САД) ≥130 мм рт.ст. или диастолическое АД (ДАД) ≥85 мм рт.ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии
5) Глюкоза плазмы натощак ≥5,6 ммоль/л (≥100 мг/дл)

Подтверждением метаболического синдрома явилось наличие 3-х из 5 критериев.

Лечение пациенток с наличием синдрома поликистозных яичников основывалось на применении гормональных методов коррекции нарушений менструального цикла, овуляторной дисфункции, явлений гиперандрогении, а также препаратов, воздействующих на метаболический профиль. В добавлении к медикаментозным методам лечения использовались принципы модификации образа жизни и регулярных физических нагрузок. Всем пациенткам с СПКЯ была рекомендована сбалансированная диета со сниженной калорийностью, а также выполнение не менее 150 минут в неделю физических нагрузок умеренной интенсивности.

Гормональное лечение осуществлялось с помощью эстроген-гестагенных препаратов с различными действующими веществами и дозами, что зависело от клинической картины и исходного гормонального статуса и позволило определить степень реализации терапевтической эффективности назначаемого лечения. Одни пациентки данной группы принимали препараты, содержащие дроспиренон 3 мг и 20 или 30 мкг ЭЭ, другие – хлормадинон ацетат 2 мг и 30 мкг ЭЭ. Эстроген-гестагенная терапия назначалсь с целью восстановления менструального цикла и снижения выраженности признаков гиперандрогении. Пациенткам, которым назначалась терапия с помощью дроспиренона 3 мг и 20 или 30 мкг ЭЭ, хлормадинон ацетата 2 мг и 30 мкг ЭЭ, и планировавшим беременность через 6 месяцев лечения, было рекомендовано использование препаратов фолиевой кислоты и модификация образа жизни в рамках преконцепционной подготовки согласно клиническим рекомендациям по ведению пациенток с СПКЯ (2021 год).

С целью воздействия на показатели липидного и углеводного обмена пациенткам с СПКЯ и метаболическим синдромом, проводилась коррекция метаболических нарушений с помощью инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов, доза которых подбиралась индивидуально совместно с эндокринологом и терапевтом.

Другим пациенткам с СПКЯ, планирующим беременность, но имеющим нарушения менструального цикла, признаки гиперандрогении, проводилось

лечение при помощи хлормадинон ацетата 2 мг и 30 мкг ЭЭ, а также глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата, обладающего высокой тропностью к сосудам микроциркуляторного русла, а также противовоспалительным и противотромботическим действием с целью восстановления менструального цикла, фертильности и снижения риска гестационных осложнений. Также им было рекомендовано использование препаратов фолиевой кислоты и модификация образа жизни в рамках предконцепционной подготовки.

Эффективность проводимой коррекции оценивали через 3, 6 и 9 месяцев на основании динамики клинических проявлений СПКЯ, лабораторных и инструментальных методов обследования, частоты наступления беременности у пациенток, планировавших беременность. Всем пациенткам после отмены гормонального лечения было рекомендовано продолжение приверженности к сбалансированному, низкокалорийному питанию, выполнение регулярной физической активности умеренной интенсивности с целью поддержания метаболического профиля и индекса массы тела в пределах нормальных значений. В качестве преконцепционной подготовки в дальнейшем пациенткам было рекомендовано: модификация образа жизни и добавление фолатов. При дальнейшем обследовании и выявлении ановуляторного бесплодия пациенткам с СПКЯ проводилась индукция овуляции, при неэффективности использовался лапароскопический дриллинг яичников, однако это не входило в задачи настоящего исследования и данные, касающиеся эффективности, не представлены.

Пациентки с наличием гиперпластических процессов эндометрия также были дифференцированы в зависимости от применяемого метода гормонального лечения. Верификация диагноза осуществлялась с помощью проведения гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания слизистой стенок полости матки и цервикального канала с последующим направлением гистологических материалов на морфологическое исследование. Гормональное лечение ГПЭ основывалось на назначении

агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (при наличии сопутствующей миомы матки, аденомиоза, рецидивирующей форме гиперплазии эндометрия, либо отказе пациентки от внутриматочного введения ЛНГ) и применении левоноргестрел-рилизинг ВМС.

Оценка результатов и эффективности проводимого лечения осуществлялась через 3 и 6 месяцев на основании анализа клинических данных, ультразвукового исследования органов малого таза, результатов аспирационной биопсии эндометрия через 6 месяцев медикаментозной коррекции. Также всем пациенткам с ГПЭ и метаболическим синдромом или нарушенным метаболическим профилем было рекомендовано: модификация образа жизни, сбалансированная, низкокалорийная диета, регулярные физические нагрузки умеренной интенсивности не менее 150 минут в неделю, применение инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов.

После проведенного лечения всем пациенткам с ГПЭ было рекомендовано продолжение наблюдения врача-гинеколога в амбулаторном порядке, контроль УЗИ органов малого таза, биопсии эндометрия в динамике, продолжение приверженности к сбалансированному питанию и регулярным умеренным физическим нагрузкам.

Глава 3
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что ожирение как компонент метаболического синдрома характеризуется наличием кардиометаболических нарушений, что является одним из предикторов возникновения ранних сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, инсулинорезистентность способствует нарушению метаболизма глюкозы внутриклеточно, что обуславливает энергетический голод, в результате которого снижается активность саногенетических реакций, а течение патологических процессов протекает в более тяжелой форме.

В настоящее время понятие «метаболический синдром» объединяет следующие признаки: абдоминально-висцеральное ожирение, резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, ассоциированная с нарушением обмена липидов, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе по типу инсулиннезависимого сахарного диабета, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, нарушения гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия. Таким образом, патологические процессы, объединенные рамками данного синдрома, и их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование социально значимых заболеваний, определяющих основной вектор причин смертности - сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

Известно, что ожирение ассоциировано с развитием хронической овуляторной дисфункции, нарушений менструального цикла, бесплодия, гиперпластических процессов эндометрия, а также повышает риск малигнизации пролиферативных процессов эндометрия. Эти предпосылки и стали основой для проведения комплексных исследований в этой области. Целесообразность такого подхода диктуется и тем обстоятельством, что наличие метаболических осложнений и их влияние на систему гемостаза

может инициировать принципиально новые методы лечения пациенток с метаболически ассоциированными гинекологическими заболеваниями.

Не вызывает сомнений, что с точки зрения доказательной медицины важная роль принадлежит контрольным исследованиям, а поскольку в настоящей работе анализируются вопросы динамики показателей системы гемостаза на основании консервативного лечения синдрома поликистозных яичников и гиперплазии эндометрия, важно было подобрать правильные контрольные группы пациентов, учитывая возрастные особенности пациенток с этими заболеваниями. В связи с чем в контрольные группы пациенток с синдромом поликистозных яичников вошли здоровые женщины репродуктивного возраста, тогда как для гиперплазии эндометрия таким контролем стали женщины в период перименопаузы. Кроме того, все пациентки, включая и представительниц контрольных групп, были разделены на две подгруппы согласно значениям ИМТ: с нормальной массой тела и с избыточной массой тела или ожирением.

Также дополнительно нами были проведены исследования пациенток, у которых не обнаруживались гинекологические заболевания, но имелись сосудистые осложнения, а также пациенток с раком эндометрия. На наш взгляд, эта часть исследований позволила более рационально определить особенности нарушения гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия и синдромом поликистозных яичников в зависимости от наличия или отсутствия ожирения.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в процессе онтогенеза в организме женщины происходят значительные изменения, поэтому наши контрольные исследования были проведены с участием практически здоровых пациенток трех возрастных периодов: репродуктивного возраста, пре- и постменопазузы. Такое подразделение учитывало не только возрастные особенности пациенток нашего исследования, но и тот факт, что с возрастом постепенно нарастают патологические изменения в системе

гормональной регуляции обмена углеводов и липидов, которые могут приобретать черты метаболического синдрома.

3.1. Клиническая характеристика групп обследованных пациенток

В ходе исследования проводился тщательный анализ структуры гинекологической заболеваемости и жалоб пациенток.

Анализ структуры гинекологической заболеваемости в анамнезе представлен на Рисунке 3.

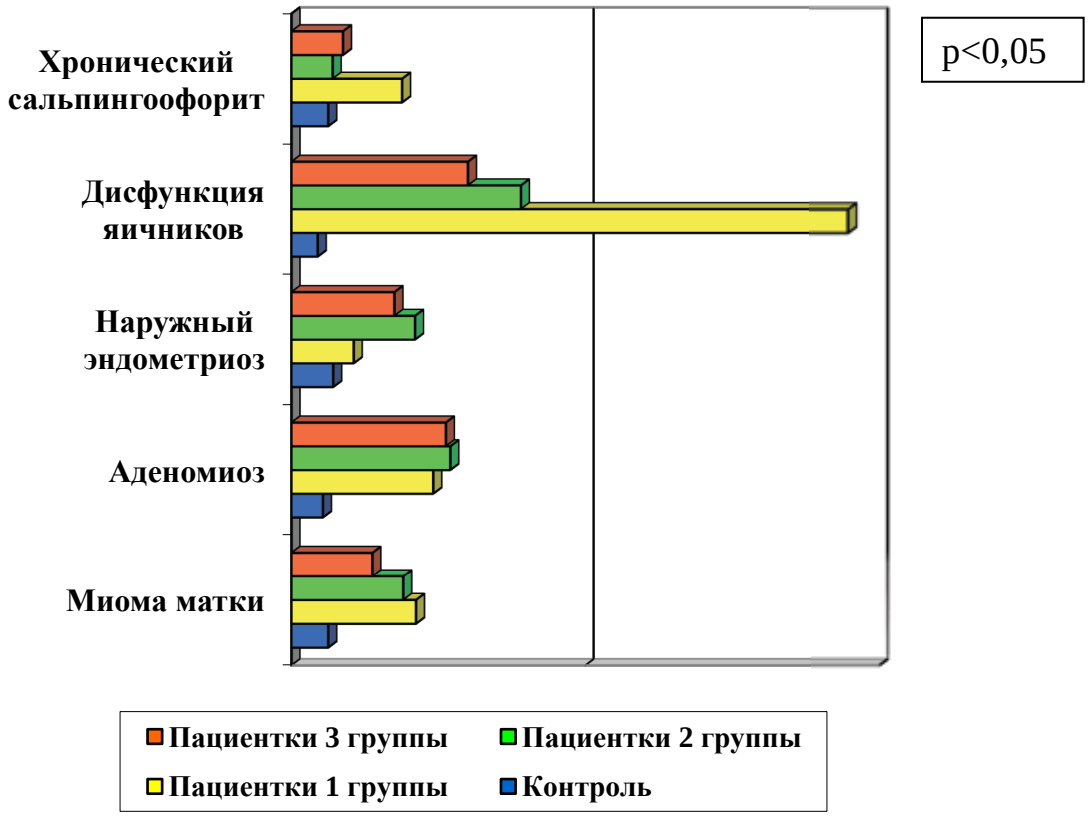


Рисунок 3. Структура гинекологических заболеваний в обследованных группах

Дисфункцию яичников преимущественно наблюдали среди пациенток 1 группы с синдромом поликистозных яичников (94,7%, n=161), что патогенетически обусловлено в связи с развитием овуляторной дисфункции. В 39% случаев (n=39) дисфункция яичников наблюдалась у пациенток с гиперплазией эндометрия, примечательно, что 24 из них (61,5%) имели

нарушение жирового обмена различной степени выраженности, что может свидетельствовать об избыточном накоплении эстрогенов в жировой ткани с последующим пролиферативным влиянием на эндометрий и развитием гиперпластических процессов.

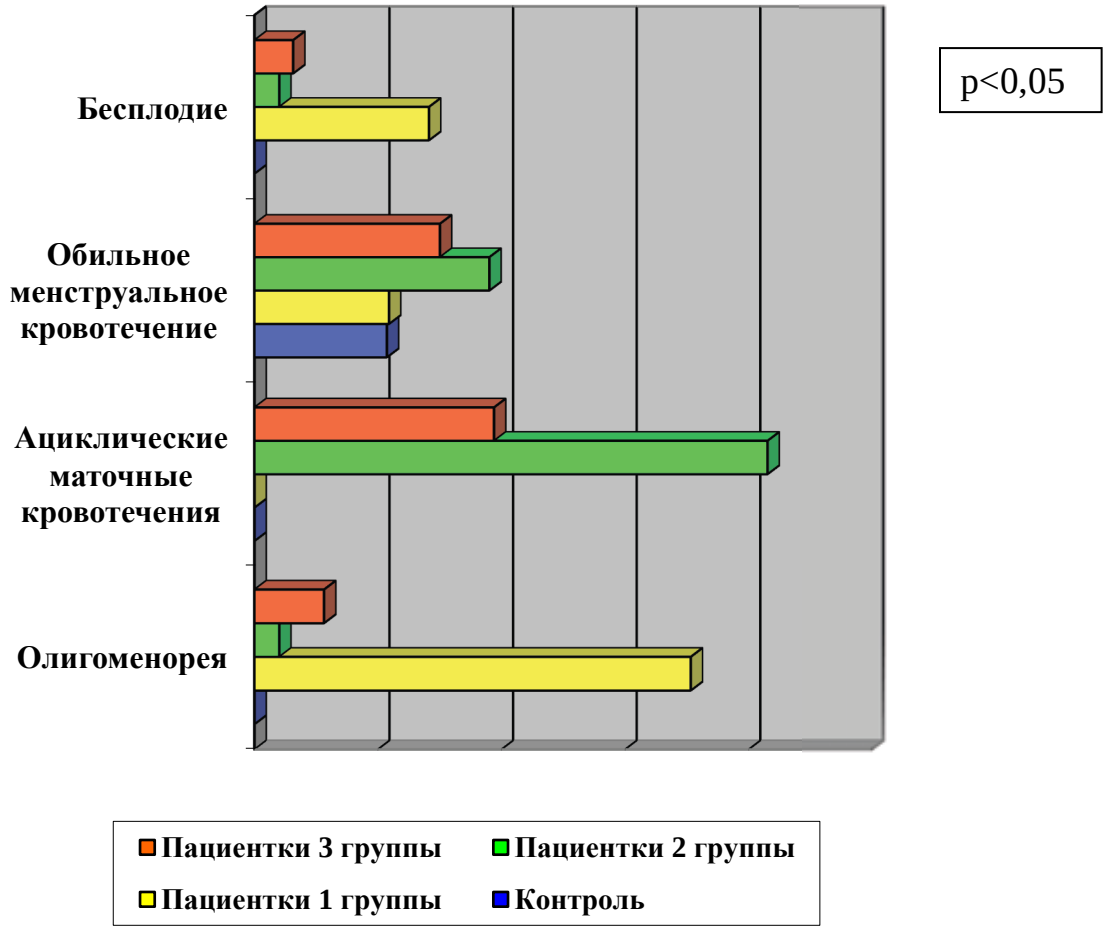


Рисунок 4. Характеристика жалоб пациенток обследованных групп

Анализ жалоб пациенток обследованных групп представлен на рисунке 4. Наиболее часто встречающейся жалобой на момент обращения среди пациенток 2 группы с гиперплазией эндометрия явились ациклические маточные кровотечения (83%, n=83), что характерно для пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Пациентки 1 группы с синдромом поликистозных яичников в 70,58% случаев (n=120) предъявляли жалобы на нарушение менструальной функции по типу олигоменореи. Также пациентки данной группы обращались с жалобой на невозможность наступления беременности (28,23%, n=48).

Пациентки 3 группы при обращении отмечали наличие ациклических маточных кровотечений (38,75%, n=31) и ОМК (30%, n=24). В ходе обследования некоторые пациентки 3 группы также отмечали нарушения менструальной функции по типу олигоменореи в анамнезе (11,25%, n=9).

Пациентки контрольных групп при обращении жалоб не предъявляли, однако в ходе сбора анамнестических данных 24 пациентки отмечали наличие ОМК (21,42%).

Также в ходе исследования производился анализ сосудистой патологии среди пациенток контрольной группы 4г (n=40).

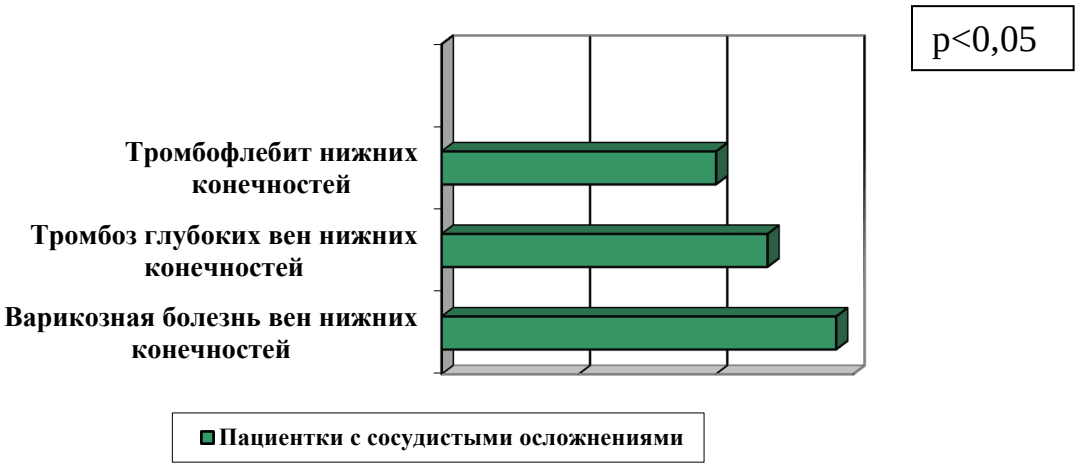


Рисунок 5. Структура сосудистых осложнений у пациенток контрольной группы 4г

В структуре сосудистых осложнений среди пациенток контрольной группы 4г варикозная болезнь вен нижних конечностей встречалась в 57,5% случаев (n=23). (рис.5) Тромбофлебитические осложнения в анамнезе были у 16 пациенток, тромбоз глубоких вен нижних конечностей – у 19 пациенток.

При анализе структуры гинекологических заболеваний среди пациенток с сосудистыми осложнениями выявлено, что 12 из них (30%) имели признаки миомы матки, 9 (22,5%) – гиперпластические процессы и полипы эндометрия, по поводу которых производилось выскабливание стенок полости матки под контролем гистероскопии. Таким образом, у пациенток с сосудистыми осложнениями также отмечалось наличие метаболически обусловленных гинекологических заболеваний.

Особенности мутации генов при гинекологических заболеваниях

В ходе исследования производился анализ спектра изменений системы гемостаза при различных патологических состояниях, а также поиск взаимосвязи с мутациями генов, контролирующих гемостатическую систему.

В таблице 3.1 представлены данные о мутации генов среди пациенток данного исследования.

Таблица 3.1. Частота встречаемости мутаций генов у пациенток с различными гинекологическими заболеваниями

Патология		МУТАЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА																													
		F5			F2			*MTHFR*			*MTRR*			*PAI –I*			*F7*			*ITGA2*			*ITGB3*			*ACE*			*VKORC 1*		
		+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-
Здоровые (n=40)		-	*2*	*38*	-	*12*	*28*	*1*	*8*	*31*	-	*7*	*33*	*2*	*7*	*31*	-	*11*	*29*	-	*12*	*28*	-	*9*	*31*	*1*	*9*	*30*	-	*9*	*31*
Женщины с сосудистыми осложнениями (n=40) (4 группа)		-	*5*	*35*	-	*8*	*32*	-	*7*	*33*	-	*8*	*32*	-	*8*	*32*	-	*7*	*33*	-	*9*	*31*	-	*4*	*36*	-	*6*	*34*	-	*8*	*32*
Гиперплазия эндометрия (2 группа)	*N* (50)	-	*3*	*47*	-	*4*	*46*	-	*7*	*43*	-	*3*	*47*	-	*14*	*36*	-	*3*	*47*	-	*6*	*44*	-	*5*	*45*	-	*3*	*47*	-	*5*	*45*
	Ожирение (n=50)	-	1	49	-	4	46	-	*4*	*46*	-	*6*	*44*	-	*25*	*35*	-	*5*	*45*	-	*5*	*45*	-	*5*	*45*	-	*5*	*45*	*1*	*1*	*48*
Рак эндометрия (3 группа)	*N* (n=40)	-	*2*	*38*	-	*6*	*34*	-	*7*	*33*	-	*4*	*36*	-	*4*	*36*	-	*4*	*36*	-	*9*	*31*	-	*5*	*35*	-	*4*	*36*	-	*4*	*36*
	Ожирение (n=40)	-	2	38	-	5	35	-	*3*	*37*	-	*4*	*36*	-	*8*	*32*	-	*4*	*36*	-	*8*	*32*	-	*7*	*33*	-	*4*	*36*	-	*4*	*36*
Синдром поликистозных яичников (1 группа)	*N* (n=84)	-	*4*	*80*	-	*18*	*66*	-	*17*	*67*	-	*18*	*66*	*1*	*19*	*64*	-	*15*	*69*	-	*16*	*68*	-	*20*	*64*	-	*13*	*71*	-	*10*	*74*
	Ожирение (n=86)	-	1	85	-	16	70	*2*	*15*	*33*	-	*17*	*69*	*5*	*27*	*54*	-	*14*	*72*	-	*15*	*71*	-	*11*	*75*	*1*	*8*	*77*	*1*	*15*	*70*

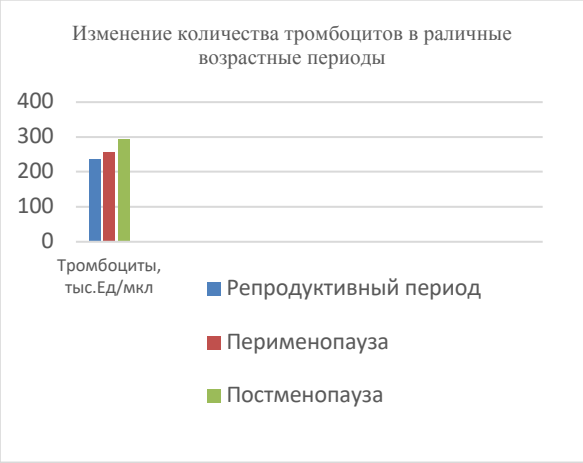
Статистический анализ не позволяет выявить достоверных различий в распределении мутаций при этих заболеваниях, но может дать определенную информацию при оценке особенностей клинического состояния пациенток в исходном состоянии. Опираясь на данные клинических рекомендаций по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии (2014), необходимо отметить, что наличие наследственной тромбофилии высокого риска (гомозиготные мутации Лейдена и протромбина, сочетание гетерозиготных вариантов данных мутаций) позволяет относить этих больных в группу высокого риска по развитию ВТЭО и обуславливает необходимость применения низкомолекулярного и нефракционированного гепарина у пациенток гинекологических стационаров (с учетом риска кровотечения) в периоперационном периоде. Профилактику ВТЭО с помощью лекарственных препаратов целесообразно сочетать с механическими способами компрессии вен нижних конечностей. При наличии низкого риска ВТЭО у пациенток гинекологических стационаров рекомендуется неспецифическая профилактика.

3.2. Изменение системы гемостаза и гормональной регуляции обмена углеводов и липидов у здоровых женщин в разные возрастные периоды

Анализ состояния системы гемостаза у здоровых пациенток с нормальной массой тела в репродуктивном периоде показал, что практически все параметры находились в пределах референсных значений, форма их распределения подчинялась закону Гаусса и относительные величины стандартного отклонения (σ) варьировали от 16 до 25%. Поэтому для оценки изменений этой функциональной системы в наших дальнейших исследованиях можно было применять критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок, который при необходимости дополнялся

непараметрическим критерием знаков Диксона-Муди для связанных выборок или критерием U Вилкоксона-Манна-Уитни для несвязанных выборок.

В состоянии перименопаузы существенных изменений гемостатических показателей не отмечалось, тогда как в постменопаузе выявлялось значительное повышение количества тромбоцитов (на 24,1%), снижение фибринолитической активности (на 7,6%), АЧТВ (на 4,8%), а также незначительное, но достоверное уменьшение содержание антитромбина III ипротеина С при увеличении протромбина (во всех случаях примерно на 3%). Эти отклонения фиксировались по сравнению с параметрами гемостаза уженщин репродуктивного возраста.



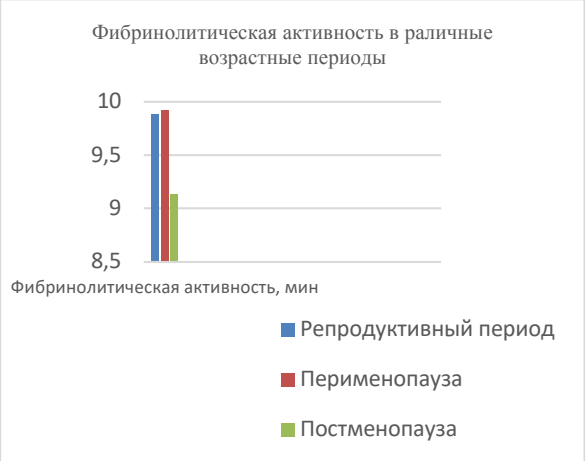


Рисунок 6. Гистограммы достоверно изменяющихся показателей у здоровых женщин разных возрастных периодов

Несмотря на то, что значимые отклонения обнаружены только в постменопаузальном периоде, имеет смысл обратить внимание на некоторые тенденции: по мере увеличения возраста отмечалось однонаправленное и прогрессирующее изменение количества тромбоцитов, антитромбина III, протеина С. И хотя эти изменения стали достоверными только у здоровых женщин в постменопаузе, эта однонаправленность, по-видимому, не случайна и отражает естественный процесс угасания тех или иных витальных функций (Рисунок 6).

В отношении отмеченных выше изменений параметров гемостаза можно предположить, что в процессе онтогенеза даже у здоровых женщин с нормальным индексом массы тела наблюдается постепенное увеличение риска развития кардиометаболических и сердечно-сосудистых осложнений.

Весьма интересными оказались результаты корреляционного анализа в системе гемостаза. Так, если взять группу женщин в репродуктивном периоде без ожирения, то у них практически полностью отсутствовали достоверные значения парной корреляции (Таблица 1). Можно выделить только обратную зависимость между АЧТВ и протромбином, что соответствует современным представлениям о механизмах взаимодействия коагуляционного звена и ингибиторов свертывания. Но как только все здоровые женщины с

нормальным индексом массы тела были объединены в одну группу вне зависимости от их возраста, число достоверных значений коэффициентов корреляции несколько увеличилось, и наше предположение об увеличении рисков тромбообразования с увеличением возраста здоровых пациенток подтвердилось положительными значениями коэффициентов корреляции для возраста, тромбоцитов и протромбина и отрицательными значениями – для возраста и АЧТВ. С другой стороны, наличие положительной корреляционной связи между тромбоцитами и тромбиновым временем свидетельствует о некотором купировании агрессии факторов тромбобразования.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в процессе онтогенеза женщины, не имеющие признаков соматических, экстрагенитальных и генитальных заболеваний, претерпевают ряд изменений на биохимическом уровне, что способствует повышению риска развития тромботических осложнений. Немаловажную роль в формировании неблагоприятного кардиометаболического фона играет постепенное увеличение массы тела и нарушение жирового обмена.

Стоит отметить, что повышение индекса массы тела с возрастом у практически здоровых женщин без признаков нарушения жирового обмена не коррелировало с изменениями параметров системы гемостаза. Поскольку увеличение массы тела является следствием нарушения инсулиновой регуляции обмена углеводов и липидов, а также одним из маркеров метаболического синдрома, то вполне оправдан интерес к проблеме ожирения как сопутствующего заболевания и фактора риска при различных патологических процессах. В связи с этим нами был проведен специальный анализ состояния метаболизма углеводов и липидов у здоровых женщин с нормальной массой тела в различные периоды их жизни (Рисунок 7). Установлено, что в процессе физиологического старения у пациенток без гинекологической патологии отмечаются достаточно значимые доказательства формирования метаболического синдрома.

Таблица 1. Корреляционная матрица показателей гемостаза здоровых пациенток с нормальной массой тела в репродуктивном периоде

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	+0,267	–0,116	+0,045	–0,230	+0,312	–0,114	+0,075	–0,115	+0,191
Фибриноген	1,000	–0,279	+0,040	–0,358	+0,012	–0,129	+0,295	–0,175	+0,023
Тромбиновое время		1,000	–0,214	–0,070	+0,031	+0,121	–0,450	+0,097	+0,097
Фибринолитическая активность			1,000	+0,025	+0,102	+0,244	+0,220	+0,227	–0,184
АЧТВ				1,000	+0,110	–0,083	–0,308	**–0,497***	–0,099
АТ III					1,000	+0,063	+0,188	-0,240	+0,377
Протеин С						1,000	+0,069	+0,376	-0,161
Протеин S							1,000	+0,296	+0,257
Протромбин								1,000	+0,091

Примечание: ***** - звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции

Таблица 2. Корреляционная матрица взаимосвязей в системе гемостаза у здоровых женщин различного возраста с нормальной массой тела

Показатели	ТР	Ф	ТВ	ФА	АЧТВ	АТ III	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Возраст	**+0,464***	-0,040	+0,172	-0,222	**-0,288***	-0,170	-0,234	+0,193	**+0,291***	+0,028
ИМТ	+0,108	+0,119	–0,016	–0,170	+0,133	–0,142	-0,008	+0,069	+0,182	+0,099
Тромбоциты (ТР)	1,000	+0,106	**+0,370***	-0,201	**-0,321***	-0,035	-0,228	-0,021	+0,191	+0,184
Фибриноген(Ф)		1,000	+0,125	+0,144	-0,191	-0,133	+0,174	+0,052	+0,011	+0,220
Тромбиновое время (ТВ)			1,000	-0,001	-0,060	+0,075	-0,137	+0,060	+0,035	+0,074
Фибринолитическая активность (ФА)				1,000	+0,171	-0,105	-0,107	-0,146	-0,093	+0,086
АЧТВ					1,000	+0,164	+0,063	+0,045	**-0,337***	-0,136
АТ III						1,000	+0,125	+0,095	-0,041	+0,070
Протеин С							1,000	-0,103	-0,034	-0,123
Протеин S								1,000	0,022	+0,165
Протромбин									1,000	+0,009

Примечание: ***** - звездочкой отмечены достоверные значения коэффициентов корреляции

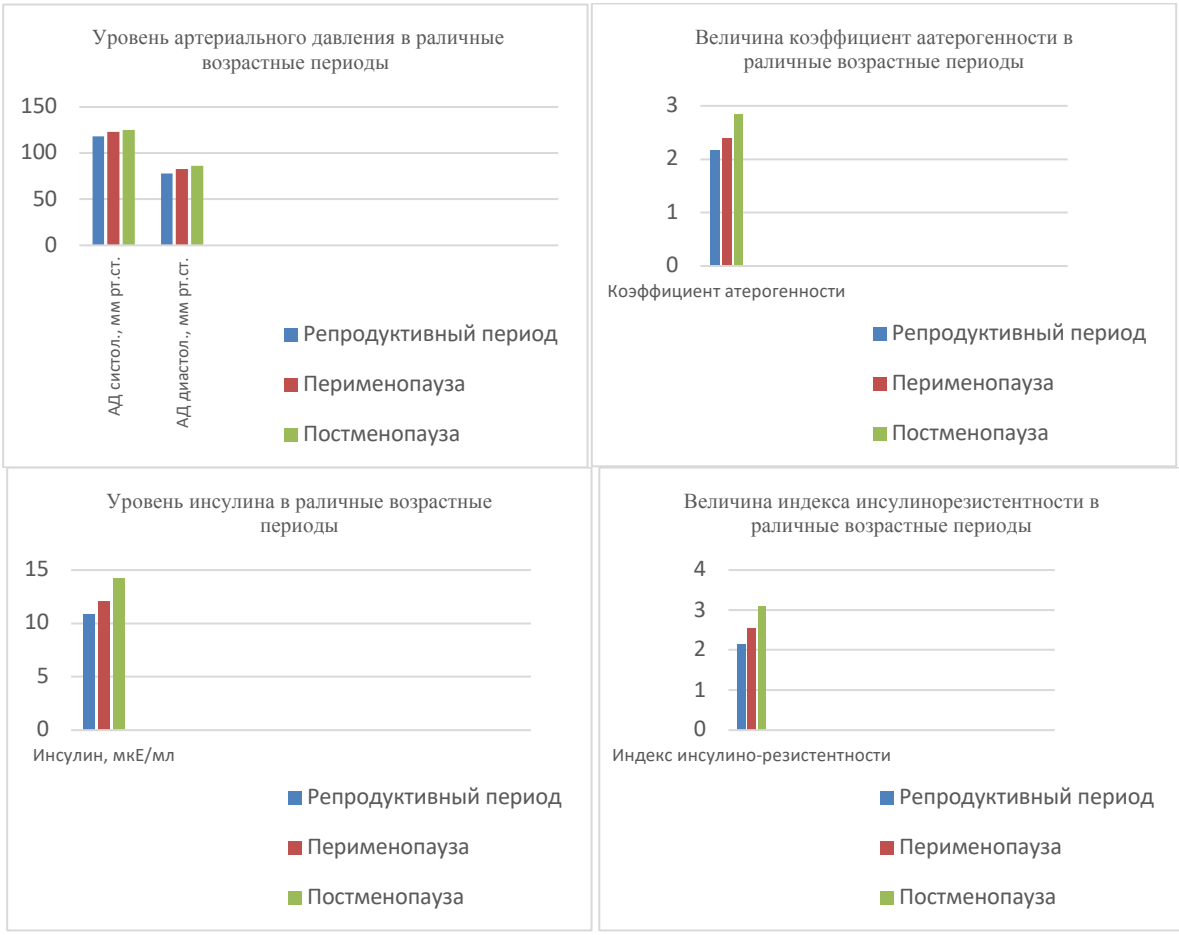


Рисунок 7. Гистограммы достоверно изменяющихся метаболических показателей у здоровых женщин разных возрастных периодов

Во-первых, отчетливо видна тенденция увеличения систолического и диастолического артериального давления, показатели которого возрастали на 5,9-10,2% ($p<0,05$).

Во-вторых, несмотря на отсутствие достоверной дислипидемии, расчетные значения агрессивности атерогенных факторов выросли более, чем на 30% (коэффициент атерогенности от 2.17 в репродуктивном возрасте до 2.84 в постменопаузе). В-третьих, и это самое главное, прогрессирующее увеличение базальной секреции инсулина на фоне гипергликемии обеспечило весьма заметное увеличение индекса инсулинорезистентности на 44,4% (Рисунок 7).

При этом, между этим показателем, с одной стороны, и индексом массы тела и коэффициентом атерогенности, с другой стороны, выявлялась достоверная корреляционная зависимость: соответствующие значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена равнялись +0,315 ($p<0,05$) и +0,483 ($p<0,01$). Другими словами, ожирение явилось прямым следствием нарушения секреции инсулина.

Однако, несмотря на явные нарушения метаболических реакций, обусловленные физиологическим старением женского организма, не было выявлено достоверных корреляционных зависимостей между метаболическими показателями и системой гемостаза у здоровых женщин с нормальной массой тела. Следующим этапом исследования явился анализ изменений в системе гемостаза и гормональной регуляции метаболических реакций у женщин без гинекологических заболеваний, но имеющих избыточную массу тела. Установлено, что изменения гемостатических показателей были выражены значительно сильнее, чем у женщин без признаков нарушения обмена веществ (Рисунок 8).

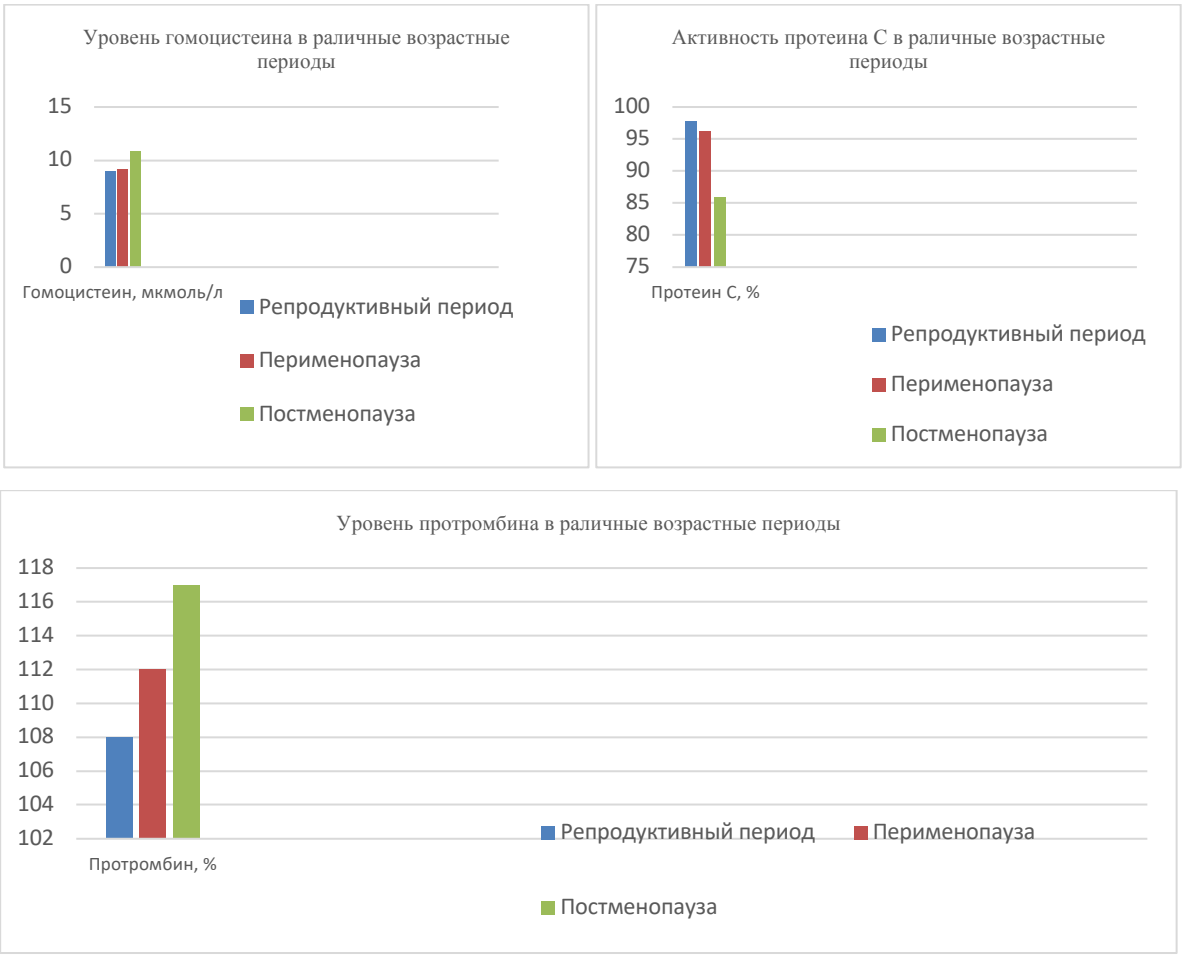


Рисунок 8. Гистограммы достоверно изменяющихся показателей у здоровых женщин разных возрастных периодов с избыточной массой тела

Необходимо отметить, что выраженные изменения наблюдались у женщин постменопаузального возраста, значения которых достоверно отличались от соответствующих в перименопаузальном периоде. При этом, динамика практически всех показателей свидетельствовала о существенном нарастании рисков повышенного тромбообразования. Это проявилось в нарастающем увеличении количества тромбоцитов (на 13% по сравнению с репродуктивным периодом), уровня фибриногена и протромбина в крови (на 24 и 9%). При этом увеличение концентрации гомоцистеина в крови создает неблагоприятные предпосылки для развития цитотоксического эффекта и разрыхления поверхности сосудистой стенки с риском образования атеросклеротических бляшек. Также к негативным реакциям могут быть отнесены более низкие значения протеина S в постменопаузальном периоде,

что свидетельствует о риске тромбозов в крупных кровеносных сосудах и развитии синдрома ДВС крови (Рисунок 8).

Заслуживает внимания влияние ожирения на дезорганизацию гемостатических показателей в каждой возрастной группе здоровых женщин. Так, если в репродуктивном возрасте средний уровень нарушений по 10 показателям системы гемостаза при наличии ожирения составил 14,2±0,41%, то в пери- и постменопаузе – соответственно 15,6±0,50 ($p<0,05$) и 17,8±0,63% ($p<0,01$). Другими словами, с увеличением возраста женщин влияние избыточной массы тела на гемостаз усиливается.

Обращает на себя внимания и факт увеличения числа корреляционных взаимосвязей среди гемостатических показателей у женщин при наличии сопутствующей избыточной массы тела (Таблица 3). Если у женщин с нормальной массой тела отмечалось только 5 достоверных коэффициентов парной корреляции, то при наличии избыточной массы тела их стало 15 и по абсолютной величине они были выше. Следует, впрочем, отметить, что не все эти коэффициенты корреляции описывают патологические зависимости. Так вполне понятна и теоретически объяснима зависимость, в той или иной степени, объясняющая увеличение риска тромбоза.

В то же время некоторые корреляционные зависимости скорее свидетельствуют о проявлении саногенетических реакций. Так, положительная корреляционная связь между индексом массы тела и протеином С говорит о том, что при большей массе тела в большей степени возрастает антикоагуляционная активность. Также достоверные значения положительного коэффициента парной корреляции между фибринолитической активностью и протеином S позволяют предположить активацию механизмов снижения риска тромбообразования.

Таблица 3.Корреляционная матрица взаимосвязей в системе гемостаза у здоровых женщин с ожирением

Показатели	ИМТ	ТР	Ф	ТВ	ФА	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Возраст	-0,089	+0,081	**+0,605***	-0,272	+0,058	+0,212	-0,219	+0,079	-0,040	-0,054	+0,056
Тромбоциты (ТР)		1,000	-0,076	-0,014	-0,100	**+0,570***	**+0,466***	-0,055	+0,135	**-0,416***	-0,081
Фибриноген(Ф)			1,000	**+0,477***	-0,284	+0,113	**-0,456***	**-0,628***	-0,356	+0,171	**+0,445***
Тромбиновое время (ТВ)				1,000	+0,008	-0,162	+0,046	+0,137	-0,051	+0,047	-0,272
Фибринолитическая активность (ФА)					1,000	+0,176	+0,181	+0,228	**+0,434***	-0,240	-0,188
АЧТВ						1,000	-0,067	**+0,569***	-0,095	+0,192	-0,209
АТ III							1,000	+0,046	-0,048	-0,246	-0,118
Протеин С								1,000	0,082	+0,102	**-0,505***
Протеин S									1,000	-0,104	-0,075
Протромбин										1,000	**+0,568***

Примечание: * - звездочкой отмечены достоверные значения коэффициентов корреляции

Об этом же свидетельствует обратная корреляционная зависимость между протеином С и гомоцистеином. Таким образом, результаты корреляционного анализа позволяют сделать вывод о том, что нарушение жирового обмена усугубляет гемостатические нарушения, которые развиваются у здоровых женщин с увеличением возраста, однако при этом могут активироваться и некоторые саногенетические процессы. Возможно, это связано с тем, что в здоровом организме сохраняются резервные возможности, несмотря на угасание функций репродуктивной системы.

Дополнительная информация об особенностях нарушения обмена углеводов и липидов у женщин разного возраста дает основания полагать, что у них постепенно развивается картина классического метаболического синдрома (Рисунок 9).

Во-первых, последовательно нарастают цифры артериального давления среди пациенток не только постменопаузального периода, но и более молодых возрастных групп.

Рисунок 9. Гистограммы достоверно изменяющихся метаболических показателей у здоровых женщин разных возрастных периодов с избыточной массой тела

Во-вторых, отмечается отрицательная динамика значений липидного профиля и коэффициента атерогенности.

В-третьих, индекс инсулинорезистентности даже в репродуктивном периоде был выше у женщин с ожирением (в среднем на 26,4%), а к постменопаузе он стал больше еще на треть.

Вместе с тем отметим, что значимых изменений обмена глюкозы, уровня холестерина и липопротеидов высокой плотности у женщин при наличии ожирения и увеличении возраста мы не отмечали, что лишний раз доказывает наличие некоторых резервных возможностей у пациенток с избыточной массой телав постменопаузальном периоде (Рисунок 9).

Анализ корреляционных зависимостей между системой гемостаза и метаболическими реакциями мы решили ограничить только обсуждением достоверных значений коэффициентов корреляции.

Установлено, что у здоровых женщин с нормальной массой тела отмечалось минимальное количество достоверных значений коэффициентов корреляции (между индексом массы тела и индексом инсулинорезистентности), тогда как при наличии избыточной массы тела

проявлялись патологические зависимости между нарушением гемостаза и метаболическими нарушениями (Таблица 4).

Таблица 4. Корреляционная матрица основных показателей гемостаза и метаболических реакций у здоровых женщин

Метаболические показатели	Фибриноген	Индекс массы тела	Коэфф. атероген.	Индекс инсулино-резистентности
Тромбоциты	+0,176 –0,078	+0,106 **+0,717***	+0,158 **+0,307***	+0,180 **+0,492***
Фибриноген	1,000	+0,119 **+0,405***	–0,092 **+0,384***	+0,203 **+0,412***
Индекс массы тела		1,000	+0,107 **+0,360***	**+0,315*** **+0,695***
Коэффициент атерогенности			1,000	+0,102 **+0,644***

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – женщины с нормальной массой тела, нижние – с ожирением. * – $p<0,05$

Это проявилось в достоверных положительных коэффициентах корреляции между количеством тромбоцитов в крови с одной стороны и индексом массы тела, коэффициентом атерогенности и индексом инсулинорезистентности с другой стороны. Аналогичная картина отмечалась и для фибриногена, повышенная концентрация которого в крови ассоциировалась с большей массой тела, активностью атерогенных факторов и степенью инсулинорезистентности.

Таким образом, результаты наших исследований позволили выявить следующие закономерности:

- угасание репродуктивной функции сопровождается развитием патологических изменений в системе гемостаза
- нарушение жирового обмена как компонент метаболического синдрома усугубляет данные изменения

3.3. Изменение системы гемостаза у женщин с сосудистыми нарушениями

В качестве контрольной группы выступали пациентки репродуктивного возраста, у которых практически отсутствовали гинекологические заболевания, но отчетливо были выражены сосудистые нарушения. Было установлено, что у этой категории пациенток наблюдались выраженные нарушения в системе гемостаза, что подтвердилось достоверными изменениями ряда параметров показателей эндогенных про- и антикоагулянтов (Таблица 5).

Во-первых, сосудистые осложнения ассоциировались с высоким уровнем тромбоцитов в крови, на 30,8% превышали референсные значения. Как известно, увеличение этого показателя либо обусловлено нарушением работы стволовых клеток, находящихся в костном мозгу, либо следствием ряда заболеваний, в нашем случае, вероятнее всего в результате развития воспалительных процессов, наличием инфекционных заболеваний или железодефицитной анемии.

Во-вторых, отчетливо видна активация коагуляционного звена системы гемостаза: фибриногена и протромбина, уровень которых в крови увеличивался соответственно на 21,0 и 36,4%.

В-третьих, также в достоверной форме уменьшилась активность ингибиторов свертывания: антитромбина III – на 8,6%, протеина С – на 14,3%. О наличии такого дисбаланса свидетельствует и уменьшение тромбинового времени на 29,3%.

Таблица 5. Показатели системы гемостаза пациенток, в анамнезе у которых были сосудистые осложнения

Показатели системы гемостаза	Здоровые пациентки (n=24)	Пациентки с сосудистыми осложнениями (n=40)
Индекс массы тела	22,3±0,16	26,4±0,22*
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	237±8,92	326,9±9,31*
Фибриноген, г/л	3,40±0,09	4,43±0,25*
Тромбиновое время, сек.	14,9±0,20	10,03±0,45*
Фибринолитическая активность, мин	9,88±0,28	11,58±0,70
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	31,5±0,43	25,14±0,75*
Антитромбин III, %	101,0±1,05	96,70±2,79*
Протеин С, %	98,0±1,13	87,98±2,53*
Протеин S, %	89,6±1,15	85,15±3,13
Протромбин, %	90,0±0,85	128,2±3,20*
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,02±0,37	9,41±0,50

Примечание: * – по критерию t Стьюдента, $p<0,05$.

Таким образом, выбранные нами параметры весьма чувствительны и четко отражают состояние системы гемостаза, что позволяет объективизировать возможные изменения этой функциональной системы у женщин с различными заболеваниями органов малого таза и в результате применения тех или иных методов лечения.

Необходимо отметить, что индекс массы тела женщин репродуктивного возраста с наличием сосудистых осложнений был достоверно выше, чем у практически здоровых пациенток того же возраста (в среднем на 18,4%; $p<0,01$). Примечательно, что у женщин с сосудистыми осложнениями были несколько повышены цифры артериального давления: САД 124±1,18 и ДАД

85±0,67 мм рт.ст., что выше контрольных значений соответственно на 5,1 и 9,0% (в обоих случаях $p<0,05$), что косвенно свидетельствует о наличии первичных проявлений метаболического синдрома и его возможной роли в нарушении системы гемостаза при наличии сосудистых осложнений.

Весьма интересными оказались результаты корреляционного анализа параметров гемостаза у женщин с сосудистыми осложнениями. Главный феномен – существенное увеличение числа достоверных значений коэффициентов парной корреляции (Таблица 6). Если у здоровых пациенток мы отмечали только один достоверный коэффициент корреляции, то в этой группе женщин их было уже пять.

Особо следует выделить прямую зависимость количества тромбоцитов с антитромбином III и обратную – спротромбином, что позволяет предположить, что тромбоцитоз при сосудистых осложнениях носит компенсаторный характер. Определенный интерес также представляет положительная корреляционная связь между АЧТВ и протеином С и между фибринолитической активностью и протеином S, что на наш взгляд отражает формирование компенсаторных процессов. Примечательно, что четкая, достоверная, физиологически обоснованная обратная зависимость между АЧТВ и протромбином, зафиксированная нами у здоровых пациенток, при сосудистых осложнениях отсутствовала, что лишний раз свидетельствует о дезорганизующем влиянии патологического процесса на систему гемостаза.

Рисунок 10. Показатели системы гемостаза у пациенток с сосудистыми осложнениями в сравнении с таковыми у здоровых женщин

Таблица 6. Корреляционная матрица показателей гемостаза пациенток, в анамнезе у которых были сосудистые осложнения.

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	+0,110	+0,103	+0,005	+0,261	**+0,479***	+0,327	+0,240	**–0,603****	–0,266
Фибриноген	1,000	–0,120	–0,085	–0,198	–0,102	–0,279	–0,236	–0,220	+0,097
Тромбиновое время		1,000	–0,130	–0,334	**+0,463***	–0,160	–0,255	–0,060	–0,021
Фибринолитическая активность			1,000	–0,116	–0,096	–0,024	**+0,440***	–0,258	–0,039
АЧТВ				1,000	–0,170	**+0,643****	+0,086	–0,100	–0,252
АТ III					1,000	–0,127	+0,166	–0,096	+0,048
Протеин С						1,000	–0,048	+0,008	–0,258
Протеин S							1,000	–0,388	–0,055
Протромбин								1,000	+0,317

Примечание: * – достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Вместе с тем, это косвенно подтверждает высказанное нами ранее предположение, что некоторые изменения в системе гемостаза носят не только патологический, но и саногенетический характер, что открывает некоторые перспективы в разработке алгоритмов лечения нарушений в системе гемостаза за счет таргетной коррекции реакций самовосстановления.

Глава 4. Особенности нарушений гемостаза у женщин с гиперплазией эндометрия и их коррекция гормональными препаратами

4.1. Исходное состояние пациенток с гиперплазией эндометрия

Основными жалобами и клиническими проявлениями ГПЭ явилось наличие ациклических маточных кровотечений и обильных менструальных кровотечений, что и послужило основной причиной обращения пациенток. При проведении трансвагинального ультразвукового исследования на 5-7 день менструального цикла на наличие гиперплазии эндометрия указывала толщина эндометрия более 16 мм у пациенток репродуктивного и перименопаузального периодов. Пациенткам с наличием клинических проявлений и ультразвуковой картины гиперпластических процессов эндометрия было показано проведение гистероскопии, выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. Во время гистероскопического осмотра стенок полости матки характерными признаками ГПЭ явилось наличие утолщенного эндометрия бледно-розового цвета в виде складок различной высоты. Под контролем гистероскопии производилось выскабливание стенок полости матки с последующим направлением полученного гистологического материала на патоморфологическое исследование.

При гистологическом исследовании соскоба из полости матки отмечалось увеличение ядер клеток, преимущественная пролиферация железистого компонента по сравнению со стромальным, наличие крупных кистозно измененных желез, что соответствовало гиперплазии эндометрия без атипии. При обнаружении признаков атипии устанавливался диагноз «Атипическая гиперплазия эндометрия», что требовало последующего лечения в объеме оперативного вмешательства. В связи с чем пациентки были исключены из клинического исследования.

Исследование состояния системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия показало наличие нарушений, которые выражены в меньшей

степени, чем у женщин с наличием венозных тромбоэмболических осложнений, но отличались от показателей гемостазиоргаммы женщин контрольной группы с нормальной массой тела в перименопаузе (Таблица 7).

Установлено, что гиперплазия эндометрия ассоциировалась с некоторым повышением уровня тромбоцитов (на 6,8%). Этот факт доказывался лишь непараметрическим критерием U Вилкоксона-Манна-Уитни (Таблица 5). На 9,7% увеличивалось тромбиновое время, тогда как АЧТВ, наоборот, уменьшалось на 7,8%. В то же время значительно (почти на 17%) возрастала концентрация протромбина. Таким образом, можно сделать вывод о том, что гиперплазия эндометрия ассоциирована с повышением коагуляционного потенциала, вероятно в ответ на аномальное маточное кровотечение. Некоторое увеличение тромбинового времени свидетельствует о косвенных признаках гипофибринемии, хотя лабораторно это не было зафиксировано. Следует заключить, что гиперпластические процессы эндометрия в меньшей степени коррелируют с нарушениями в системе гемостаза, чем наличие сосудистых осложнений.

Таблица 7. Показатели системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия в сравнении с контрольной группой

Показатели системы гемостаза	Здоровые пациентки в пременопаузе (n=24)	Пациентки с гиперплазией эндометрия (n=100)
ИМТ	22,8±0,18	26,6±4,2*
Тромбоциты (Plt), тыс. Ед/мкл	256±9,25	269±6,67#
Фибриноген, г/л	3,33±0,08	3,74±0,05*
Тромбиновое время, сек.	14,8±0,23	15,55±0,24*
Фибринолитическая активность, мин	9,92±0,27	12,38±0,16*
Активированное частичное тромбо-пластиновое время (АЧТВ), сек	31,6±0,41	29,74±0,55*
Антитромбин III (АТ III), %	99,6±1,22	102,3±0,81

ПротеинС,%	99,5±1,04	105,2±1,51*
Протеин S, %	90,5±1,03	87,30±1,41
Протромбин, %	89,3±1,01	107,7±1,01*
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,07±0,41	9,55±0,24

Примечание: p<0,05 (* – по критерию t Стьюдента, [#]- по критерию U Вилкоксона-Манна-Уитни)

Изучение характера взаимосвязей между параметрами гемостатической системы у пациенток с гиперплазией эндометрия позволило выявить некоторые закономерности. Обращает на себя внимание факт положительной корреляционной связи между концентрацией тромбоцитов и протромбина, что свидетельствует о патологическом характере такой ассоциации. Об этом говорит и отрицательный коэффициент корреляции между тромбоцитами и протеином S.

Рисунок 11. Показатели системы гемостаза при наличии гиперпластических процессов эндометрия по сравнению с таковыми показателями у здоровых женщин

Незначительное увеличение уровня гомоцистеина (на 6,1%; $p>0,05$) может свидетельствовать об усилении цитотоксического эффекта на эндотелиальный слой сосудистой стенки с последующим развитием атеросклеротических изменений. Данный факт примечателен тем, что в ассоциации с тромбоцитозом ($\rho = +0,219$; $p<0,05$) негативные эффекты повышенной концентрации гомоцистеина могут проявляться у пациенток с гиперплазией эндометрия. Дополнительным патологическим фактором может оказаться и положительная корреляционная зависимость между активированным частичном тромбопластиновом временем и протромбином. В то же время появление отрицательной корреляционной связи между парами антитромбином III и протеином С, а также между АЧТВ и протромбином свидетельствует о значительных нарушениях баланса в системе гемостаза. Некоторый интерес также представляет выявленная отрицательная зависимость между индексом массы тела и протеином S, что может свидетельствовать о том, что ожирение является одним из негативных предикторов нарушения гемостаза (Таблица 8).

Изучение особенностей влияния метаболического синдрома у пациенток с гиперплазией эндометрия показало интересную закономерность – несмотря на значительное различие по индексу массы тела, степень выраженности его отдельных составляющих при наличии ожирения была меньшей. Так, если у здоровых пациенток метаболический синдром верифицировался достоверным изменением 6-ти параметров метаболического синдрома из 10-ти, то у пациенток с гиперплазией эндометрия таких отличий было меньше – только 3 из 10-ти. Кроме того, если сравнить метаболические показатели у здоровых женщин с нормальной массой тела и пациенток с гиперплазией эндометрия с такой же массой тела, то выявляется только достоверное увеличение коэффициента атерогенности на 20,0% и индекса инсулинорезистентности на 14,2% (Рисунок 12).

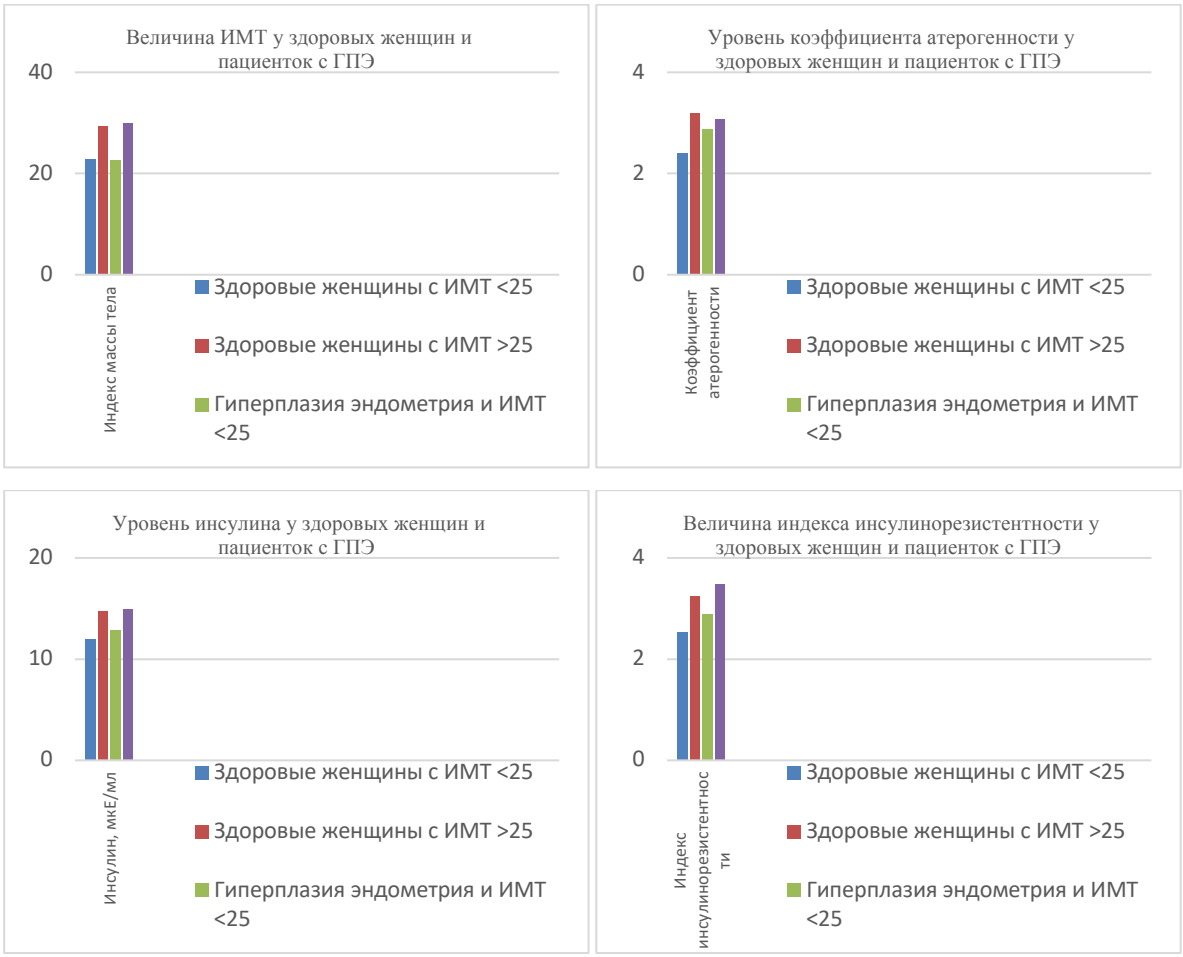


Рисунок 12. Гистограммы достоверно изменяющихся метаболических показателей у пациенток с гиперплазией эндометрия и различным индексом массы тела

Таким образом, можно сделать вывод о том, что повышенный индекс массы тела у пациенток с гиперплазией эндометрия не сопровождался выраженными нарушениями звеньев метаболического синдрома, хотя основные их них – дислипидемия и резистентность к инсулину характеризуются возрастанием.

Гиперплазия эндометрия как метаболически ассоциированное гинекологическое заболевание проявляется некоторым усилением коагуляционного потенциала крови, о чем свидетельствует изменение параметров гемостаза, в то же время некоторые показатели снижаются, вероятно, вследствие их расходования. Также ГПЭ характеризуется нарушениями метаболических показателей липидного и углеводного обмена, особенно при наличии повышенного индекса массы тела.

Таблица 8. Корреляционная матрица показателей пациенток с гиперплазией эндометрия

Показатели	Hb	WBC	Тромбо-Циты	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринолит. активность	АЧТВ	АТ III	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
ИМТ	–0,011	+0,034	+0,012	–0,172	–0,010	+0,004	+0,008	–0,108	+0,032	**–0,218***	–0,076	–0,127
Hb	1,000	+0,092	–0,081	+0,0353	+0,100	–0,133	–0,039	+0,006	–0,009	–0,093	+0,030	+0,128
WBC		1,000	–0,034	–0,047	–0,027	–0,017	**+0,215***	+0,091	–0,128	–0,059	+0,033	+0,075
Тромбоциты			1,000	–0,078	–0,029	–0,080	–0,009	+0,079	+0,092	**–0,208***	**+0,322***	**+0,219***
Фибриноген				1,000	–0,039	+0,143	+0,091	+0,122	–0,064	**+0,270***	+0,101	–0,102
Тромбиновое время					1,000	–0,022	–0,063	+0,034	–0,012	–0,058	–0,054	+0,156
Фибринолит. Активность						1,000	–0,093	+0,037	–0,033	+0,026	**–0,207***	+0,006
АЧТВ							1,000	+0,060	–0,030	–0,154	**+0,235***	–0,054
АТ III								1,000	**–0,230***	–0,029	+0,073	–0,011
Протеин С									1,000	+0,117	+0,078	+0,072
Протеин S										1,000	–0,084	+0,069
Протромбин											1,000	–0,032

Примечание: * – достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

4.2. Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона у пациенток с гиперплазией эндометрия

Первый этап характеризовался проведением анализа динамики клинических проявлений ГПЭ, ультразвуковой картины, результатов пайпель-биопсии эндометрия, оценки изменений в системе гемостаза в процессе лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона у пациенток с гиперплазией эндометрия без учета влияния индекса массы тела. Данный метод лечения назначался пациенткам с ГПЭ без атипии и наличии сопутствующих миомы матки, аденомиоза, рецидивирующей формы гиперплазии эндометрия, либо при отказе пациенток от внутриматочного введения ЛНГ-содержащих препаратов.

Лечение с помощью аГнРГ осуществлялось в следующем режиме: внутримышечное введение препарата в дозе 3,75 мг 1 раз в 4 недели с оценкой результатов через 3 и 6 месяцев в процессе лечения. Некоторые пациентки на фоне лечения отмечали появление жалоб, обусловленных вазомоторной симптоматикой: приливы, эмоциональная лабильность, сухость слизистых оболочек (n=3, 6%). Однако данные клинические проявления у большинства больных обнаруживались на 5-6 месяце проводимого лечения, что не требовало отмены аГнРГ. С целью купирования данной симптоматики, а также сохранения минеральной плотности костной ткани пациенткам проводилась add-back терапия, а также терапия фитоэстрогенами и седативными препаратами.

Анализ клинической симптоматики показал, что выбранный вариант лечения ГПЭ с помощью аГнРГ способствует снижению интенсивности и купированию жалоб на обильные менструальные кровотечения и ациклические маточные кровотечения, что несомненно улучшает качество жизни пациенток.

Как видно из рисунка 13 через 6 месяцев от начала лечения пациенток с помощью аГнРГ отмечается значительное улучшение клинического состояния, что характеризуется снижением проявлений гиперпластических процессов эндометрия и купированием симптоматики (жалобы на обильные менструальные

кровотечения снизились с 52% (n=26) до 4% (n=2) после проведенного лечения, ациклические кровотечения с 76 % (n=38) до 4% (n=2)).

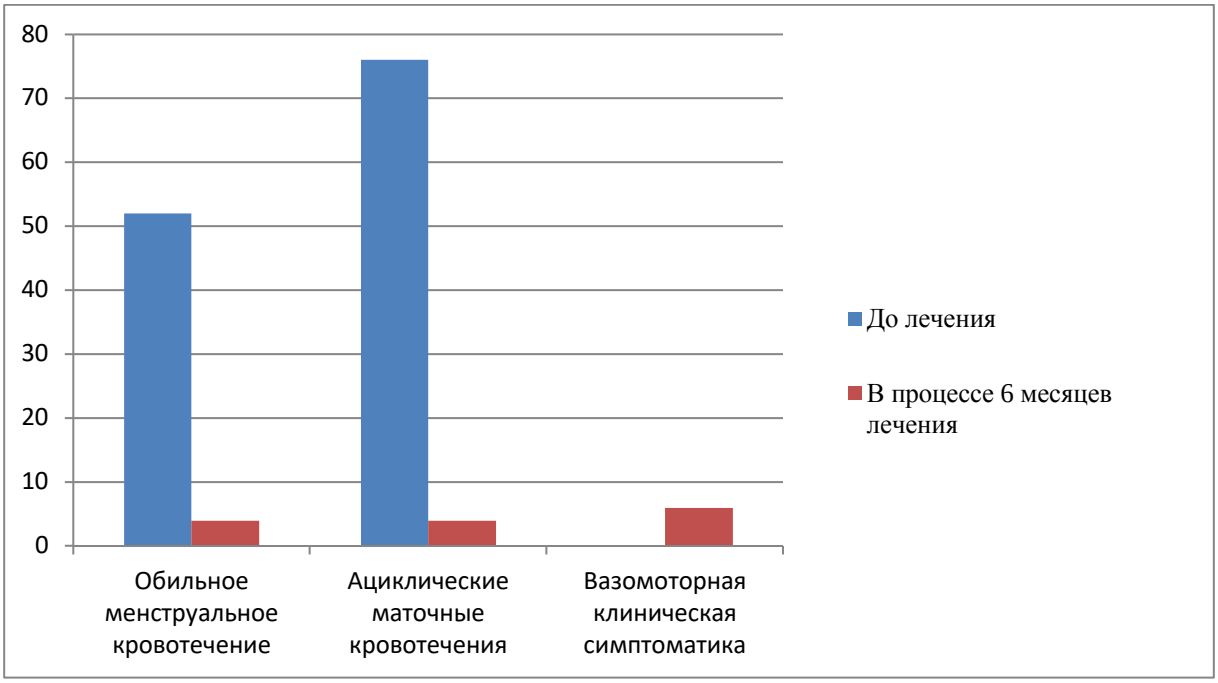


Рисунок 13. Динамика клинической симптоматики пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии на фоне применения аГнРГ (n=50)

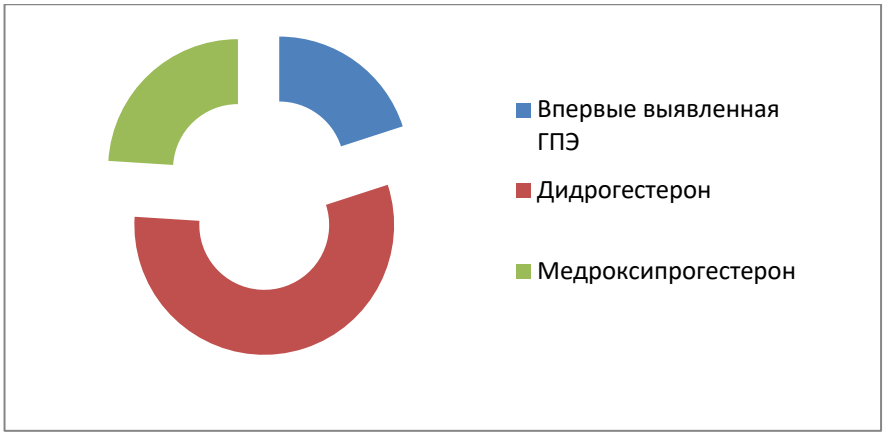


Рисунок 14. Характеристика анамнестических данных у пациенток с ГПЭ в группе аГнРГ (n=50)

Известно, что у 10 пациенток диагноз ГПЭ в ходе настоящего исследования был выставлен впервые, 40 пациенток принимали раннее препараты гестагенного ряда в течение 6 месяцев (24% (n=12) медроксипрогестерон, 56% (n=28) дидрогестерон), однако на фоне проводимой

терапии отмечались рецидивные формы заболевания, что и явилось причиной включения пациенток в исследование. (Рисунок 14)

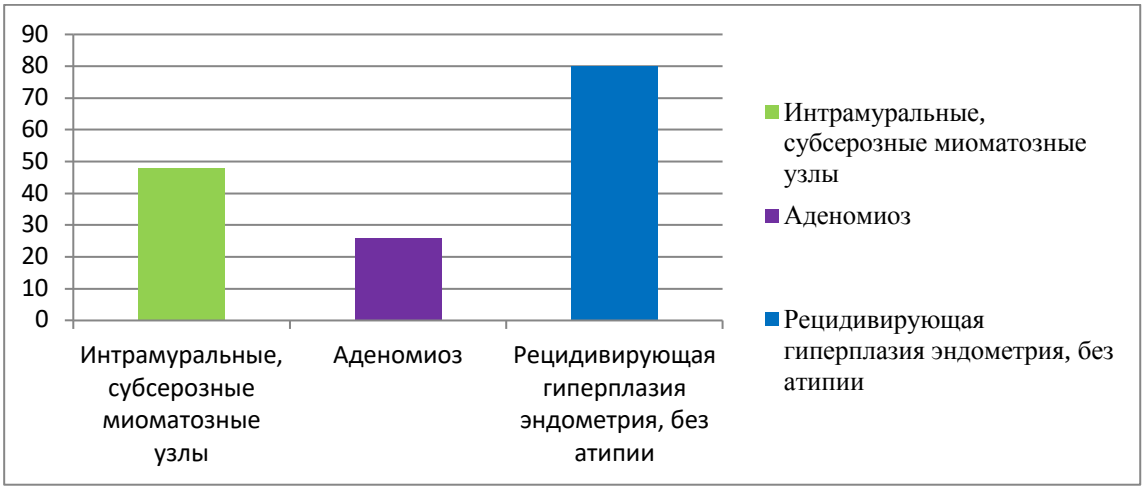


Рисунок 15. Характеристика сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток с ГПЭ в группе аГнРГ (n=50)

Также было обнаружено, что у 40 пациенток данной группы отмечалось наличие рецидивирующих форм гиперплазии эндометрия, что требовало коррекции гормональной терапии (Рисунок 15). Сопутствующая миома матки субсерозной и/или интрамуральной локализации размерами до 3 см в диаметре наблюдалась у 24 пациенток (48%). В 26% случаев отмечались признаки аденомиоза, что требовало назначения именно аГнРГ, учитывая сочетанность патологии.

В процессе лечения всем пациенткам (n=50) проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза. Через 3 месяца наблюдалась положительная динамика относительно снижения толщины эндометрия, что подтверждалось уменьшением величины М-эхо до 5-7 мм. К 6 месяцу проводимого лечения величина срединного М-эхо составляла менее 3-4 мм, что свидетельствует о выраженном клиническом эффекте гормонального лечения с помощью аГнРГ.

Через 6 месяцев лечения всем пациенткам проводилась аспирационная биопсия эндометрия с целью контроля эффективности лечения. В результате исследования гистологического материала у 47 пациенток (94%) отсутствовали признаки гиперплазии эндометрия, в 3 случаях (6%) наблюдался рецидив ГПЭ,

что потребовало проведение лапароскопической гистерэктомии ввиду отказа пациенток от консервативного лечения, незаинтересованности в реализации репродуктивной функции, перименопаузального периода (в качестве периоперационной профилактики тромботических осложнений данным пациенткам проводился курс антикоагулянтой терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в дозе, соответствующей индивидуальной оценке по шкале риска ВТЭО).

Помимо гормонального лечения, всем пациенткам было рекомендовано: применение инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов при наличии компонентов метаболического синдрома, модификация образа жизни, регулярные умеренные физические нагрузки не менее 150 минут в неделю. После медикаментозной терапии всем пациенткам было рекомендовано продолжение соблюдения сблансированной диеты, выполнения физических упражнений, а также проведение ежегодного ультразвукового исследования органов малого таза и биопсии эндометрия.

Таким образом, гормональное лечение гиперплазии эндометрия, без атипии, при наличии сопутствующих миомы матки и/или аденомиоза, рецидивирующей формы ГПЭ с помощью аГнРГ оказывает эффективное воздействие на выраженность клинических проявлений и способствует устранению признаков гиперплазии эндометрия, что подтверждается данными ультразвукового исследования.

В случаях отсутствия значимого влияния на пролиферативные свойства эндометрия, персистирования и рецидивирования гиперплазии, отказа пациенток перименопаузального периода от дальнейшего консервативного лечения, незаинтересованности в реализации репродуктивной функции, рекомендовано проведение гистерэктомии лапароскопическим доступом и применение антикоагулятной терапии с целью снижения риска тромботических осложнений.

Анализ системы гемостаза в процессе лечения с помощью аГнРГ показал, что через 3 месяца наблюдалась точечная динамика протромбина и

гомоцистеина, при этом первый показатель достоверно уменьшался на 3,8%, а второй – увеличивался на 16,0% (Таблица 9).

Показатели системы гемостаза	До лечения	Через 3 месяца в процессе лечения	Через 6 месяцев в процессе лечения
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	262,4±9,83	257,5±6,81	257,4±8,77
Фибриноген, г/л	3,60±0,26	3,68±0,29	3,93±0,29
Тромбиновое время, сек.	15,34±0,37	15,87±0,35	16,60±0,35*
Фибринолитическая активность, мин	11,66±0,86	12,24±0,76	13,62±0,71*
Активированное частичное тромбо-пластиновое время, сек	29,10±0,70	29,35±0,65	27,61±0,62*#
Антитромбин III, %	101,4±1,15	100,5±1,02	97,84±1,04*
ПротеинС,%	104,7±2,18	102,5±1,96	101,4±1,62*
Протеин S, %	86,17±2,05	86,38±2,07	89,94±1,86#
Протромбин, %	100,4±1,63	96,57±1,68*	93,20±1,36*#
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,61±0,45	11,15±0,46*	11,83±0,52*

Таблица 9. Динамика параметров системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия на фоне лечения аГнРГ (n=50)

Через 6 месяцев на фоне лечения из 10 показателей гемостаза достоверно изменились 8.

Динамика некоторых параметров гемостаза свидетельствовала об усилении вовлеченности этой функциональной системы в патологические процессы

гиперплазии эндометрия. Увеличилась концентрациягомоцистеина на 23,1%, удлинилось тромбиновое время на 8,2% на фоне снижения АЧТВ на 5,1%. С другой стороны, уменьшилась концентрация протромбина на 5,8%.

О неоднозначном характере состояния системы гемостаза в процессе гормонального лечения свидетельствуют и изменения в корреляционных матрицах (Таблица 10). Отчетливо видно, как в различные сроки после лечения меняется спектр достоверных коэффициентов парной корреляции. Так, если до лечения было выявлено 4 значимых коэффициента корреляции, то через 3 месяца их стало только 2, а к 6 месяцу проводимого лечения выросло до 7. Другими словами, в процессе лечения аГнРГ происходили весьма значительные изменения в системе гемостаза.

Во-первых, для таких пар показателей, как тромбоциты / фибриноген, тромбоциты / протеин S, фибриноген / АЧТВ, фибринолитическая активность / АЧТВ, фибринолитическая активность / протромбин, антитромбин III/ протеин С и антитромбин III/ протромбин отчетливо проявляется усиливающаяся в процессе лечения однонаправленная динамика значений коэффициентов парной корреляции. И далеко не всегда такая динамика свидетельствует в пользу терапевтического эффекта аГнРГ. Так, усиливающаяся положительная зависимость концентрации тромбоцитов с уровнем фибриногена, как фибриногена с АЧТВ, а также появление обратной зависимости между фибринолитической активности с АЧТВ и аналогичная картина изменения взаимосвязи между антитромбином III и протеином С свидетельствуют о негативной внутренней перестройке показателей системы гемостаза.

Во-вторых, появление обратной зависимости между фибриногеном и протеином S, и исчезновение в процессе лечения взаимосвязи между антитромбином III и протромбином можно расценивать как действие аГнРГ не только на гиперплазию эндометрия, но и на состояние системы гемостаза.

В-третьих, у здоровых пациентов в системе гемостаза практически не было достоверных значений коэффициентов корреляции, тогда как у пациенток с гиперплазией эпителия они были до лечения, а в процессе лечения их стало еще

больше.Следовательно, можно предположить, что эффективность применения аГнРГ в комплексной терапии пациенток с гиперплазией эндометрия по динамике параметров системы гемостаза неоднозначна и, по-видимому, требует внимательного персонифицированного подхода.

Таблица 10. Корреляционная матрица показателей пациенток с гиперплазией эндометрия в процессе лечения аГнРГ

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	+0,071 +0,197 **+0,303***	–0,076 +0,044 –0,075	–0,029 –0,048 –0,103	+0,067 +0,008 –0,109	+0,146 +0,275 +0,144	–0,032 –0,157 –0,164	–0,260 –0,267 **–0,400***	**+0,385*** +0,120 **+0,385***	–0,184 –0,050 –0,115
Фибриноген	1,000	+0,210 +0,095 +0,129	+0,156 –0,008 +0,033	**+0,420*** **+0,343*** +0,003	+0,273 –0,048 +0,095	–0,117 –0,203 –0,069	+0,125 +0,180 **–0,323***	+0,218 –0,002 +0,154	–0,151 –0,141 +0,053
Тромбиновое время		1,000	+0,231 –0,054 –0,117	–0,081 –0,005 +0,091	+0,135 +0,147 –0,006	–0,112 –0,158 –0,028	–0,134 –0,203 –0,218	–0,094 +0,025 –0,018	**+0,325*** –0,006 –0,165
Фибринолитичес-кая активность			1,000	–0,011 –0,046 **–0,282***	+0,080 –0,046 +0,112	–0,136 –0,083 –0,027	–0,094 –0,103 –0,217	–0,274 –0,123 **0,305***	+0,119 +0,025 +0,007
АЧТВ				1,000	+0,215 –0,079 +0,189	+0,131 +0,107 +0,029	–0,037 +0,121 +0,119	+0,140 –0,008 +0,059	–0,162 –0,113 –0,123
АТ III					1,000	–0,181 **–0,366*** **–0,391***	–0,128 –0,195 –0,136	**+0,299*** +0,200 +0,037	–0,031 +0,110 –0,126
Протеин С						1,000	+0,080 +0,233 +0,154	+0,090 –0,072 +0,178	+0,001 +0,204 +0,101
Протеин S							1,000	–0,031 –0,058 +0,053	–0,090 +0,053 +0,004
Протромбин								1,000	–0,128 –0,150 –0,060

Примечание: в каждой клетке таблицы сверху вниз коэффициенты корреляции до лечения. Через 3 и 6 месяцев на фоне лечения. * - достоверные значения коэффициентов корреляции.

Такое разнообразие ответных реакций организма пациенток с гиперплазией эндометрия на лечение аГнРГ, когда одновременно встречаются как положительные, так и негативные динамические процессы в системе гемостаза, требует дополнительного анализа и в качестве предиктора этих разнонаправленных процессов можно считать ожирение и избыточную массу тела.

Интерес к изучению влияния ожирения на состояние здоровья обусловлен результатами многочисленных исследований, которые в настоящее время концентрируются вокруг проблемы метаболического синдрома, ассоциированного с развитием различных клинико-лабораторных признаков.

Формирующиеся изменения липидного, углеводного обмена, развитие инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, дислипидемии и висцерального ожирения способствуют повышению риска возникновения кардиометаболических осложнений.

Согласно данным различных исследований одним из ключевых моментов патогенеза метаболического синдрома является нарушение взаимодействия инсулина с рецепторами на клеточной мембране, что приводит к постепенному увеличению продукции инсулина, который усиливает атерогенный потенциал. Таким образом, нарушение инсулиновой регуляции обмена углеводов и липидов создает предпосылки к нарушению энергогомеостаза, что значительно снижает активность саногенетических процессов и, наоборот, усугубляет течение патологических реакций.

Таблица 11. Состояние системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия до лечения аГнРГ в зависимости от массы тела

Метаболические показатели	Здоровые женщины		Пациентки с гиперплазией эндометрия	
	ИМТ<25,0 (n=24)	ИМТ>25,0 (n=24)	ИМТ<25,0 (n=25)	ИМТ>25,0 (n=25)
Индекс массы тела	22,8±0,18	29,4±0,23	22,6±0,14	29,4±0,19

Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	256±9,25	316±8,27	265±15,5	258±14,1*
Фибриноген, г/л	3,33±0,08	4,33±0,22	3,65±0,16	3,31±0,29*
Тромбиновое время, сек.	14,8±0,23	10,9±0,34	15,3±0,50	15,9±0,41*
Фибринолитическая активность, мин	9,92±0,27	11,8±0,60	11,6±0,29*	10,1±0,48#
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	31,6±0,41	28,2±0,95	29,2±0,95	28,1±1,15
Антитромбин III , %	99,6±1,22	93,3±2,06	101,8±1,14	98,2±1,09*#
Протеин С, %	99,5±1,04	96,1±1,54	104,4±1,41*	108,9±1,90*#
Протеин S, %	90,5±1,03	92,4±1,66	88,1±1,69	84,0±1,53*
Протромбин, %	89,3±1,01	112±1,40	101,4±1,72*	98,3±1,60*#
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,07±0,41	9,14±0,38	10,8±0,58*	9,01±0,44#

Примечание: $p<0,05$, (* - по сравнению со здоровыми женщинами с аналогичной массой тела, #- по сравнению с пациентками с гиперплазией эндометрия с нормальной массой тела)

Нами установлено, что избыточная масса тела оказывает определенное влияние на различные параметры системы гемостаза (Таблица 11).

Во-первых, параметры гемостатической системы, достоверно отличающиеся от соответствующих контрольных значений, у женщин с гиперплазией эндометрия с различной массой тела были принципиально различны. Так, при нормальной массе тела у пациенток с ГПЭ отмечалось увеличение длительности фибринолитической активности на 16,9%, повышение уровня протромбина на 12,1% и гомоцистеина на 19,1%, то при наличии ожирения наблюдалось снижение количества тромбоцитов на 18,4%, снижение концентрации фибриногена на 9,3%, укорочение длительности фибринолитической активности почти на 2 минуты, более высокие значения антитромбина III на 3,6% при более низких концентрациях протеина S на 8,4% и

протромбина на 13,7%. И только по уровню протеина С был выявлен некоторый параллелизм: при нормальной массе тела и ожирении он превышал соответствующие контрольные значения на 4,9 и 12,8%.

Во-вторых, при отсутствии ожирения гиперпластические процессы эндометрия ассоциировались с патологическими изменениями в системе гемостаза, а активность прокоагулянтов была высокой. В то же время наличие ожирения сопровождалось повышенной активностью некоторых антикоагулянтных факторов (уменьшение концентрации фибриногена, увеличение скорости фибринолиза, более высокий прирост протеина С, повышение уровня антитромбина III, отсутствие изменений в концентрации гомоцистеина). Следует отметить, что и у пациенток с ожирением отмечались четкие патологические реакции в гемостазе: в частности, падение концентрации протеина S.

Проведение корреляционного анализа показателей системы гемостаза показало различные ассоциативные связи между компонентами у пациенток с гиперплазией эндометрия (Таблица 12, 13).

Во-первых, у пациенток с нормальной массой тела выявлено только 4 достоверных коэффициента корреляции, тогда как при избыточной массе тела – 7.Во-вторых, в обеих матрицах нет ни одного достоверного совпадающего значения коэффициентов корреляции. В-третьих, у пациенток с ожирением более высокие значения индекса массы тела ассоциировались со снижением фибринолитической активности – одного из главных факторов антикоагулянтных реакций ($\rho = –0,557$; $p<0,01$).

В следующей серии наших исследований было проанализировано влияние аГнРГ на гемостатические параметры у пациенток с гиперплазией эндометрия. На первом этапе анализировались динамические изменения системы гемостаза на фоне применения аГнРГ у 25 пациенток с нормальной массой тела. Установлено, что через 3 месяца достоверно изменился только один показатель – на 5,0% уменьшился уровень протромбина, что свидетельствует о минимальном эффекте.

Таблица 12. Корреляционная матрица показателей пациенток с нормальной массой тела и гиперплазией эндометрия до лечения аГнРГ

Показатели	Hb	WBC	Plt	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
ИМТ	+0,070	+0,364	+0,107	–0,011	+0,106	+0,307	+0,216	+0,238	–0,012	–0,148	–0,251	+0,167
WBC	1,000	–0,074	–0,225	+0,190	+0,197	**–0,489***	–0,291	+0,063	+0,136	–0,269	+0,158	+0,062
Hb		1,000	–0,033	–0,076	+0,109	+0,178	+0,295	+0,074	–0,116	–0,126	–0,275	+0,371
Тромбоциты			1,000	+0,319	–0,146	–0,056	–0,123	+0,139	–0,184	**–0,445***	**+0,587***	–0,068
Фибриноген				1,000	+0,030	–0,025	+0,156	+0,172	–0,284	–0,107	+0,225	–0,403
Тромбиновое время					1,000	+0,201	–0,153	+0,248	+0,231	+0,097	–0,067	**+0,434***
Фибринолитичес-кая активность						1,000	+0,187	+0,109	–0,098	+0,008	–0,282	+0,124
АЧТВ							1,000	+0,012	+0,025	–0,067	–0,267	–0,161
АТ III								1,000	+0,009	–0,121	+0,361	–0,247
Протеин С									1,000	+0,142	+0,100	+0,412
Протеин S										1,000	–0,370	+0,016
Протромбин											1,000	–0,183

Примечание: звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 13. Корреляционная матрица показателей пациенток с ожирением и гиперплазией эндометрия до лечения аГнРГ

Показатели	Hb	WBC	Plt	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
ИМТ	+0,026	–0,072	–0,246	+0,028	–0,262	**–0,577***	+0,030	+0,141	+0,170	+0,056	+0,131	+0,140
WBC	1,0000	+0,062	–0,109	+0,057	**+0,485***	+0,093	–0,086	+0,322	–0,316	–0,004	+0,132	+0,141
Hb		1,0000	**–0,550***	+0,200	–0,164	–0,083	+0,257	–0,027	+0,058	–0,021	+0,162	+0,092
Тромбоциты			1,000	–0,253	+0,017	–0,005	+0,130	+0,071	+0,225	–0,101	+0,314	–0,354
Фибриноген				1,000	**+0,439***	+0,176	**+0,483***	+0,223	+0,117	+0,186	–0,101	–0,044
Тромбиновое время					1,000	+0,303	+0,096	+0,214	–0,359	–0,211	–0,116	+0,135
Фибринолитичес-кая активность						1,000	–0,169	–0,208	–0,122	–0,160	**–0,532***	+0,158
АЧТВ							1,000	+0,286	+0,312	–0,170	+0,411	–0,171
АТ III								1,000	–0,280	**–0,435***	+0,120	+0,087
Протеин С									1,000	+0,314	+0,200	–0,283
Протеин S										1,000	+0,056	–0,317
Протромбин											1,000	–0,203

Примечание: звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 14. Динамика системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия и нормальной массой тела на фоне лечения аГнРГ

Показатели системы гемостаза	До лечения	Через 3 месяца на фоне лечения	Через 6 месяцев на фоне лечения
Тромбоциты (Plt), тыс. Ед/мкл	265±15,5	269±10,1	260±11,4
Фибриноген, г/л	3,65±0,16	4,11±0,24	4,13±0,25
Тромбиновое время, сек.	15,3±0,50	15,5±0,51	16,2±0,53
Фибринолитическая активность, мин	11,6±0,29	12,8±0,63	14,5±0,80*#
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), сек	29,2±0,95	29,8±1,02	27,9±0,89
Антитромбин III (АТ III), %	101,8±1,14	100,2±1,32	97,12±1,17*#
Протеин С, %	104,4±1,41	100,6±2,98	101,1±2,66
Протеин S, %	88,1±1,69	87,7±2,66	89,7±2,37
Протромбин, %	101,4±1,72	96,4±2,64*	92,8±2,11*#
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,8±0,58	11,5±0,67	12,1±0,70*

Примечание: $p<0,05$, (* - по сравнение с исходным уровнем до лечения, #- по сравнению с результатами через 3 месяца на фоне лечения)

Однако через 6 месяцев от начала наблюдения влияние применения аГнРГ проявилось в большей степени: достоверно уменьшилась концентрация протромбина на 7,6%. Однако одновременно с этими положительными реакциями отмечались и негативные: достоверно снизился фибринолиз (на 25,3%), уменьшилась концентрация антитромбина III на 4,7% и увеличился уровень гомоцистеина на 11,2%.

Таким образом, динамика абсолютных значений показателей гемостатической системы не позволяет дать однозначную оценку эффективности применения аГнРГ на параметры системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия и нормальной массой тела, однако данный вариант

лечения сопряжен со значительным благоприятным влиянием на клиническую симптоматику и выраженность пролиферативных процессов.

Анализ корреляционных матриц через 3 месяца на фоне применения аГнРГ показал существенные изменения взаимосвязей в системе гемостаза (Таблица 15). Если сопоставить эти данные с корреляционной матрицей этих же пациенток до лечения, то видно, что корреляционные плеяды существенно изменились, в основном, через 6 месяцев.

Так, исчезли достоверные коэффициенты корреляции для следующих пар показателей: тромбоциты/протромбин и тромбиновое время/гомоцистеин, появились новые достоверные коэффициенты корреляции между АЧТВ и гомоцистеином, между протеином С и гомоцистеином.

Следует отметить, что выявленная до начала гормонального лечения обратная зависимость между тромбоцитами и протеином S сохранилась и через 3 месяца на фоне применения аГнРГ.

В целом можно заключить, что у пациенток с гиперплазией эндометрия и ИМТ в пределах нормальных значений через 3 месяца гормонального лечения с помощью аГнРГ вопрос воздействия данного метода консервативного лечения на систему гемостаза остается дискутабельным.

Через полгода на фоне применения аГнРГ структура корреляционной матрицы также претерпела изменения: возросло число достоверных значений коэффициентов корреляции – до 6 (Таблица 16). Однако, и в этом случае сохранился дисбаланс во взаимодействии основных компонентов системы гемостаза. Наличие четких взаимосвязей между фибриногеном и протеином S, а также между фибринолитической активностью и антитромбином III свидетельствуют о протромботическом влиянии аГнРГ на систему гемостаза, однако положительный коэффициент парной корреляции между протеином С и гомоцистеином свидетельствует об обратном.

Таблица 15. Корреляционная матрица показателей пациенток с гиперплазией эндометрия и нормальной массой тела через 3 месяца на фоне лечения аГнРГ

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	+0,328	+0,033	+0,200	+0,151	+0,342	–0,162	**–0,452***	–0,007	+0,022
Фибриноген	1,000	+0,196	+0,040	+0,211	+0,201	–0,322	+0,001	+0,050	–0,371
Тромбиновое время		1,000	–0,010	–0,323	+0,049	–0,117	–0,335	–0,049	–0,203
Фибринолитичес-кая активность			1,000	+0,027	+0,169	–0,133	–0,251	–0,141	+0,091
АЧТВ				1,000	–0,160	+0,135	+0,048	–0,104	**–0,413***
АТ III					1,000	–0,230	–0,256	+0,193	–0,077
Протеин С						1,000	+0,166	+0,016	**+0,414***
Протеин S							1,000	–0,184	+0,171
Протромбин								1,000	–0,160

Примечание: звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таким образом, вопрос о воздействии аГнРГ на систему гемостаза в комплексной терапии пациенток с гиперплазией эндометрия, у которых индекс массы тела остается в пределах нормальных значений, остается открытым. Тем не менее, определенный терапевтический потенциал в отношении параметров гемостаза при применении аГнРГ реализуется, и его надо рассматривать в комплексе с другими изменениями, включая клиническую картину заболевания, динамика которой безусловно носит положительный характер, подтверждая значительное влияние на устранение пролиферативных процессов в эндометрии.

Применение той же схемы лечения, но у пациенток с избыточной массой тела позволило получить несколько иные результаты. Во-первых, уже через 3 месяца отмечалось достоверное снижение уровня протеина С на 3,5% и повышение концентрации гомоцистеина на 22,1% (рисунок 16).

Во-вторых, через 6 месяцев наблюдения достоверно снизился уровень протеина С и концентрация гомоцистеина, однако, в то же время вырос уровень протеина S на 8,8% на фоне снижения концентрации протромбина на 4,5%, что можно отнести к благоприятным изменениям в системе гемостаза.

Изучение корреляционных зависимостей у 25 пациенток с наличием ожирения через 3 месяца после применения аГнРГ показало, что по сравнению с пациентками с нормальным индексом массы тела, у которых выявлялся только один достоверный коэффициент корреляции, в этом случае их стало пять. Следует предположить, что более высокие значения фибриногена компенсаторно активируют АЧТВ или наоборот, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени провоцирует увеличение уровня фибриногена.

Таблица16 – Корреляционная матрица показателей пациенток с гиперплазией эндометрия и нормальной массой тела через 6 месяцев,на фоне лечения аГнРГ

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	**+0,435***	–0,235	–0,184	–0,294	+0,122	–0,262	**–0,491***	+0,326	–0,104
Фибриноген	1,000	–0,069	+0,243	–0,397	+0,184	+0,015	**–0,416***	+0,352	–0,185
Тромбиновое время		1,000	+0,047	–0,022	–0,118	–0,000	–0,277	–0,201	–0,185
Фибринолитичес-кая активность			1,000	0,000	**+0,408***	–0,010	–0,147	–0,352	–0,149
АЧТВ				1,000	+0,313	+0,024	+0,180	–0,161	–0,242
АТ III					1,000	**–0,469***	–0,080	–0,099	–0,356
Протеин С						1,000	–0,031	+0,172	**+0,413***
Протеин S							1,000	–0,140	+0,195
Протромбин								1,000	+0,023

Примечание: звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Рисунок 16. Гистограммы достоверно изменяющихся гемостатических показателей у пациенток с гиперплазией эндометрия и ожирением на фоне лечения аГнРГ

Через 6 месяцев на фоне лечения с помощью аГнРГ корреляционная плеяда в системе гемостаза несколько изменилась (Таблица 17). Так, появление прямой зависимости между тромбоцитами и фибриногеном, и между протромбином, и АЧТВ может свидетельствовать об усилении процессов дисбаланса в гемостатической системе, тогда как обратная зависимость между фибринолитической активностью с тромбиновым временем и АЧТВ, как и положительный коэффициент корреляции между АЧТВ и тромбиновым временем скорее отражает уровень активации компенсаторных процессов.

Дополнительная информация об эффективности применения аГнРГ у данной категории пациенток с различной массой тела была получена при сравнении динамики изменения параметров гемостаза (Таблица 19).

Представленные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев динамика параметров гемостаза была более благоприятна при применении аГнРГ у пациенток с гиперплазией эндометрия, которые имели избыточную массу тела.

Патогенетические основы данного механизма не до конца ясны и требуют дальнейшего изучения, однако полученные нами результаты позволяют аГнРГ быть препаратами выбора при лечении ГПЭ у пациенток с избыточной массой тела, так как обладают достаточно безопасным и эффективным воздействием.

Также у пациенток с избыточной массой тела имело место достоверное уменьшение коэффициента атерогенности на 12,1% и индекса массы тела на 3,1%, что не отмечалось у пациенток с нормальным индексом массы тела (Таблица 20).

Однако следует отметить, что применение аГнРГ не оказывало существенного влияния на динамику компонентов метаболического синдрома у пациенток с гиперплазией эндометрия и наличием избыточной массы тела.

Полученные результаты исследования подтверждают, что гиперплазия эндометрия является мультифакториальным патологическим процессом, имеющим различные патогенетические основы, что требует комплексного подхода, а наличие метаболического синдрома обуславливает еще большую напряженность системы гемостаза и показателей липидного и углеводного обмена. Необходимость коррекции метаболических нарушений у пациенток с гиперплазией эндометрия неоспорима и требует назначения инсулиносенситайзеров, гиполипидемических препаратов при наличии компонентов метаболического синдрома, модификации образа жизни и приверженности к сбалансированной, низкокалорийной диете, регулярным физическим нагрузкам.

В ходе исследования применение аГнРГ было ориентировано на коррекцию гиперпластической пролиферации эндометрия и профилактику развития рецидивов у пациенток с ГПЭ без атипии, наличии сопутствующих миомы матки, аденомиоза и/или рецидивных форм гиперплазии эндометрия, либо при отказе от внутриматочного введения левоноргестрела. Эффективность лечения была подтверждена данными динамики клинических проявлений, ультразвукового исследования, и в ряде случаев аспирационной биопсии эндометрия через 6 месяцев лечения.

Таблица 17. Корреляционная матрица показателей пациенток с гиперплазией эндометрия и ожирением через 3 месяца,на фоне лечения аГнРГ

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	+0,218	+0,282	–0,216	–0,156	+0,245	–0,188	–0,191	+0,393	–0,162
Фибриноген	1,0000	+0,205	–0,015	**+0,474***	–0,160	+0,014	+0,202	+0,065	–0,156
Тромбиновое время		1,000	–0,181	+0,241	**+0,464***	**–0,495***	–0,168	+0,122	+0,049
Фибринолитичес-кая активность			1,000	–0,416	–0,402	+0,115	+0,006	–0,251	–0,088
АЧТВ				1,000	–0,018	+0,218	+0,306	+0,212	+0,079
АТ III					1,000	**–0,467***	–0,238	+0,014	+0,279
Протеин С						1,000	**+0,421***	–0,048	+0,021
Протеин S							1,000	+0,026	–0,233
Протромбин								1,000	–0,340

Примечание: звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 18. Корреляционная матрица показателей пациенток с гиперплазией эндометрия и ожирением через 6 месяцев, на фоне лечения аГнРГ

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	**+0,456***	+0,220	–0,305	+0,215	+0,206	–0,099	–0,373	+0,397	–0,087
Фибриноген	1,000	+0,116	–0,167	+0,294	–0,045	+0,054	–0,407	+0,137	+0,425
Тромбиновое время		1,000	**–0,446***	**+0,475***	+0,259	-0,292	–0,234	+0,159	–0,155
Фибринолитичес-кая активность			1,000	**–0,470***	–0,287	+0,044	–0,051	–0,408	+0,201
АЧТВ				1,000	+0,046	+0,162	–0,049	**+0,461***	–0,158
АТ III					1,000	–0,260	–0,327	+0,041	–0,008
Протеин С						1,000	+0,409	+0,314	–0,199
Протеин S							1,000	–0,060	–0,277
Протромбин								1,000	–0,229

Примечание: звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 19. Сравнительная оценка эффективности применения аГнРГ у пациенток с гиперплазией эндометрия в зависимости от массы тела

Показатели системы гемостаза	Динамика показателя в %		Терапевтически оправданная динамика
	Нормальная масса тела	Ожирение	
Тромбоциты	–0,22 ± 0,29	–4,10 ± 0,57*	Снижение
Фибриноген	+13,0 ± 1,84	+8,63 ± 1,73*	Снижение
Тромбиновое время	+3,43 ± 0,47	+5,35 ± 0,62	Повышение
Фибринолитическая активность	+17,3 ± 2,48*	+8,10 ± 0,95	Повышение
Активированное частичное тромбопластиновое время	–1,44 ± 0,37	+3,98 ± 0,72	Повышение
Антитромбин III	–3,64 ± 0,49	+1,05 ± 0,11*	Повышение
Протеин С	–3,10 ± 0,44	–5,12 ± 0,69	Повышение
Протеин S	+0,67 ± 0,35	+5,15 ± 0,92*	Повышение
Протромбин	–6,61 ± 0,92*	–3,43 ± 0,51	Снижение
Гомоцистеин	+8,25 ± 1,02	+25,3 ± 4,33*	Снижение

Примечание: $p<0,05$, * - отмечено достоверное различие между динамикой показателя на фоне лечения у женщин с гиперплазией эндометрия и различной массой тела

Таблица 20. Динамика метаболических показателей у пациенток с гиперплазией эндометрия через 3 месяца, на фоне применения аГнРГ

Метаболические показатели	ИМТ < 25,0 (n=25)		ИМТ > 25,0 (n=25)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Индекс массы тела	22,4±0,13	23,0±0,19	29,5±0,19	28,6±0,18*
САД мм рт.ст.	127±1,87	125±1,84	128±1,92	127±1,98
ДАД мм рт.ст.	86±1,26	85±1,27	87±1,28	84±1,20
Триглицериды, ммоль/л	2,20±0,12	2,24±0,13	2,29±0,14	2,20±0,12

Общий холестерин, ммоль/л	4,41±0,22	4,52±0,23	4,59±0,28	4,32±0,25
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,07±0,03	1,10±0,03	1,08±0,03	1,12±0,05
Коэффициент атерогенности	3,12±0,13	3,11±0,12	3,25±0,15	2,86±0,09*
Глюкоза, ммоль/л	5,01±0,20	4,94±0,19	5,09±0,22	4,71±0,20
Инсулин, мкЕ/мл	13,3±0,31	14,3±0,37	14,3±0,42	13,1±0,36
Индекс инсулино-резистентности	2,96±0,12	2,71±0,14	3,23±0,16	3,12±0,13

Примечание: $p<0,05$, * - отмечено достоверное различие между динамикой показателей на фоне лечения

Полученные результаты исследования подтверждают, что наличие метаболического синдрома при гиперплазии эндометрия обуславливает еще большую напряженность системы гемостаза и показателей липидного и углеводного обмена, что особенно актуально при назначении гормональной терапии.

Учитывая тесную корреляционную связь между изменениями показателей системы гемостаза и наличием метаболических нарушений, следует предположить, что именно эта взаимосвязь является ключевой мишенью для снижения риска ВТЭО у данной категории пациенток. В связи с чем целесообразна консультация эндокринолога и терапевта для назначения метаболотропных препаратов (инсулиносенситайзеры, гиполипидемические препараты) при наличии компонентов метаболического синдрома. Всем пациенткам рекомендовано соблюдение сбалансированной, низкокалорийной диеты и выполнение регулярных физических нагрузок умеренной интенсивности с целью снижения риска рецидивирования, повышения эффективности проводимого лечения и вероятности последующей ремиссии, особенно при гормональном лечении и немодифицируемых факторах риска.

4.3. Применение левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы у пациенток с гиперплазией эндометрия

В следующей части наших исследований производился анализ влияния ЛНГ-рилизинг ВМС на параметры гемостаза и метаболического профиля у пациенток с гиперплазией эндометрия. Как известно, ЛНГ-рилизинг ВМС характеризуется дозированным высвобождением левоноргестрела, оказывающего гестагенное воздействие.

С целью изучения влияния ЛНГ-рилизинг ВМС в качестве метода лечения ГПЭ пациенткам (n=50) было проведено комплексное клинико-инструментальное исследование с целью верификации диагноза. Основной жалобой на момент обращения явилось наличие аномального маточного кровотечения по типу обильных менструальных кровотечений и ациклических маточных кровотечений. В ходе ультразвукового исследования трансвагинальным датчиком определялись признаки ГПЭ: срединный М-эхо более 16 мм у женщин репродуктивного и пременопаузального возрастов. С целью окончательной верификации диагноза пациенткам проводилось выскабливание слизистой стенок полости матки под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием полученного материала. По данным морфологического заключения отмечались признаки железисто-кистозной трансформации эндометрия, без атипии. Пациенткам данной подгруппы было рекомендовано применение ЛНГ-ВМС, содержащей 52 мг левоноргестрела, скорость высвобождения которого составляет 20 мкг/сут, с последующей оценкой терапевтической эффективности проводимого лечения.

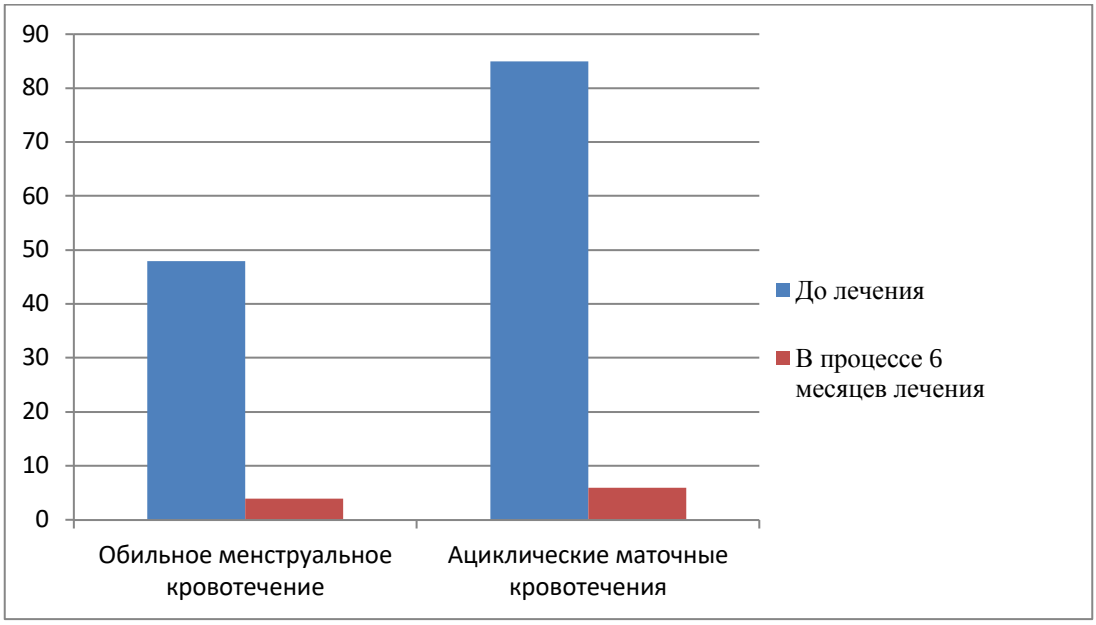


Рисунок 17. Динамика клинической симптоматики пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии на фоне применения ЛНГ-ВМС (n=50)

Как видно из рисунка 17 через 6 месяцев на фоне лечения пациенток с помощью ЛНГ-ВМС отмечается значительное улучшение клинического состояния, что характеризуется снижением проявлений гиперпластических процессов эндометрия и купированием симптоматики (жалобы на обильные менструальные кровотечения снизились с 48% (n=24) до 4% (n=2) в процессе лечения, ациклические кровотечения с 85 % (n=51) до 6% (n=3)).

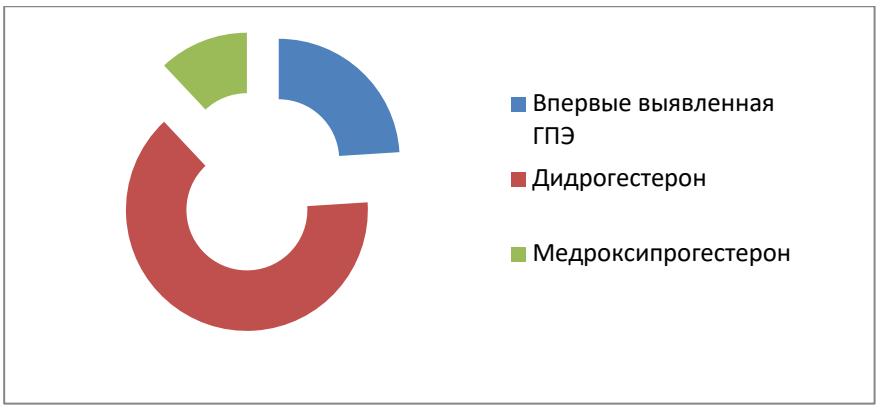


Рисунок 18. Характеристика анамнестических данных у пациенток с ГПЭ в группе ЛНГ-ВМС (n=50)

Известно, что у 12 пациенток диагноз ГПЭ в ходе настоящего исследования был выставлен впервые, 38 пациенток принимали раннее препараты гестагенного ряда в течение 6 месяцев (12% (n=6) медроксипрогестерон, 64% (n=32) дидрогестерон), однако на фоне проводимой терапии отмечались рецидивные формы заболевания, что и явилось причиной включения пациенток в исследование (Рисунок 18).

С помощью ультразвукового исследования оценивалась динамика толщины эндометрия: на фоне 3 месяцев лечения с помощью ЛНГ-ВМС величина М-эхо снизилась до 5-6 мм, а через 6 месяцев – до 4-5 мм. Через 6 месяцев лечения всем пациенткам проводилась аспирационная биопсия эндометрия с целью контроля эффективности лечения. В результате исследования гистологического материала у 48 пациенток (96%) отсутствовали признаки гиперплазии эндометрия, в 2 случаях (4%) наблюдался рецидив ГПЭ, что потребовало проведение у одной пациентки лапароскопической гистерэктомии ввиду отказа пациенток от консервативного лечения, незаинтересованности в реализации репродуктивной функции, перименопаузального периода (в качестве периоперационной профилактики тромботических осложнений данным пациенткам проводился курс антикоагулянтой терапии). Другой пациентке с рецидивирующей формой ГПЭ было предложено назначение аГнРГ с последующим контролем ультразвукового исследования органов малого таза и биопсии эндометрия в динамике.

Помимо гормонального лечения, всем пациенткам было рекомендовано: применение инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов при наличии компонентов метаболического синдрома, модификация образа жизни, регулярные умеренные физические нагрузки не менее 150 минут в неделю. После медикаментозной терапии всем пациенткам было рекомендовано продолжение соблюдения сблансированной диеты, выполнения физических упражнений, а также проведение ультразвукового исследования органов малого таза в динамике.

Таким образом, применение ЛНГ-ВМС у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии ассоциировано с положительным влиянием на устранение избыточной пролиферативной активности эндометрия. В случаях отсутствия значимого влияния на пролиферативные свойства эндометрия, персистирования и рецидивирования гиперплазии, отказа пациенток перименопаузального периода от дальнейшего консервативного лечения, незаинтересованности в реализации репродуктивной функции, рекомендовано проведение гистерэктомии лапароскопическим доступом и применение антикоагулятной терапии.

Следующим этапом исследования явилась оценка динамики показателей системы гемостаза без учета величины индекса массы тела у пациенток на фоне применения ЛНГ-ВМС (Таблица 21). Установлено, что динамика большей части показателей не свидетельствует о выраженном влиянии ЛНГ-ВМС на систему гемостаза, поскольку отчетливо наблюдается торможение активности ингибиторов свертывания крови (снижение фибринолитической активности на 10,5%, укорочение АЧТВ на 6,8%, уменьшение уровня антитромбина III и протеина S соответственно на 4,1% и 4,3%). Однако, следует отметить достоверное снижение концентрации протромбина на 4,3%, некоторые тенденции к увеличению тромбинового времени и уменьшению содержания гомоцистеина.

Таблица 21. Динамика показателей системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия, на фоне применения ЛГ-ВМС (n=50)

Показатели системы гемостаза	До лечения	Через 6 месяцев на фоне лечения
Тромбоциты,тыс. Ед/мкл	270,8±9,07	268,3±9,29
Фибриноген, г/л	3,88±0,26	4,08±0,25
Тромбиновое время	15,3±0,32	16,2±0,37
Фибринолитическая активность, мин	13,10±0,75	11,72±0,66*
Активированное частичное тромбо-пластиновое время, сек	30,38±0,84	28,32±0,75*

Антитромбин III, %	103,2±1,14	99,06±1,21*
Протеин С, %	105,7±2,10	103,8±1,98
Протеин S, %	88,43±1,95	84,12±1,74*
Протромбин, %	103,0±1,17	98,73±1,51*
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,49±0,51	9,03±0,43

Примечание: $p<0,05$, * - отмечено достоверное различие между динамикой показателей на фоне лечения

Примерно такая же картина отмечалась и при анализе корреляционных матриц показателей гемостаза до и на фоне лечения (Таблица 22).

Во-первых, обращает на себя внимание факт выраженной обратной корреляционной зависимости между тромбиновым временем и фибринолитической активностью, который отмечался как до лечения, так и через 6 месяцев с момента введения ЛНГ-ВМС.

Учитывая, что тромбиновое время – это период, в течение которого происходит превращение фибриногена в фибрин, увеличение тромбинового времени свидетельствует о замедлении этого процесса, что снижает прокоагулянтную активность.

Фибринолитическая активность характеризуется способностью крови самостоятельно растворять образующиеся тромбы, поэтому уменьшение величины этого показателя должно ассоциироваться с увеличением тромбинового времени для наличия компенсации в системе гемостаза. Таким образом, коэффициент корреляции между тромбиновым временем и фибринолитической активностью должен быть отрицательным, что и проявилось у пациенток данной группы, однако на фоне лечения эта зависимость стала уменьшаться, что, на наш взгляд, является отрицательным моментом в оценке воздействия ВМС, высвобождающей левоноргестрел, на параметры системы гемостаза.

Во-вторых, в процессе лечения практически исчезла патологическая прямая зависимость между фибриногеном и протеином S. Однако следует

отметить, что данный анализ был проведен без учета влияния выраженности избыточной массы тела на терапевтическую эффективность ВМС, высвобождающей левоноргестрел.

Установлено, что распределение пациенток по индексу массы тела позволило более объективно оценить эффективность применения ВМС при лечении пациенток с гиперплазией эндометрия. Так, при нормальной массе тела противоречивые эффекты данного метода лечения проявились более отчетливо (Таблица 23).

Таблица 22. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза пациенток с гиперплазией эндометрия при применении ЛГ-ВМС

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТ III	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	–0,377 +0,151	+0,202 +0,164	–0,136 –0,063	–0,193 –0,234	+0,072 +0,193	**+0,520*** +0,367	–0,037 +0,083	+0,241 **+0,491***	–0,201 –0,363
Фибриноген	1,000	–0,263 –0,201	+0,202 +0,095	+0,196 +0,014	–0,156 +0,247	+0,024 +0,251	**+0,455*** +0,164	+0,005 +0,110	+0,010 –0,023
Тромбиновое время		1,000	**–0,619*** **–0,463***	–0,090 –0,174	+0,149 +0,095	+0,265 +0,198	–0,259 –0,084	–0,200 –0,007	+0,103 +0,160
Фибринолитичес-кая активность			1,000	–0,137 +0,005	–0,120 +0,098	+0,019 –0,338	+0,254 +0,117	–0,158 –0,301	–0,011 –0,221
АЧТВ				1,000	–0,328 –0,086	–0,332 +0,402	**–0,446*** +0,006	+0,337 –0,104	–0,010 –0,253
АТ III					1,000	–0,103 +0,178	+0,358 +0,402	**–0,440*** –0,003	–0,034 –0,017
Протеин С						1,000	+0,196 +0,178	+0,180 +0,361	-0,005 –0,271
Протеин S							1,000	–0,258 –0,132	+0,112 +0,094
Протромбин								1,000	–0,018 +0,125

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – через 6 месяцев на фоне лечения; * - достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Данные изменения могут свидетельствовать о благоприятном воздействии ЛНГ-ВМС на эндометрий, что способствует снижению интенсивности кровотечений в процессе лечения, а следовательно и меньшему расходованию компонентов свертывания крови.

Таблица 23. Динамика параметров системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия и нормальной массой тела на фоне применения ЛНГ-ВМС

Показатели системы гемостаза	До лечения	Через 6 месяцев на фоне лечения
Тромбоциты,тыс. Ед/мкл	258,2±14,6	270,2±12,5
Фибриноген, г/л	4,28±0,33	3,93±0,32
Тромбиновое время, сек	15,84±0,39	17,12±0,45*
Фибринолитическая активность, мин	12,27±1,13	11,35±0,94
Активированное частичное тромбо-пластиновое время, сек	29,44±1,02	27,03±0,94*
Антитромбин III, %	104,0±1,61	98,54±1,71*
Протеин С, %	104,9±3,01	107,4±2,87
Протеин S, %	91,53±2,71	84,25±2,21*
Протромбин, %	104,3±1,48	98,57±2,38*
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,81±0,45	9,04±0,40*

Примечание: $p<0,05$, * - отмечено достоверное различие между динамикой показателей на фоне лечения

Известно, что активированное частичное тромбопластиновое время – наиболее чувствительный показатель свертываемости крови, отражающий время образования кровяного сгустка после соединения с плазмой хлорида кальция и с рядом других компонентов, поэтому укорочение АЧТВ ассоциируется с активацией эндогенных коагулянтов.

Однако, анализ динамики корреляционных взаимосвязей в системе гемостаза дал дополнительную информацию о лечебном потенциале ЛГ-ВМС, у пациенток с гиперплазией эндометрия, имеющих нормальную массу тела (Таблица 24).

Во-первых, к положительным моментам можно отнести появление достоверной обратной зависимости между тромбиновым временем и фибриногеном, то есть повышение тромбинового времени способствовало снижению концентрации фибриногена. Об этом же свидетельствует появление положительного коэффициента корреляции между протеином S и фибринолитической активностью.

Во-вторых, отмечается наличие достоверной обратной зависимости между фибринолитической активностью и тромбиновым временем, антитромбином III и протеином С и особенно между протеином С и гомоцистеином. Появление отрицательного коэффициента корреляции между последними показателями на фоне лечения явно свидетельствует о том, что снижение уровня протеина С стало одним из главных факторов повышения содержания гомоцистеина, обладающего выраженным цитотоксическим эффектом и способствующим тромбообразованию. Возможным объяснением этих изменений может быть снижение уровня эстрогенов на фоне воздействия левоноргестрела, что обуславливает повышение уровня гомоцистеина.

Таким образом, несмотря на определенное положительное воздействие ВМС, высвобождающей левоноргестрел, у пациенток с гиперплазией эндометрия и нормальной массой тела, отмечается и большой процент отрицательной динамики относительно показателей системы гемостаза.

Исследование особенностей изменения параметров гемостаза у пациенток с ГПЭ на фоне применения ЛНГ-ВМС с избыточной массой тела выявило некоторые особенности (Рисунок 19). Наблюдалось снижение АЧТВ на 17,1%, ингибирование главных антикоагулянтов – антитромбина III, протеинов С и S соответственно на 4,7 и 6,7%. Однако стоит отметить и положительный эффект проводимого лечения – снижение концентрации протромбина на 6,1%.

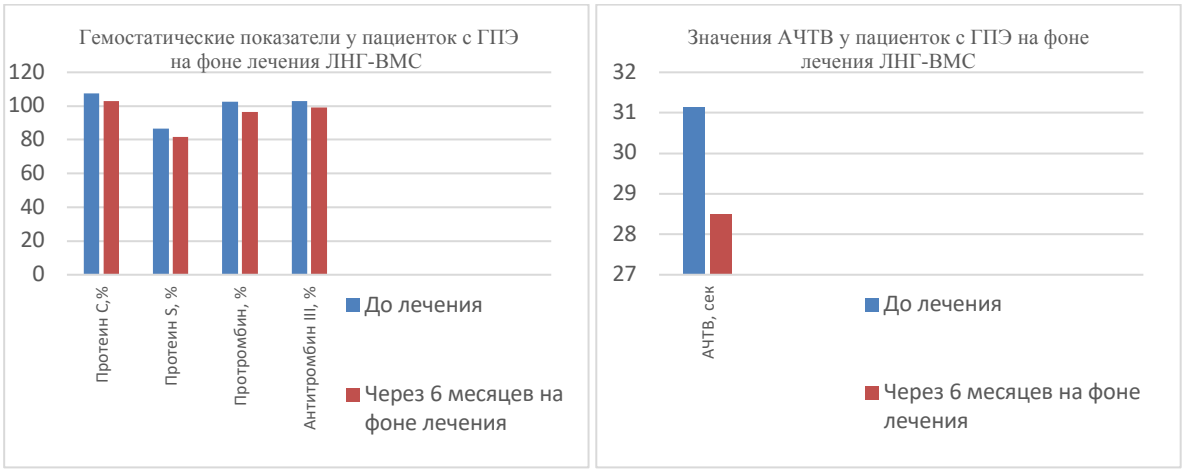


Рисунок 19. Гистограммы достоверно изменяющихся гемостатических показателей у пациенток с гиперплазией эндометрия и ожирением на фоне лечения ЛНГ-ВМС

Анализ корреляционных зависимостей выявил минимальные изменения, которые в некоторой степени могут характеризоваться как следствие воздействияприменения ЛНГ-ВМС на систему гемостаза: нивелирование патологической прямой зависимости для показателей фибриноген / протеин S и протромбин / АЧТВ (Таблица 25).

Подводя итог результатам исследований по применению ЛНГ-ВМС, следует обратить внимание на то, что в большинстве случаев отмечается отрицательная динамика показателей системы гемостаза, которая в меньшей степени выражена среди пациенток с гиперплазией эндометрия и нормальной массой тела (Таблица 26).

Таблица 24. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия и нормальной массой тела на фоне лечения ВМС, высвобождающей левоноргестрел

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТ III	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	–0,338 +0,046	–0,002 +0,108	–0,270 +0,052	–0,271 –0,221	–0,070 –0,106	**+0,405*** +0,270	–0,030 –0,252	+0,142 +0,078	–0,319 **–0,630***
Фибриноген	1,000	–0,387 **–0,492***	+0,356 +0,071	+0,307 –0,014	–0,070 +0,232	–0,112 –0,078	**+0,473*** –0,316	+0,030 –0,091	+0,010 +0,023
Тромбиновое время		1,000	**–0,462*** **–0,518***	–0,022 +0,295	+0,125 +0,381	–0,308 +0,085	–0,104 +0,290	–0,131 –0,307	+0,061 –0,377
Фибринолитичес-кая активность			1,000	–0,310 +0,007	–0,174 –0,003	+0,055 +0,152	+0,316 **+0,414***	+0,033 –0,254	+0,074 +0,027
АЧТВ				1,000	–0,162 –0,141	–0,209 –0,080	+0,016 +0,366	+0,089 –0,140	–0,048 +0,085
АТ III					1,000	**–0,499*** **–0,563***	–0,093 –0,220	**–0,497*** –0,215	–0,300 –0,154
Протеин С						1,000	+0,240 +0,206	+0,255 +0,134	+0,021 **–0,500***
Протеин S							1,000	+0,156 –0,095	+0,175 +0,066
Протромбин								1,000	+0,123 +0,189

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – через 6 месяцев после лечения; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Данный факт в очередной раз подтверждает то, что избыточная масса тела и ожирение как компоненты метаболического синдрома не дают в полной мере реализоваться оптимальному положительному комплексному воздействию гормональной терапии на пациенток с данной патологией и могут являться фактором риска развития ВТЭО.

Данное следствие получило подтверждение при анализе динамики метаболических показателей в условиях применения ЛНГ-ВМС у пациенток с гиперплазией эндометрия. Установлено, что в процессе лечения у пациенток с нормальной массой тела отмечалось небольшое уменьшение индекса массы тела (на 2,2%; $p<0,05$) и коэффициента атерогенности (на 10,9%), что свидетельствует о снижении риска развития метаболически обусловленных заболеваний сердечно-сосудистой системы и кардиометаболических осложнений.

В то время как у пациенток с избыточной массой тела при лечении отмечалось даже некоторое увеличение как индекса массы тела, так и коэффициента атерогенности, индекса инсулинорезистентности.

Несмотря на отсутствие достоверности выявленных изменений, динамика данных показателей свидетельствует о неблагоприятном влиянии компонентов метаболического синдрома на реализацию терапевтической эффективности проводимого лечения.

Таким образом, результаты данного этапа исследования подтверждают тот факт, что гиперплазия эндометрия как одно из метаболически ассоциированных гинекологических заболеваний характеризуется достоверными изменениями показателей углеводного и липидного обмена, которые в определенной степени коррелируют с параметрами системы гемостаза.

Таблица 25. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия и ожирением на фонеприменения ЛГ-ВМС

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТ III	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	–0,225 +0,070	+0,046 +0,109	–0,114 +0,273	+0,095 +0,038	+0,087 –0,214	+0,148 +0,270	–0,310 +0,086	+0,283 +0,277	–0,105 –0,344
Фибриноген	1,000	–0,247 +0,070	+0,031 +0,258	–0,311 –0,307	–0,061 +0,308	+0,078 +0,203	**+0,449*** +0,289	–0,010 –0,201	–0,233 +0,178
Тромбиновое время		1,000	–0,085 –0,206	–0,024 +0,009	–0,193 –0,064	+0,373 +0,115	+0,073 +0,091	–0,089 –0,167	+0,210 –0,133
Фибринолитичес-кая активность			1,000	–0,265 –0,137	–0,143 –0,128	–0,032 +0,062	+0,041 +0,088	–0,311 –0,304	–0,318 –0,360
АЧТВ				1,000	–0,156 –0,263	–0,234 –0,159	–0,405 +0,091	**+0,495*** +0,070	+0,207 –0,132
АТ III					1,000	+0,159 –0,044	+0,038 +0,013	–0,104 +0,032	–0,101 –0,071
Протеин С						1,000	+0,129 +0,279	–0,092 +0,180	+0,174 +0,014
Протеин S							1,000	–0,347 –0,268	+0,140 +0,304
Протромбин								1,000	+0,209 –0,146

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – через 6 месяцев на фоне лечения; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 26. Сравнительная оценка эффективности применения ЛГ-ВМС, у пациенток с гиперплазией эндометрия в зависимости от массы тела

Показатели системы гемостаза	Динамика показателя в %		Терапевтически оправданная динамика
	Нормальная масса тела	Ожирение	
Тромбоциты	+5,0 ± 0,41	–4,5 ± 0,33	Снижение
Фибриноген	–8,2 ± 0,59	–0,3 ± 0,02*	Снижение
Тромбиновое время	+8,4 ± 0,53	–4,5 ± 0,35**	Повышение
Фибринолитическая активность	–8,5 ± 0,61	–9,1 ± 0,69	Повышение
Активированное частичное тромбопласти-новое время	–8,2 ± 0,67	–8,5 ± 0,58	Повышение
Антитромбин III	–5,5 ± 0,38	–3,5 ± 0,24*	Повышение
Протеин С	+2,5 ± 0,22	–4,7 ± 0,35*	Повышение
Протеин S	–7,3 ± 0,49	–6,7 ± 0,45	Повышение
Протромбин	–5,7 ± 0,28	–6,1 ± 0,33	Снижение
Гомоцистеин	–16,4 ± 1,44	– 3,1 ± 0,18***	Снижение

Примечание: все данные представлены в процентах от исходного уровня; надстрочными индексами отмечена достоверность различия динамики показателей через 6 месяцев на фоне применения ЛНГ-ВМС (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

Таблица 27. Динамика метаболических показателей у пациенток с гиперплазией эндометрия через 6 месяцев на фоне применения ЛГ-ВМС

Метаболические показатели	ИМТ < 25,0 (n=25)		ИМТ > 25,0 (n=25)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Индекс массы тела	22,8±0,18	22,3±0,16*	29,9±0,25	30,3±0,27
АД систол., мм РТ.ст.	123±1,75	124±1,79	132±2,11	134±2,08

АД диастол., мм рт.ст.	83±1,22	84±1,29	87±1,37	89±1,45
Триглицериды, ммоль/л	2,13±0,10	2,24±0,12	2,27±0,11	2,30±0,14
Общий холестерин, ммоль/л	4,04±0,20	3,82±0,18	4,68±0,25	4,93±0,27
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,19±0,04	1,22±0,05	1,11±0,04	1,08±0,04
Коэффициент атерогенности	2,39±0,10	2,13±0,09*	3,22±0,14	3,56±0,16
Глюкоза, ммоль/л	4,77±0,18	4,70±0,18	5,08±0,25	5,15±0,29
Инсулин, мкЕ/мл	12,0±0,33	11,5±0,28	14,8±0,40	15,2±0,42
Индекс инсулино-резистентности	2,54±0,11	2,40±0,10	3,24±0,14	3,48±0,16

Примечание: $p<0,05$, * - отмечено достоверное различие между динамикой показателей на фоне лечения

В совокупности данные нарушения метаболического и гемостатического профиля оказывают отрицательное воздействие на патогенетическое звено гиперпластических процессов эндометрия, что, в свою очередь, обуславливает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Применение ЛНГ-ВМС оказывает положительное влияние на устранение избыточной пролиферативной активности эндометрия, обуславливая купирование клинической симптоматики ГПЭ и отсутствие гиперплазированного эндометрия по данным ультразвукового исследования. При наличии гиперплазии эндометрия без атипии, проведении гормонального лечения с помощью аГнРГ и присоединении немодифицируемых факторов риска тромботических осложнений (оперативное вмешательство, в том числе лапароскопическая гистерэктомия при рецидиве ГПЭ, иммобилизация, травма) необходимо решение вопроса о проведении антикоагулянтной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных клинических исходов.

Ввиду тесного взаимодействия патогенетических аспектов гиперпластичесих процессов эндометрия, системы гемостаза и метаболического синдрома, для снижения риска ВТЭО, целесообразно

выполнение следующих рекомендаций всем пациенткам с ГПЭ: модификация образа жизни, сбалансированная, низкокалорийная диета и выполенение физических нагрузок умеренной интенсивности не менее 150 минут в неделю. При наличии компоненов метаболического синдрома требуется коррекция нарушений липидного и/или углеводного обмена с помощью инсулиносенситайзеров, гиполипидемических препаратов.

Таким образом, применение ЛНГ-ВМС вызывает атрофию эндометрия, обуславливая купирование клинической симптоматики ГПЭ, что подтверждено данными клинического наблюдения. Однако данный вид лечения вызывает более серьезные прокоагулянтные сдвиги, что особеннно проявляется при наличии метаболического синдрома. Таким образом, данный вывод диктует необходимость обязательной профилактической терапии ВТЭО при дополнительных факторах риска немодифицируемого характера.

Глава 5. Особенности системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников

5.1. Исходное состояние системы гемостаза и метаболического профиля у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Достаточно большой объем исследований (170 пациенток) был обусловлен вариативностью гормонального лечения, поэтому оценка их исходного состояния была проведена с высокой степенью объективности.

С целью диагностики синдрома поликистозных яичников производилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное исследование, включающее сбор анамнеза, проведение физикального осмотра, ультразвуковое исследование органов малого таза, анализ гормонального профиля крови. Диагноз «Синдром поликистозных яичников» устанавливали на основании Роттердамских критериев (2003г.): клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении, олиго- или ановуляция, ультразвуковые признаки поликистоза яичников.

Рисунок 20. Клиническая характеристика пациенток с СПКЯ (n=170)

Основными жалобами пациенток при обращении явились нарушения менструального цикла по типу олиго-, аменореи (73,5%, n=125). В ходе

физикального осмотра было обнаружено, что 86 пациенток (50,6%) имели избыточную массу тела или ожирение, 40 пациенток (23,5%) клинические признаки гиперандрогении (акне, себорея), 20 пациенток (11,7%) – биохимические признаки гиперандрогении. (Рисунок 20).

С целью подтверждения хронического ановуляторного бесплодия производилось ультразвуковое исследование органов малого таза в течение 3-х последовательных циклов с определением признаков наличия овуляции, а также дифференциальная диагностика с синдромом мультифолликулярных яичников. Среди обследованных 72 пациентки (42,3%) имели признаки ультразвуковой картины СПКЯ: наличие ≥20 фолликулов диаметром 2-9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника ≥10 см3 (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов). Также производилсь определение уровня прогестерона в сыворотке крови на 20-24 дни цикла. Снижение уровня прогестерона ниже 3-4 нг/мл подтверждало ановуляторный характер цикл. Признаки ановуляции диагностировались у 42 пациенток (24,7%).

В качестве биохимических признаков гиперандрогении оценивали увеличение концентрации свободного (>8,9 пмоль/л) и общего (2,5 нмоль/л) тестостерона в сыворотке крови; рассчитывали индекс свободных андрогенов; определяли повышение коэффициента ЛГ/ФСГ>2,5; уменьшение концентрации ГСПС; проводили дифференциальную диагностику с ВДКН путем определения уровня 17-ОН в сыворотке крови. При наличии как минимум 2-х из 3-х Роттердамских критериев устанавливали диагноз «Синдром поликистозных яичников», что требовало дальнейшего изучения системы гемостаза и метаболических показателей, а также оценки эффективности проводимого гормонального лечения.

Все классические проявления синдрома поликистозных яичников в виде нарушения менструального цикла, олиго-, ановуляции, ультразвуковой картины поликистоза яичников обнаружились у 53 пациенток (31,2%).

Рисунок 21. Клиническая характеристика пациенток с СПКЯ (n=170)

Также следует отметить, что среди пациенток с синдромом поликистозных яичников впервые диагноз был установлен в 39,4% случаев (n=67), 38 пациенткам (22,3%) производилось лечение ципротерон-содержащими эстроген-гестагенными препаратами в течение 6 месяцев до настоящего исследования, 41 пациентке (24,1%) – терапия дезогестрел-содержащими препаратами до исследования, в 14,1% случаев (n=24) проводилась антиандрогенная терапия с помощью спиронолактона (Рисунок 21). Однако неэффективность проводимой терапии позволила включить данных пациенток в настоящее исследование. Всем пациентам, объединенных в группу синдрома поликистозных яичников, не была назначена диетическая программа до настоящего исследования, а также не производилась коррекция метаболических нарушений.

Первоначально анализ был проведен без учета индекса массы тела. Установлено, что для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) характерны достоверные изменения многих гемостатических параметров по сравнению с референсными значениями (Таблица 28).

Таблица 28. Показатели системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников до лечения

Показатели системы гемостаза	Здоровые пациентки (n=24)	Пациентки с синдромом поликистозных яичников (n=170)
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	237±8,92	297±5,53*
Фибриноген, г/л	3,40±0,09	3,20±0,03*
Тромбиновое время, сек.	14,9±0,20	15,0±0,11
Фибринолитическая активность, мин	9,88±0,28	11,7±0,37*
Активированное частичное тромбо-пластиновое время, сек	31,5±0,43	27,8±0,21*
Антитромбин III, %	101,0±1,05	100,6±0,72
ПротеинС,%	98,0±1,13	98,3±1,20
Протеин S, %	89,6±1,15	94,4±0,59*
Протромбин, %	90,0±0,85	104,3±0,97*
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,02±0,37	10,5±0,19*

Примечание: $p<0,05$, (* – по критерию t Стьюдента)

Так, повышение количества тромбоцитов на 25,3%, снижение АЧТВ на 11,7%, увеличение содержания протромбина на 15,9% и рост концентрации гомоцистеина (на 16,4%) свидетельствует о повышении риска тромбообразования и усилении цитотоксического эффекта. С другой стороны, у пациенток с синдромом поликистозных яичников выявлена сниженная концентрация фибриногена на 5,9%, увеличена фибринолитическая активность на 18,4%, повышено содержание протеина S на 5,4%, что характерно для повышенной активности антикоагулянтных факторов, вероятно, в качестве компенсаторной реакции организма в системе гемостаза.

Рисунок 22. Показатели системы гемостаза при наличии СПКЯ по сравнению с таковыми показателями у здоровых женщин

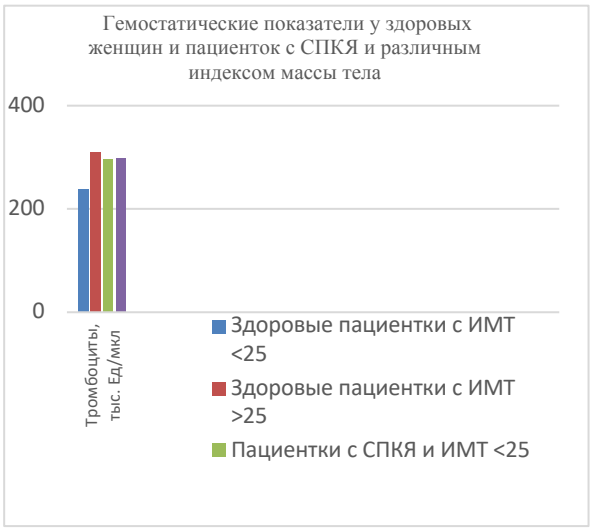
Представленные данные свидетельствуют о наличии дисбаланса гемостатических параметров. Следует предположить, что поскольку протеин S является кофактором протеина С и усиливает его биологическую активность, то последний обеспечивает усиление фибринолиза. В это предположение достоверно укладывается и снижение уровня фибриногена в крови. Однако, не вызывает сомнений, что активность коагуляционного звена гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников превалирует над компонентами противосвертывающей системы крови.

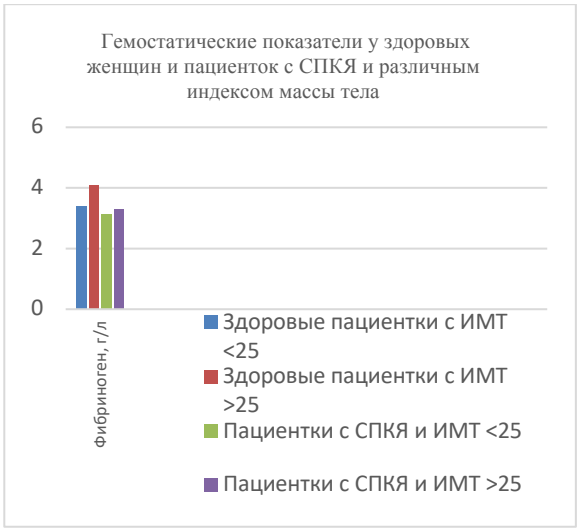
Проведенный анализ корреляционной матрицы показателей гемостаза у этих пациенток в исходном состоянии также свидетельствует о сохранившихся функциональных резервах в этой системе. Так, отчетливо проявляется физиологическая обоснованная взаимозависимость между такими парами показателей, как тромбиновое время/фибринолитическая активность, тромбиновое время/гомоцистеин, АЧТВ/протеин С, что свидетельствует о наличии регуляторных потенций, однако отрицательная зависимость между АЧТВ и гомоцистеином предполагает нарушение координированной деятельности естественных антикоагулянтов и

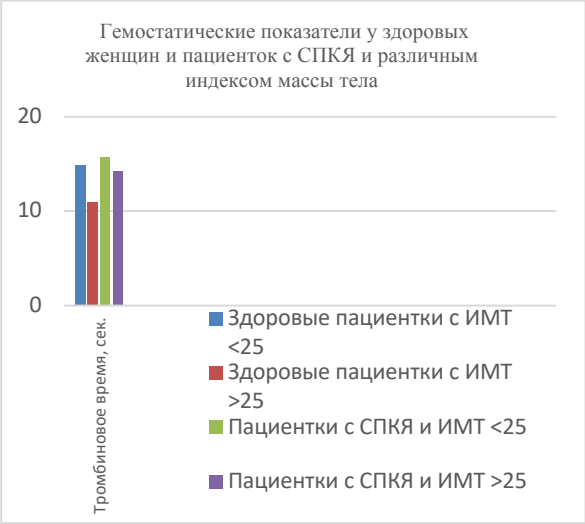
свертывающей системы крови. Другими словами, при синдроме поликистозных яичников наблюдаются парадоксальные изменения в гемостатической системе, свидетельствующие о том, что по изменению абсолютных значений ее параметров можно говорить о наличии выраженных патологических реакций, однако функциональные ресурсы еще не исчерпаны.

Анализ особенностей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от массы тела показал, что структура нарушений в этой функциональной системе была различной (Рисунок 23).

Так, по сравнению с гемостатическими показателями пациенток контрольной группы, у пациенток с СПКЯ и нормальной массой тела была достоверно снижена концентрация фибриногена в крови (на 14,8%) и отмечались более высокие значения протеина S (на 4,0% выше референтных значений), тогда как у пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела на 5,7% была снижена концентрация антитромбина III и отмечался более высокий, чем у здоровых женщин, уровень гомоцистеина (в среднем на 21,7%).







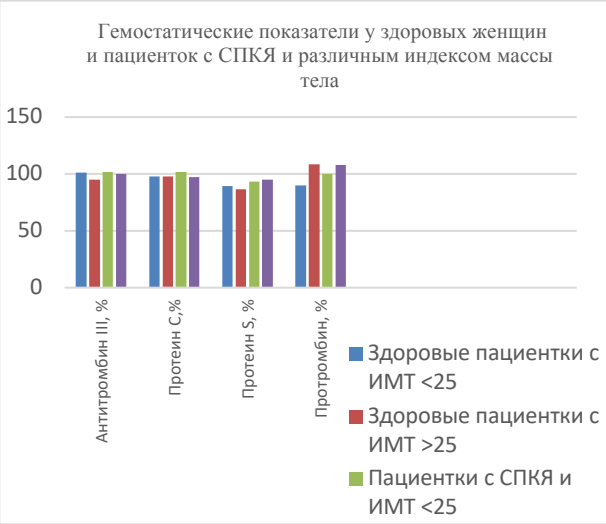


Рисунок 23. Гистограммы достоверно изменяющихся гемостатических показателей у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела

В то же время такие изменения, как увеличение тромбинового времени, концентрации тромбоцитов, укорочение АЧТВ и увеличение уровня протромбина носили однонаправленный характер у пациенток обеих подгрупп.

Таблица 29. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников вне зависимости от массы тела

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринол. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	–0,221	–0,047	+0,263	**+0,323***	–0,029	**–0,307**	+0,185	+0,098	+0,231
Фибриноген	1,000	–0,164	+0,216	**–0,331***	+0,121	+0,110	+0,198	–0,088	–0,096
Тромбиновое время		1,000	**+0,365***	+0,143	–0,092	+0,151	+0,014	+0,067	**–0,433***
Фибринолитичес-кая активность			1,000	+0,160	–0,135	–0,108	+0,051	+0,011	–0,059
АЧТВ				1,000	–0,098	**–0,477***	+0,059	–0,054	**–0,285***
АТ III					1,000	–0,116	–0,114	+0,101	–0,108
Протеин С						1,000	–0,127	–0,103	–0,140
Протеин S							1,000	–0,148	+0,059
Протромбин								1,000	+0,009

Примечание: звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Следует отметить, что при наличии избыточной массы тела уровень протромбина повышался в большей степени: при нормальной массе тела – на 8,1%, а при ожирении – на 17,2%. В целом, нарушения системы гемостаза более выражены у пациенток с синдромом поликистозных яичников, у которых масса тела превышаетнормальные значения, что способствует повышению риска развития тромботических осложнений.

Некоторую дополнительную информацию можно получить на основании матричного корреляционного анализа. Установлено, что у пациенток с нормальной массой тела зафиксирован только один достоверный коэффициент парной корреляции (для протеина С/ гомоцистеин), но выявленная при этом прямая зависимость свидетельствует о нарушении естественных взаимосвязей в системе гемостаза (Таблица 29).

Таким образом, более детальный анализ изменений в гемостатической системе у пациенток с синдромом поликистозных яичников с учетом влияния метаболических нарушений подтвердил предположение о том, что при СПКЯ отмечается определенная сохранность функциональных резервов. Данный факт предполагает возможность проведения эффективной и патогенетически обоснованной коррекции имеющихся патологических взаимосвязей.

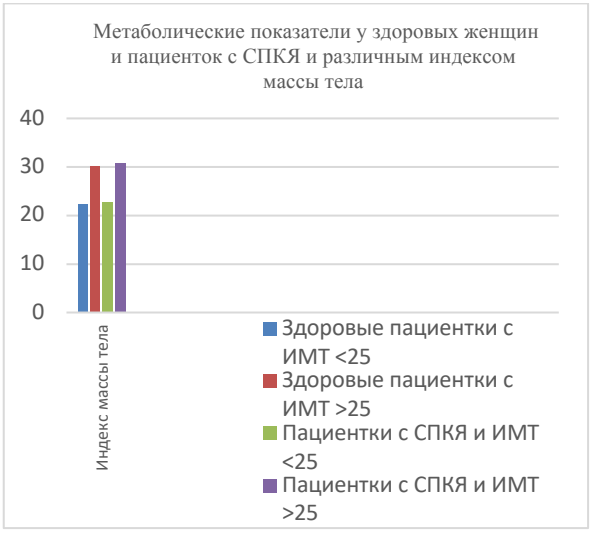
Метаболическому синдрому и его компонентам отводится одна из ведущих ролей в патогенезе синдрома поликистозных яичников, который характеризуется различными нарушениями липидного, углеводного обмена, а также дисбалансом показателей системы гемостаза.

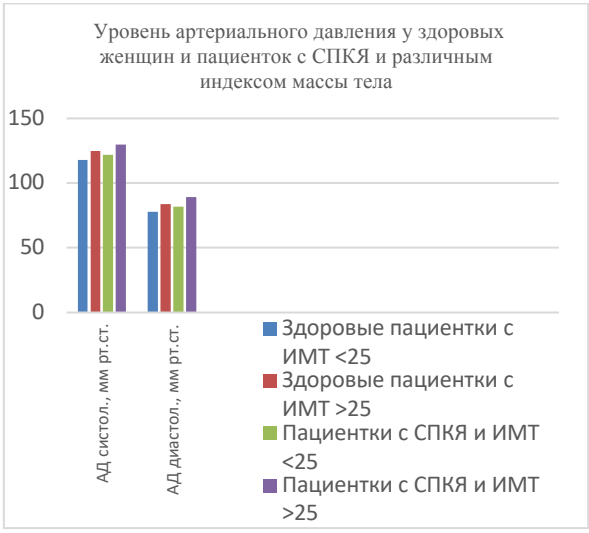
Более того, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность предшествует развитию СПКЯ, в связи с чем изучение метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников не только раскрывает патогенетические механизмы данного заболевания, но и позволяет определить оптимальные алгоритмы ведения пациенток с СПКЯ с учетом таргетной коррекции имеющихся нарушений, с целью снижения риска развития метаболически ассоциированных осложнений.

Таблица 30. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза пациенток с синдромом поликистозных яичников и нормальным индексом массы тела

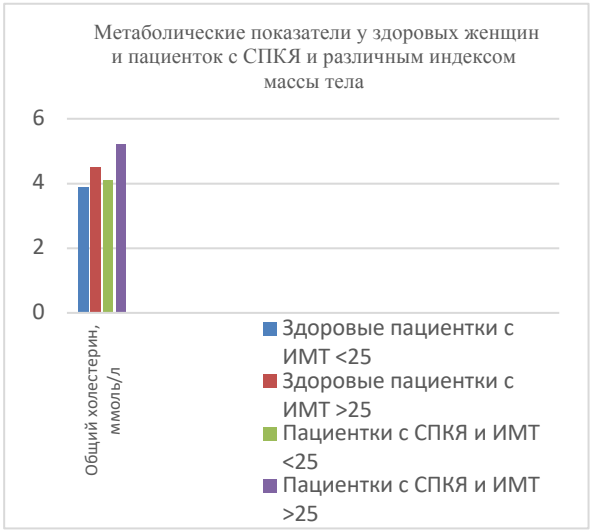
Показатели	Фибри-ноген	Тромб. время	ФА	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-Бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	–0,059 –0,145	–0,007 –0,056	+0,191 +0,072	–0,159 **+0,307***	+0,057 –0,073	–0,012 –0,183	+0,041 +0,087	+0,020 +0,055	+0,068 +0,155
Фибриноген	1,000	–0,041 –0,084	–0,012 +0,197	+0,126 –0,194	–0,106 +0,196	+0,026 +0,108	+0,171 –0,027	–0,070 –0,070	–0,172 –0,021
Тромбинов. время		1,000	+0,189 +0,169	+0,019 –0,005	–0,157 –0,046	–0,094 +0,128	–0,075 +0,075	+0,140 +0,080	–0,036 –0,109
Фибринол. Активность			1,000	+0,029 +0,070	–0,198 +0,050	–0,009 –0,120	–0,077 +0,020	+0,010 –0,008	–0,175 +0,020
АЧТВ				1,000	–0,040 –0,092	–0,175 **–0,343***	–0,001 –0,001	+0,125 –0,004	–0,018 –0,023
АТ III					1,000	+0,002 –0,142	–0,020 –0,005	+0,170 –0,044	+0,111 –0,055
Протеин С						1,000	–0,141 –0,036	+0,023 –0,072	**+0,252*** –0,184
Протеин S							1,000	–0,135 –0,128	–0,034 +0,079
Протромбин								1,000	–0,011 –0,051

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения, пациентки с нормальной массой тела, нижние – с ожирением; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена


Метаболические показатели у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела
40
30
20
10
0
Индекс массы тела
Здоровые пациентки с ИМТ <25
Здоровые пациентки с ИМТ >25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ <25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ >25


Уровень артериального давления у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела
150
100
50
0
АД систол., мм рт.ст.
АД диастол., мм рт.ст.
Здоровые пациентки с ИМТ <25
Здоровые пациентки с ИМТ >25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ <25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ >25

Метаболические показатели у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела
15
10
5
0
Инсулин, мкЕ/мл
Здоровые пациентки с ИМТ <25
Здоровые пациентки с ИМТ >25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ <25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ >25


Метаболические показатели у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела
6
4
2
0
Общий холестерин, ммоль/л
Здоровые пациентки с ИМТ <25
Здоровые пациентки с ИМТ >25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ <25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ >25

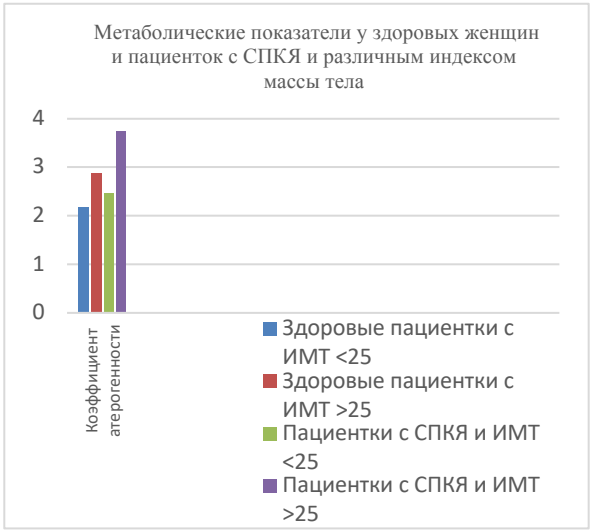

Метаболические показатели у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела
4
3
2
1
0
Коэффициент атерогенности
Здоровые пациентки с ИМТ <25
Здоровые пациентки с ИМТ >25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ <25
Пациентки с СПКЯ и ИМТ >25

Рисунок 24. Гистограммы достоверно изменяющихся метаболических показателей у здоровых женщин и пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела

В ходе исследования производился анализ особенностей метаболических нарушений у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Установлено, что в зависимости от массы тела у пациенток с СПКЯ отмечались значительные нарушения в системе инсулиновой регуляции обмена углеводов и липидов, которые более явно определялись среди пациенток с избыточной массой тела (Рисунок 24).

Если у пациенток с нормальной массой тела отмечалось слабо выраженное повышение цифр артериального давления, более высокие значения коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности (превышающие соответствующие контрольные значения на 13,4 и 15,9%), то при наличии избыточной массы тела практически все метаболические показатели значительно превышали не только референсные значения, но и показатели пациенток с нормальной массой тела.

Таблица 31. Корреляционная матрица основных показателей гемостаза и метаболических параметров у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Показатели	Протром-бин	Фибриноли-тическая активность	Индекс массы тела	Коэфф. атероген.	Индекс инсулино-резистент-ности
Тромбоциты	+0,176 **+0,359***	**–0,366*** –0,138	+0,085 **+0,425***	–0,092 +0,195	+0,166 **+0,387***
Протромбин	1,000	**–0,296*** –0,091	+0,106 **+0,335***	+0,037 **+0,308***	–0,104 **+0,392***
Фибринолитичес-кая активность		1,000	–0,122 +0,085	–0,164 +0,049	**–0,266*** +0,104
Индекс массы тела			1,000	+0,197 **+0,460***	**+0,353*** **+0,561***
Коэффициент атерогенности				1,000	**+0,344*** **+0,503***

Примечание: * - p<0,05, в каждой клетке таблицы верхние значения – женщины с нормальной массой тела, нижние – с ожирением.

Особое внимание следует уделить особенностям корреляционных взаимосвязей между параметрами метаболического синдрома и основными показателями системы гемостаза (Таблица 31). Установлено, что у пациенток с нормальной массой тела выявлялись 3 достоверных коэффициента корреляции, и все они свидетельствовали о наличии компенсаторных взаимосвязей: повышение фибринолитической активности коррелировало с более низкими значениями количества тромбоцитов и индекса инсулинорезистентности, также выявлялась прямая зависимость функционально связанных показателей: индекса инсулинорезистентности и коэффициента атерогенности.

В то же время у пациенток с избыточной массой тела достоверных коэффициентов корреляции было выявлено значительно больше (9) и за исключением нескольких показателей (индекс инсулинорезистентности и коэффициент атерогенности) значения коэффициентов были либо противоположны соответствующим значениям у пациенток с нормальной массой

тела, либо были существенно больше по величине. Другими словами, корреляционный анализ подтвердил высказанное ранее предположение о том, что компоненты метаболического синдрома при синдроме поликистозных яичников способствуют усилению патологических процессов в гемостатической системе, что возможно связано с различными этиопатогенетическими процессами и фенотипическими проявлениями синдрома поликистозных яичников в условиях наличия или отсутствия избыточной массы тела и ожирения.

После оценки исходного состояния системы гемостаза и метаболического профиля пациентки с СПКЯ были разделены на подгруппы в зависимости от применяемого метода гормональной коррекции нарушений менструального цикла, признаков гиперандрогении: 1 подгруппе назначались эстроген-гестагенные препараты, содержащие дроспиренон 3 мг и 20 мкг ЭЭ по 1 таб. на 6 месяцев (n=43), 2 подгруппе - дроспиренон 3 мг и 30 мкг ЭЭ по 1 таб. на 6 месяцев (n=40), 3 подгруппе - хлормадинона ацетат 2 мг и 30 мкг ЭЭ по 1 таб. на 6 месяцев (n=44), 4 подгруппе - хлормадинона ацетат 2 мг и 30 мкг ЭЭ по 1 таб. на 6 месяцев + эндотелиотропный препарат ГАДГГС по 250 ЛЕ 2 р/день в течение не менее 40 дней (n=43).

Всем пациенткам была рекомендована модификация образа жизни, включающая сбалансированную, низкокалорийную диету, выполнение регулярных физических нагрузок умеренной интенсивности не менее 150 минут в неделю, либо повышенной интенсивности не более 75 минут в неделю. Пациенткам с СПКЯ и наличием признаков метаболического синдрома было рекомендовано применение инсулиносенситайзеров (в условиях высокого метаболического риска – факторы риска сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе) и гиполипидемических препаратов. Дозы и кратность применения назначались согласно принципам индивидуального подхода при совместном осмотре с врачом-эндокринологом.

Оценка эффективности проводимого лечения и влияния на систему гемостаза и углеводного, липидного профиля проводилась через 3, 6 месяцев на основании динамики клинических проявлений и признаков гиперандрогении,

восстановления менструального цикла, данных ультразвукового исследования органов малого таза. После проведенного лечения всем пациенткам было рекомендовано продолжение приверженности к регулярным физическим нагрузкам и сбалансированной, низкокалорийной диете.

В каждой подгруппе было отобрано по 30 пациенток, планирующих беременность через 6 месяцев применения эстроген-гестагенных препаратов. Следует отметить, что все пациентки, включенные в исследование изначально предъявляли жалобы на нарушенный менструальный цикл и/или явления гиперандрогении, а после коррекции планировали наступление беременности.

Всего, n=120	дроспиренон 3 мг + 20 мкг ЭЭ n=30	дроспиренон 3 мг + 30 мкг ЭЭ n=30	хлормадинона ацетат 2 мг + 30 мкг ЭЭ n=30	хлормадинона ацетат 2 мг + 30 мкг ЭЭ + ГАДГГС n=30
Средний возраст, лет	27,2±3,14	26,4±1,62	24,7±3,51	25,6±3,07
Количество беременностей	1,83±0,71	1,12±0,53	0,55±0,86	0,87±0,62
Количество родов	1,47±0,54	0,56±0,72	0,77±0,14	0,42±0,55
Количество абортов	0,36±0,56	0,87±0,39	0,37±0,12	0,81±0,54

Рисунок 25. Клиническая характеристика пациенток с СПКЯ, планировавших беременность, n=120

Как видно из рисунка 25 средний возраст всех пациенток с СПКЯ, планировавших беременность, соответствовал репродуктивному периоду и достоверных различий между подгруппами не выявлялось. Также в ходе дообследования были исключены генетические, иммунологические, инфекционные причины бесплодия, трубно-перитонеальный и мужской фактор бесплодия. В качестве преконцепционной подготовки, согласно клиническим рекомендациям по планированию беременности у пациенток с СПКЯ (2021 год), было рекомендовано: отказ от курения, модификация образа жизни и прием препаратов фолиевой кислоты. Через 3 месяца оценивалась частота наступления беременности на основании результатов ультразвукового исследования органов

малого таза (визуализация плодного яйца, эмбриона/плода), определения уровня β-субъединицы хорионического гонадотропина в анализах крови.

5.2. Эффективность применения дроспиренона в сочетании с этинилэстрадиолом у пациенток с СПКЯ

Синдром поликистозных яичников определяется как мультифакториальный патологический процесс, объединяющий различные звенья этиопатогенеза, что, в свою очередь, обуславливает определенные трудности при выборе оптимального метода лечения. Важная роль в терапии СПКЯ отводится эстроген-гестагенным препаратам, которые позволяют контролировать менструальный цикл, снижая риск развития гиперпластических процессов эндометрия, формирования кистозных образований яичников. Эстроген-гестагенные препараты с прогестагенами последнего поколения, такими как дроспиренон, оказывают положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему за счет антиминералкортикоиодного действия гестагенного компонента. Кроме того, дроспиренон угнетает секрецию лютеинизирующего гормона и устраняет избыточную эстрогенную стимуляцию. Учитывая повышенный риск возникновения кардиометаболических осложнений, наличие эндотелиальной дисфункции и изменение параметров гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников, применение дроспиренон-содержащих КОК является патогенетически обоснованным и целесообразным. Поэтому следующая часть нашего исследования была посвящена анализу результатов применения КОК с дроспиреноном 3 мг в сочетании с разными дозами этинилэстрадиола (20 и 30 мкг) у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

В зависимости от клинической картины и исходных показателей гормонального статуса пациенткам были назначены схемы терапии до планирования беременности. Первой подгруппе пациенток с СПКЯ (n=43) было назначено лечение с помощью эстроген-гестагенного препарата, содержащего 3мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ с последующей оценкой эффективности проводимого лечения и воздействия на гемостатические и метаболические

показатели. Так, через 6 месяцев на фоне лечения отмечалось положительное влияние на нормализацию показателей биохимического анализа крови (снижение соотношения ЛГ/ФСГ < 2,0; снижение уровня общего тестостерона < 2,5 нмоль/л), по данным ультразвукового исследования определялось снижение объема яичников до 3-5 $см^3$.

Однако данный вариант гормонального лечения не характеризовался увеличением уровня ГСПС. Ациклические маточные кровотечения, масталгии, головные боли были отмечены лишь у 2 пациенток (4,6%) и позднее нивелировались, что не стало причиной отмены проводимого лечения. К концу 6 месяца на фоне лечения производился анализ динамики клинических признаков гиперандрогении.

Так, за счет антиандрогенного эффекта дроспиренона снизилась выраженность кожных проявлений избыточной продукции андрогенов. Таким образом, следует заключить, что применение 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ благоприятно воздействует на клинические признаки СПКЯ и относится к эффективному методу лечения андрогенозависимых дерматопатий.

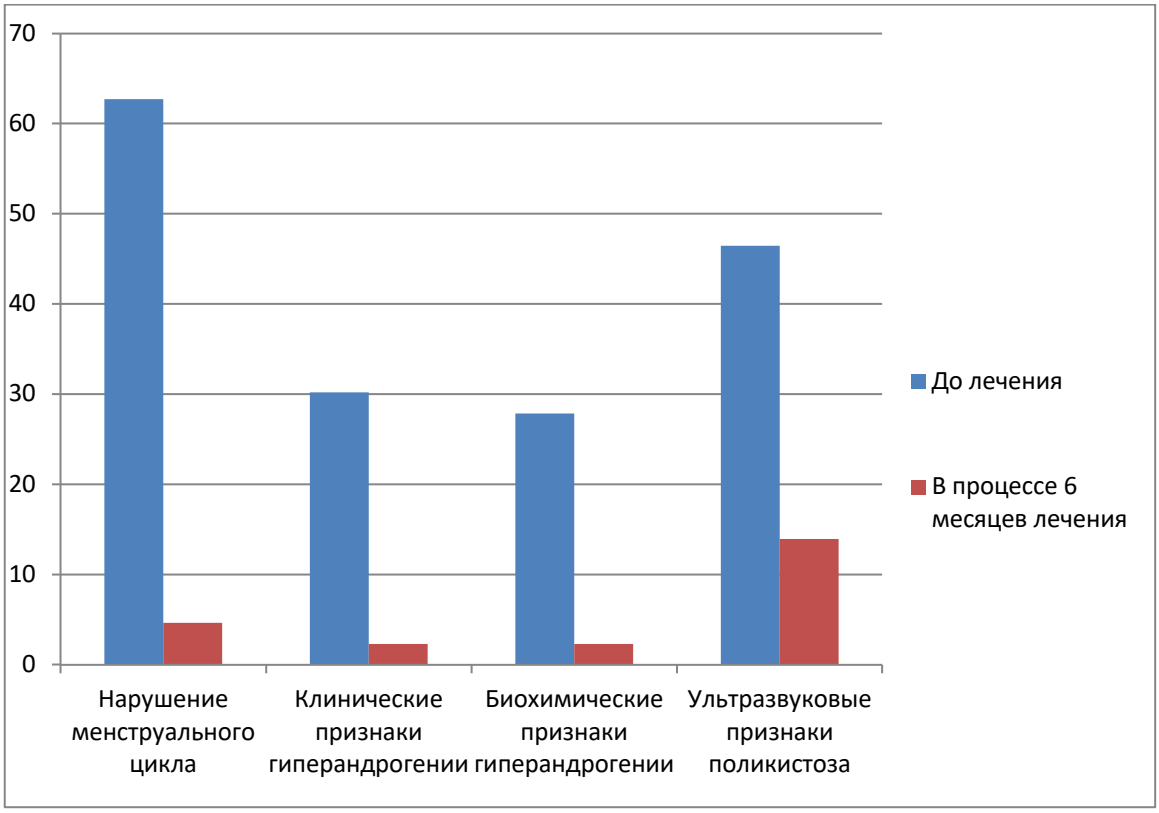


Рисунок 26. Динамика проявлений синдрома поликистозных яичников в процессе лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ (n=43)

После 6 месяцев лечения с помощью 3мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ у пациенток с СПКЯ отмечалось выраженное уменьшение проявления гиперандрогении (снижение выраженности акне и себореи с 30,2% (n=13) до 2,3% (n=1), устранение биохимических признаков гиперандрогенного профиля с 27,9% (n=8) до 2,3% (n=1)) (Рисунок 26). Также в процессе лечения отмечалось значительное улучшение ультразвуковой картины и восстановление нарушенного менструального цикла у большей части пациенток (с 46,5% до 13,95% уменьшилось проявление СПКЯ по данным УЗИ органов малого таза, с 62,7% до 4,65% отмечалась нормализация менструальных выделений). Учитывая данные, представленные на рисунке 26, применение 3мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ характеризуется значительным воздействием на клинические и лабораторно-инструментальные проявления СПКЯ, особенно учитывая благоприятное влияние на андрогенный профиль.

У 1 пациентки (2,32%) выявились признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей, что потребовало отмены эстроген-гестагенных препаратов и

консультации врача-сердечно-сосудистого хирурга. Следует отметить, что данная пациентка на 4-м месяце проводимой терапии была госпитализирована с новой коронавирусной инфекцией и двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией, КТ-1. В дальнейшем пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-гинеколога, сосудистого хирурга.

Кроме того, производился анализ ответных реакций гемостатической системы на данный вид гормонального лечения в зависимости от массы тела пациенток. Установлено, что у пациенток с нормальным индексом массы тела после применения дроспиренона в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола некоторые параметры гемостаза имели тенденцию к ухудшению (Таблица 32). Так, было отмечено некоторое укорочение АЧТВ на 3,5%, что возможно свидетельствует о повышении риска тромбообразования. Об отрицательных результатах применения данного КОК свидетельствует и снижение концентрации протеина С на 4,9%, увеличение уровня гомоцистеина на 24,0%, что, вероятно, обусловлено экзогенным поступлением эстрогенов в составе КОК.

Таблица 32. Динамика параметров гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой тела при лечении КОК (дроспиренон 3 мг в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола)

Показатели системы гемостаза	До лечения (n=21)	На фоне лечения (n=21)
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	284,8±14,2	321,6±12,2**
Фибриноген, г/л	3,24±0,11	3,29±0,15
Тромбиновое время, сек.	15,84±0,36	14,67±0,32*
Фибринолитическая активность, мин	11,0±1,04	10,05±0,92
Активированное частичное тромбо-пластиновое время, сек	29,86±0,41	28,03±0,38*
Антитромбин III, %	107,5±2,55	106,0±3,02
ПротеинС,%	100,4±2,83	95,3±2,52*

Протеин S, %	92,03±1,75	93,23±2,02
Протромбин, %	103,4±2,03	105,5±2,12
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,28±0,27	11,51±0,43**

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$).

Однако результаты матричного корреляционного анализа показали, что данный вариант гормонального лечения сопряжен также и с наличием положительных эффектов на систему гемостаза (Таблица 33).

Во-первых, на фоне лечения отчетливо проявляется обратная зависимость между содержанием тромбоцитов и тромбиновым временем, что косвенно свидетельствует об усилении антикоагулянтной активности.

Во-вторых, выраженный положительный коэффициент корреляции тромбоцитов и протеина S также позволяет предположить наличие усиления антикоагулянтной активности.

В-третьих, уменьшение патологической обратной зависимости между тромбиновым временем и АЧТВ связано с активацией взаимосвязей в системе ингибирования свертывания крови.

В-четвертых, важно отметить исчезновение в процессе лечения патологической взаимосвязи между гомоцистеином и антитромбином III, так как до лечения отмечалась следующая тенденция: при больших значениях антитромбина III наблюдался высокий уровень гомоцистеина, что повышает риск цитотоксического повреждения сосудов микроциркуляторного русла.

В то же время результаты корреляционного анализа продемонстрировали и отрицательные эффекты применения дроспирена в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола. Что проявилось в исчезновении физиологически обоснованной прямой корреляционной зависимости между АЧТВ и протеином S, а также между протеином S и антитромбином III.

Таблица 33. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой тела на фоне лечения (дроспиренон 3 мг в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола)

Показатели	Фибри-ноген	Тромбиновое Время	Фиборинолит. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Про-Тромбин	Гомоцис-теин
Тромбоциты	–0,110 +0,117	–0,030 **+0,443***	+0,228 +0,339	+0,235 +0,169	+0,390 +0,282	+0,047 +0,250	+0,340 **+0,591***	+0,315 –0,230	**–0,571*** –0,174
Фибриноген	1,000	+0,041 –0,166	+0,217 +0,379	–0,051 +0,088	–0,101 +0,052	+0,427 +0,086	+0,251 –0,046	–0,168 –0,053	–0,081 –0,084
Тромбино-вое время		1,000	–0,017 –0,296	–0,345 +0,100	–0,324 **–0,535***	-0,068 –0,117	**–0,552*** –0,372	+0,198 +0,354	–0,132 +0,345
Фибринолит. активность			1,000	+0,067 +0,021	+0,161 +0,371	-0,221 –0,011	+0,320 +0,064	+0,014 –0,204	–0,033 –0,241
АЧТВ				1,000	–0,028 –0,100	+0,091 +0,146	**+0,428*** –0,226	–0,208 +0,050	+0,160 +0,333
АТIII					1,000	+0,056 +0,038	**+0,400*** +0,353	+0,087 –0,0225	**+0,405*** +0,058
Протеин С						1,000	–0,009 +0,120	+0,063 –0,082	+0,262 **+0,434***
Протеин S							1,000	+0,177 –0,145	+0,098 +0,135
Протромбин								1,000	+0,082 +0,202

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения до начала лечения, нижние – на фоне лечения; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 34. Динамика параметров системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела на фоне лечения КОК (дроспиренон + 20 мкг этинилэстрадиола)

Показатели системы гемостаза	До лечения (n=22)	На фоне лечения (n=22)
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	296,7±14,7	252,8±12,9**
Фибриноген, г/л	3,42±0,18	3,37±0,19
Тромбиновое время, сек.	14,00±0,96	13,45±0,51
Фибринолитическая активность, мин	10,33±1,04	8,85±0,80*
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	26,30±0,66	25,16±0,69
Антитромбин III, %	101,7±1,95	97,9±2,84
ПротеинС,%	95,90±3,02	91,25±2,69
Протеин S, %	91,13±1,68	97,21±2,43*
Протромбин, %	114,0±3,36	131,1±4,39**
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,04±0,78	12,92±0,70*

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$)

Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение КОК, содержащих 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, у пациенток с СПКЯ и нормальным индексом массы тела оказывает положительное влияние исключительно на характер взаимосвязей внутри гемостатической системы, однако не способствует улучшению показателей в комплексе, вызывая сдвиг системы гемостаза в сторону прокоагулянтной активности.

Анализ терапевтической эффективности применения дроспиренон-содержащих КОК с 20 мкг этинилэстрадиола у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела продемонстрировал сходные результаты с таковыми при анализе пациенток с СПКЯ и нормальным индексом массы тела (Таблица 34).

Необходимо отметить уменьшение активности естественных антикоагулянтов (снижение фибринолитической активности на 14,3% и повышение протромбина на 15,0% на фоне тенденции к снижению уровня антитромбина III и протеина С). Повышение концентрации гомоцистеина на 17,0% может быть связано с усилением цитотоксических реакций.

Среди положительных эффектов данного варианта лечения стоит отметить динамику уровня протеина S (повышение на 6,7%) и снижение количества тромбоцитов на 14,8%, что свидетельствует об определенномположительном влиянии на систему гемостаза. Однако, такое незначительное повышение уровня протеина S может быть обусловлено компенсаторной реакцией организма на снижение концентрации протеина С – основного ингибитора свертывания.

Проведение матричного корреляционного анализа позволило уточнить эффективность лечения на основании изменения внутренних взаимосвязей в системе гемостаза у пациенток с избыточной массой тела (Таблица 35).

Во-первых, усиление обратной зависимости между гомоцистеином и тромбоцитами следует отнести к отрицательным результатам лечения, так как низкий уровень тромбоцитов был ассоциирован с повышением концентрации гомоцистеина, что свидетельствует об увеличении риска тромботических осложнений.

Во-вторых, отрицательная корреляционная связь между протеином С и протромбином после лечения нивелировалась, что следует отнести к отрицательным эффектам проводимого лечения.

Среди положительных эффектов следует обратить внимание на уменьшение патологической прямой зависимости между фибринолитической активностью и протеином S, а также коэффициента парной корреляции между фибриногеном и антитромбином III.

Таблица 35. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела на фоне лечения 3 мг дроспиренонаи 20 мкг этинилэстрадиола

Показатели	Фибри-ноген	Тромбиновое Время	Фибринолит. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Про-тромбин	Гомоцис-теин
Тромбоциты	–0,067 +0,129	–0,195 –0,031	–0,301 –0,332	+0,312 –0,171	+0,361 +0,150	–0,135 +0,114	–0,270 +0,026	–0,049 +0,186	–0,258 **–0,480***
Фибриноген	1,000	+0,185 +0,153	+0,085 +0,136	–0,229 –0,184	**+0,442*** +0,304	+0,158 +0,105	+0,171 +0,120	–0,226 +0,277	–0,226 –0,113
Тромбиновое Время		1,000	+0,214 +0,107	–0,117 –0,002	+0,150 +0,453*	–0,292 –0,102	+0,174 +0,131	+0,141 –0,085	–0,033 +0,078
Фибринолит. активность		-	1,000	+0,008 +0,025	+0,109 –0,054	–0,001 +0,117	**+0,412*** +0,168	–0,144 –0,179	+0,174 +0,094
АЧТВ				1,000	+0,249 +0,282	–0,340 –0,198	**-0,452*** –0,200	+0,399 +0,157	–0,264 +0,098
АТIII					1,000	–0,331 –0,023	–0,047 –0,055	–0,118 –0,060	–0,136 –0,387
Протеин С						1,000	+0,153 +0,246	**–0,509*** **+0,106**	–0,043 +0,137
Протеин S							1,000	–0,259 –0,038	+0,055 +0,076
Протромбин								1,000	–0,040 +0,183

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения до начала лечения, нижние – на фоне лечения; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Обобщив данные результаты, необходимо отметить, что анализ корреляционных зависимостей не дает прямого ответа на вопрос о положительном воздействии 3 мг дроспирена в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола у пациенток с различной массой тела, что требует дополнительного наблюдения в динамике с контролем клинических показателей. Однако, в ходе исследования мы произвели оценку изменений каждого показателя в процентах от исходного уровня, что позволило нивелировать различия в состоянии системы гемостаза до лечения у данной группы пациенток.

Установлено, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела однонаправленная динамика 5 показателей из 10 была выражена достоверно сильнее, чем у пациенток с нормальной массой тела (Таблица 36).

Так, снижение тромбинового времени и количества тромбоцитов, а также увеличение концентрации протеина S свидетельствует о благоприятном влиянии на систему гемостаза у пациенток с избыточной массой тела. Однако уменьшение концентрации антитромбина III и значительное увеличение уровня протромбина и гомоцистеина отражают отрицательные взаимосвязи.

Анализ данного дисбаланса вероятно свидетельствует о том, что прокоагулянтная активность 3 мг дроспиренона в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола на показатели системы гемостаза у пациенток с метаболическим синдромом менее выражена. Данный механизм может быть положен в основу рекомендациям по лечению пациенток с СПКЯ в зависимости от метаболического статуса.

Таблица 36. Сравнительная оценка влияния 3 мг дроспиренона + 20 мкг этинилэстрадиола на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от массы тела

Показатели системы гемостаза	Нормальная масса тела	Ожирение	Терапевтически оправданная динамика
Тромбоциты	+13,0 ± 0,94	–14,8 ± 1,39*	Снижение
Фибриноген	0,00	–1,5 ± 0,10	Снижение
Тромбиновое время	–4,9 ± 0,25	–3,9 ± 0,26*	Повышение
Фибринолитическая активность	–8,7 ± 0,62	–14,3 ± 1,25**	Повышение
Активированное частичное тромбопластиновое время	–3,4 ± 0,22	–3,3 ± 0,24	Повышение
Антитромбин III	+1,4 ± 0,14	–3,8 ± 0,27*	Повышение
Протеин С	–5,1 ± 0,27	–4,8 ± 0,29	Повышение
Протеин S	+1,0 ± 0,11	+6,7 ± 0,41**	Повышение
Протромбин	+2,0 ± 0,16	+15,0 ± 1,49***	Снижение
Гомоцистеин	+24,0 ± 2,19	+17,0 ± 1,83***	Снижение

Примечание: все данные представлены в процентах от исходного уровня; надстрочными индексами отмечена достоверность различия динамики показателей в течение 6 месяцев лечения (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

Таблица 37. Динамика метаболических показателей у пациенток с синдромом поликистозных яичников при применении 3 мг дроспиренона в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола

Метаболические показатели	Пациентки с нормальной массой тела (n=21)		Пациентки с ожирением (n=22)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения

Индекс массы тела	21,9±0,18	22,1±0,19	29,9±0,22	30,6±0,24*
АД систол., мм рт.ст.	120±1,73	122±1,79	129±1,82	133±1,97
АД диастол., мм рт.ст.	81±1,24	80±1,21	86±1,29	88±1,25
Триглицериды, ммоль/л	2,14±0,10	2,05±0,09	2,34±0,12	2,30±0,11
Общий холестерин, ммоль/л	4,22±0,16	4,07±0,15	5,19±0,20	5,87±0,23
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,20±0,04	1,23±0,05	1,10±0,03	1,03±0,03
Коэффициент атерогенности	2,51±0,08	2,31±0,06*	3,72±0,11	4,70±0,19**
Глюкоза, ммоль/л	4,72±0,18	4,57±0,17	5,18±0,19	5,46±0,22
Инсулин, мкЕ/мл	11,0±0,23	10,6±0,21	13,8±0,36	14,9±0,41
Индекс инсулино-резистентности	2,31±0,09	2,15±0,07	3,18±0,12	3,62±0,17**

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$)

Изучение динамики метаболических параметров у пациенток с синдромом поликистозных яичников доказало объективность высказанных нами ранее предположений о том, что нарушение обмена углеводов и липидов не дает реализоваться в полной мере полисистемному положительному влиянию КОК с 3 мг дроспиреноном и 20 мкг этинилэстрадиола, целью которого и явилось назначение данного препарата. (Таблица 37).

Если у пациенток с нормальной массой тела отмечалось достоверное снижение коэффициента атерогенности на 8,0% при благоприятной динамике других показателей, то на фоне избыточной массы тела и ожирения отмечалось четкое увеличение индекса массы тела (на 2,3%), коэффициента атерогенности (на 26,3%) и индекса инсулинорезистентности (на 13,8%). Следовательно, выраженность метаболического синдрома после гормонального лечения только возросла.

Корреляционный анализ лишь подтвердил негативное влияние избыточной массы тела на фоне проводимого гормонального лечения с учетом

его влияния на параметры системы гемостаза и риска ВТЭО у пациенток с синдромом поликистозных яичников (Таблица 38).

Таблица 38. Корреляционная матрица основных показателей гемостаза и метаболических параметров у женщин с синдромом поликистозных яичников при применении 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола

Показатели	Протром-бин	Фибриноли-тическая активность	Индекс массы тела	Коэфф. атероген.	Индекс инсулино-резистент-ности
Тромбоциты	+0,054 +0,149	–0,202 –0,064	+0,081 +0,133	+0,101 +0,132	+0,090 +0,103
Протромбин	1,000	–0,202 **–0,415***	+0,183 **+0,461***	+0,088 **+0,429***	+0,112 **+0,466***
Фибринолитичес-кая активность		1,000	–0,180 **–0,492***	–0,164 **–0,432***	–0,146 +0,209
Индекс массы тела			1,000	+0,107 **+0,505***	+0,226 **+0,492***
Коэффициент атерогенности				1,000	**+0,417*** **+0,543***

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – женщины с нормальной массой тела, нижние – с ожирением. Звездочкой отмечены достоверные значения коэффициентов корреляции.

Отчетливо видно, что повышение уровня протромбина в крови у пациенток с наличием избыточной массы тела коррелировало со снижением фибринолитической активности, повышением массы тела, коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности. Также снижение фибринолитической активности было обусловлено повышенным индексом массы тела и высокими значениями коэффициента атерогенности.

После отмены гормональной терапии 30 пациенткам, планирующим беременность, была назначена преконцепционная подготовка, согласно клиническим рекомендациям включающая: модификацию образа жизни (продолжение соблюдения сбалансированной диеты и регулярных умеренных физических нагрузок), применение препаратов фолиевой кислоты в дозировке

400 мкг на 2-3 месяца. Через 3 месяца производилась оценка частоты наступления беременности. Было отмечено, что у 17 пациенток (56,7%) определялась прогрессирующая маточная беременность по данным ультразвукового исследования органов малого таза и уровня β-ХГЧ в анализах крови. В дальнейшем им было рекомендовано: наблюдение врача-гинеколога по месту жительства, контроль УЗИ малого таза в динамике, проведение терапии, направленной на пролонгирование беременности. У 1 пациентки (3,33%) наблюдалась правостороння трубная беременность, что потребовало проведение лапароскопической тубэктомии. Остальным пациенткам, не реализовавшим репродуктивную функцию, была рекомендована консультация врача-репродуктолога, продолжение модификации образа жизни.

Таким образом, следует сделать вывод о том, что гормональная коррекция СПКЯ с помощью 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола оказывает значительное воздействие на клинические признаки гиперандрогении, способствует снижению овариального объема по данным ультразвукового исследования органов малого таза, что безусловно относится к благоприятным эффектам на патогенетическое звено синдрома поликистозных яичников. Однако, ввиду мультифакториального характера этиопатогенза СПКЯ, обусловленного тесной взаимосвязью с обменными процессами и риском кардиометаболических осложнений, динамика метаболических показателей и параметров системы гемостаза у пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела не отражает наличие положительного воздействия проводимого гормонального лечения. Наличие компонентов метаболического синдрома у пациенток с СПКЯ оказывает отрицательное воздействие на результаты гормонального лечения, усугубляя нарушения в системе гемостаза, а также обмена углеводов и липидов, что способствует повышению риска тромботических осложнений и снижение эффективности проводимого лечения, несмотря на значительное улучшение динамики клинических проявлений поликистоза яичников.

Кроме того, следует отметить повышение риска тромботических осложнений у пациенток с СПКЯ на фоне приема эстроген-гестагенных

препаратов, содержащих дроспиренон. При появлении дополнительных немодифицируемых факторов риска (оперативное лечение, иммобилизация, травма, новая коронавирусная инфекция, особенно в сочетании с поражением легочной ткани) целесообразно решить вопрос о проведении антикоагулянтной терапии.

Наша исследование включило также анализ эффективности коррекции метаболических показателей и параметров гемостаза у пациенток с СПКЯ с помощью 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. На фоне проводимого гормонального лечения отмечалось купирование клинических проявлений гиперандрогении в виде себореи и акне, уменьшение объема яичников до 2-4 $см^3$по данным ультразвукового исследования органов малого таза. Также выявлялись значительные улучшения биохимических показателей: снижение соотношения ЛГ/ФСГ < 2,0; снижение уровня общего тестостерона < 2,5 нмоль/л. Побочные эффекты в виде головной боли, масталгии (2,5%), ациклических маточных кровотечений (5%) отмечались непродолжительное время и не потребовали отмены назначенного лечения. Таким образом, применение 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ обладает еще большей эффективностью на характерные признаки поликистоза яичников по сравнению с предыдущим вариантом гормонального лечения, что проявляется большим уменьшением объема яичников до нормальных значений по данным УЗИ органов малого таза.

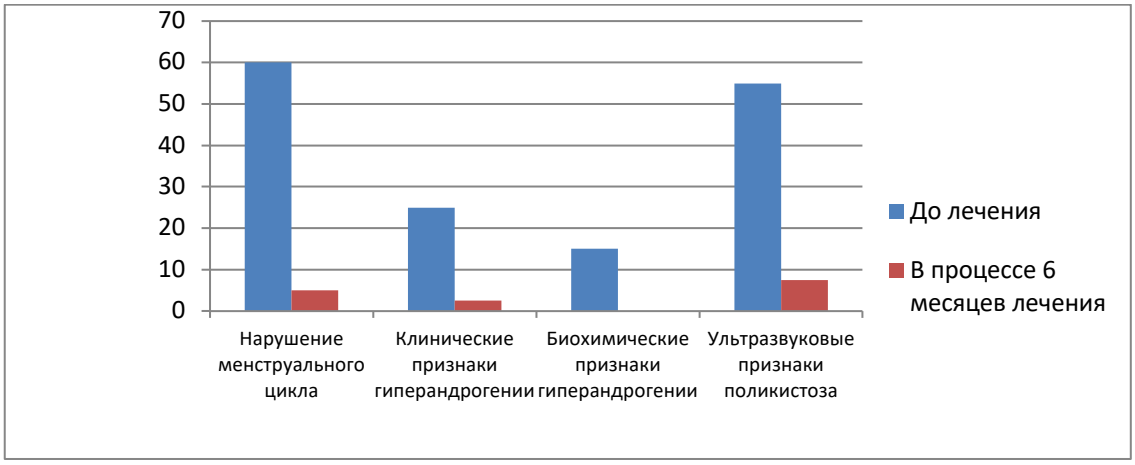


Рисунок 27. Динамика проявлений синдрома поликистозных яичников в процессе лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 30 мкг ЭЭ (n=40)

По данным рисунка 27 отмечается значительное улучшение в процессе 6 месяцев лечения помощью 3 мг дроспиренона и 30 мкг ЭЭ в виде уменьшения выраженности проявлений гиперандрогении (акне и себореи с 25% (n=10) до 2,5% (n=1), купирование биохимических проявлений гиперандрогении), уменьшения ультразвуковых проявлений СПКЯ с 55% (n=22) до 7,5% (n=3). Таким образом, данный вариант является предпочтительным при наличии синдрома поликистозных яичников и андрогензависимой форме дерматопатии или присутствии биохимичесикх проявлений СПКЯ в сочетании с нарушением менструального цикла по типу олиго-, аменореи.

Помимо подтверждения эффективности проводимого гормонального лечения, производилась оценка динамики метаболических и гемостатических параметров с целью изучения влияния на риск развития ВТЭО.

Модификация гормональной терапии путем повышения дозы этинилэстрадиола до 30 мкг достоверно не улучшила гемостатические показатели, а, наоборот, характеризовалась ухудшением данных параметров (Таблица 39).

Таблица 39. Параметры системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой тела **(**Змгдроспиренона + 30 мкг этинилэстрадиола**)**

Показатели системы гемостаза	До лечения (n=20)	На фоне лечения (n=20)
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	287,4±16,6	313,8±13,6*
Фибриноген, г/л	2,91±0,17	3,04±0,16
Тромбиновое время, сек.	15,77±0,47	14,44±0,41*
Фибринолитическая активность, мин	12,55±1,06	11,45±1,11
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	28,97±0,86	28,00±0,97
Антитромбин III, %	98,90±1,69	99,95±2,80
ПротеинС,%	105,3±3,71	108,1±4,24
Протеин S, %	92,94±1,75	94,73±2,56
Протромбин, %	96,47±2,13	107,1±3,14**
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,77±0,39	11,16±0,48**

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$;** – $p<0,01$).

Так, отмечалось повышение количества тромбоцитов на 9,4%, что сопоставимо с таким же эффектом дроспиренона в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола.

Увеличение количества тромбоцитов ассоциируется с наличием нарушений в системе микроциркуляторного русла, развитием воспалительных реакций. Также при анализе системы гемостаза при лечении отмечалось повышение концентрации протромбина более, чем на 10% и гомоцистеина на 14,2%.

Таблица 40. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой тела на фоне лечения(3 мг дроспиренона + 30 мкг этинилэстрадиола)

Показатели	Фибри-ноген	Тромбиновое время	Фибринолит. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Про-тромбин	Гомоцис-теин
Тромбоциты	+0,137 **–0,361***	–0,084 +0,019	+0,300 +0,333	–0,383 +0,009	+0,194 +0,095	+0,054 +0,001	–0,162 +0,102	+0,120 +0,007	–0,254 +0,006
Фибриноген	1,000	–0,114 +0,018	–0,277 **–0,404***	+0,003 –0,007	+0,077 **+0,357***	+0,060 **+0,360***	+0,114 –0,330	–0,021 –0,168	+0,093 +0,193
Тромбиновое время		1,000	+0,220 –0,206	–0,195 –0,323	**–0,391*** –0,248	+0,182 +0,246	–0,114 +0,024	+0,340 +0,022	+0,281 +0,189
Фибринолитическая активность			1,000	+0,025 –0,056	**–0,422*** **–0,425***	–0,084 **–0,404***	**–0,442*** +0,237	**+0,381*** –0,044	–0,151 +0,343
АЧТВ				1,000	–0,255 –0,207	**–0,367*** +0,008	–0,171 **–0,489***	+0,063 –0,002	–0,162 +0,061
АТIII					1,000	+0,138 **–0,486***	+0,016 +0,140	+0,038 **–0,373***	–0,321 –0,191
Протеин С						1,000	–0,264 –0,230	–0,257 **–0,444***	+0,235 –0,078
Протеин S							1,000	–0,202 –0,188	–0,032 –0,143
Протромбин								1,000	**–0,405*** **+0,390***

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения до начала лечения, нижние – на фоне лечения; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 41. Параметры системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела при применении 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола

Показатели системы гемостаза	До лечения (n=20)	На фоне лечения (n=20)
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	286,3±13,8	324,9±15,1*
Фибриноген, г/л	3,38±0,20	3,64±0,20
Тромбиновое время, сек.	13,33±0,54	11,49±0,44*
Фибринолитическая активность, мин	9,55±0,94	7,60±0,81*
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	27,23±0,40	24,74±0,31*
Антитромбин III, %	99,40±1,74	90,90±1,81**
ПротеинС,%	95,65±2,77	91,50±3,28
Протеин S, %	92,82±1,52	87,75±2,36*
Протромбин, %	101,1±1,61	116,6±2,63***
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,48±0,59	12,90±0,51*

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$;** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

Анализ корреляционных зависимостей среди параметров ингибиторов свертывания и коагуляционного звена гемостаза у пациенток с нормальной массой тела показал значительные изменения в процессе лечения (Таблица 40). Наблюдалось 14 достоверно изменившихся коэффициентов корреляции.

Среди положительных моментов динамики коэффициентов корреляции следует отметить появление отрицательной зависимости между фибриногеном и тромбоцитами, антитромбином III и протромбином, протеином С и протромбином, исчезновение прямой зависимости между фибринолитической активностью и протромбином, обратной зависимости между фибринолитической активностью и протеином S, а также появлениепрямой зависимости между фибриногеном с антитромбином III и протеином С, что свидетельствует в пользу активации ингибиторов свертывания. К

неблагоприятным исходам проведенного лечения следует отнести появление обратной зависимости между фибринолитической активностью и фибриногеном, и положительной корреляционной связи между гомоцистеином и протромбином.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что у пациенток с СПКЯ и нормальным индексом массы тела применение 3 мг дроспиренона в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола оказывает положительное воздействие не только на нормализацию овариального объема, нивелирование признаков гиперандрогении, но и приводит к коррекции внутренних взаимосвязей между ингибиторами свертывания и коагуляционным звеном гемостаза, но это возможно обьяснить компенсаторными особенностями применения гормональной терапии.

Применение 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела приводит к серьезным изменениям гемостатических параметров в качестве побочного эффекта (Таблица 41).

Во-первых, значительно увеличилось количество тромбоцитов, что может свидетельствовать о нарушении процесса агрегации тромбоцитов и появлении нарушений микроциркуляторного звена.

Во-вторых, на 13,8% сократилось тромбиновое время, что может свидетельствовать об ускорении трансформации фибриногена в фибрин.

В-третьих, снизилась активность ингибиторов свертывания, что проявилось снижением фибринолитической активности на 20,4%, уменьшением концентрации антитромбина III на 8,6%, протеина С на 4,2%, протеина S на 5,1%. В-четвертых, увеличилась концентрация протромбина на 15,4%. В-пятых, увеличилось содержание в крови гомоцистеина на 12,3%.

Таким образом, динамика абсолютных значений показателей гемостаза свидетельствует о неблагоприятных эффектах применения 3 мг дроспиренона в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола на гемостатические параметры у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела.

Таблица 42. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела на фоне применения КОК(3 мг дроспиренона + 30 мкг этинилэстрадиола)

Показатели	Фибри-Ноген	Тромбиновое время	Фибринолит. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Про-тромбин	Гомоцис-Теин
Тромбоциты	**–0,402*** +0,222	+0,070 –0,261	–0,037 –0,274	+0,268 +0,227	+0,071 –0,300	**–0,575*** +0,043	**+0,474*** +0,105	+0,101 +0,203	+0,200 +0,325
Фибриноген	1,000	–0,224 –0,137	+0,277 +0,306	**–0,481*** –0,033	+0,055 –0,076	+0,217 +0,238	–0,159 –0,221	–0,012 **+0,405***	–0,122 +0,301
Тромбиновое Время		1,000	–0,212 +0,032	+0,153 –0,071	+0,019 +0,156	+0,355 +0,101	+0,041 +0,280	–0,119 –0,139	+0,120 –0,144
Фибринолитическая активность			1,000	–0,112 –0,313	+0,137 +0,293	+0,003 **–0,368***	–0,074 +0,225	+0,066 +0,066	–0,180 –0,171
АЧТВ				1,000	–0,102 +0,055	–0,197 **+0,419***	+0,250 +0,105	–0,042 –0,196	–0,079 +0,166
АТIII					1,000	+0,290 –0,105	+0,326 **+0,478***	–0,192 –0,153	–0,095 **–0,363***
Протеин С						1,000	–0,329 –0,196	–0,256 +0,168	–0,170 +0,161
Протеин S							1,000	+0,194 **–0,394***	+0,018 –0,157
Протромбин								1,000	–0,122 +0,287

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения до начала лечения, нижние – на фоне лечения; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 43. Влияние на показатели гемостазиограммы и уровень гомоцистеинав ходе применения 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от массы

Показатель системы гемостаза	Нормальная масса тела	Ожирение	Терапевтически оправданная динамика
Тромбоциты	+9,4 ± 0,78	+13,6 ± 1,18*	Снижение
Фибриноген	+4,5 ± 0,27	+8,0 ± 0,69**	Снижение
Тромбиновое время	–8,5 ± 0,72	–13,8 ± 1,22**	Повышение
Фибринолитическая активность	–8,8 ± 0,64	–20,5 ± 1,92***	Повышение
Активированное частичное тромбопластиновое время	–3,3 ± 0,25	–9,1 ± 0,80**	Повышение
Антитромбин III	+1,1 ± 0,09	–8,5 ± 0,69***	Повышение
Протеин С	+2,8 ± 0,17	–4,1 ± 0,29**	Повышение
Протеин S	+1,8 ± 0,13	–5,1 ± 0,31**	Повышение
Протромбин	+10,6 ± 0,85	+15,5 ± 1,37*	Снижение
Гомоцистеин	+14,2 ± 1,22	+12,3 ± 1,06	Снижение

тела

Примечание: все данные представлены в процентах от исходного уровня; надстрочными индексами отмечена достоверность различия динамики показателей через 6 месяцев от начала лечения (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

Анализ корреляционной матрицы показал, что данный вариант гормонального лечения ассоциирован с негативным воздействием на систему гемостаза и способствует повышению риска ВТЭО (Таблица 42). Исчезновение обратной зависимости между тромбоцитами и протеином С, тромбоцитами и фибриногеном, фибриногеном и АЧТВ, протеином С и АЧТВ свидетельствует об усилении роли коагуляционного звена гемостаза.

Некоторую дополнительную информацию дает сравнительный анализ воздействия гормонального лечения на гемостаз у пациенток с нормальной и избыточной массой тела (Таблица 43). Так, достоверно усиливается динамика показателей гемостаза при наличии ожирения или избыточной массы тела. Из 10

показателей более выраженные однонаправленные сдвиги были зафиксированы у 6, а изменение направления динамики было характерно для 3 показателей. И только динамика гомоцистеина не зависела от наличия метаболических нарушений у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Таким образом, следует отметить наличие дисбаланса между показателями коагуляционного звена и ингибиторами свертывания крови при проведении лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ, а также неблагоприятное влияние компонентов метаболического синдрома на гемостатические параметры, что способствует еще большей диссоциации показателей системы гемостаза.

Также производился анализ динамики метаболических параметров при проведении лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ (Таблица 44). Вне зависимости от индекса массы тела наблюдалось отсутствие положительной динамики показателей липидного и углеводного обмена у пациенток с СПКЯ при увеличении концентрации этинилэстрадиола.

Таблица 44. Динамика метаболических показателей у пациенток с синдромом поликистозных яичников при применении 3 мг дроспиренона в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола

Метаболические показатели	Пациентки с нормальной массой тела (n=20)		Пациентки с ожирением (n=20)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Индекс массы тела	22,6±0,19	23,0±0,22	30,7±0,29	31,9±0,33*
АД систол., мм рт.ст.	120±1,66	125±1,88*	134±1,98	139±2,04*
АД диастол., мм рт.ст.	81±1,30	84±1,40*	88±1,46	92±1,57*
Триглицериды, ммоль/л	2,12±0,12	2,18±0,14	2,36±0,15	2,41±0,18
Общий холестерин, ммоль/л	4,19±0,21	4,57±0,22	5,38±0,27	5,77±0,35
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,20±0,06	1,16±0,05	1,07±0,05	1,05±0,03

Коэффициент атерогенности	2,49±0,09	2,94±0,11*	4,02±0,15	4,50±0,17*
Глюкоза, ммоль/л	4,88±0,24	4,96±0,28	5,20±0,27	5,48±0,32
Инсулин, мкЕ/мл	11,1±0,37	13,0±0,43	14,9±0,42	15,8±0,48
Индекс инсулино-резистентности	2,41±0,08	2,87±0,11*	3,44±0,14	3,85±0,19**

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$)

У пациенток данной группы отмечалось повышение цифр артериального давления на 7-9% после лечения даже у пациенток с нормальным индексом массы тела. Необходимо отметить, что такая реакция коррелировала с увеличением массы тела ($\rho = +0,408$; $p<0,05$), коэффициентом атерогенности ($\rho = +0,460$; $p<0,05$) и индексом инсулинорезистентности ($\rho = +0,517$; $p<0,01$).

Отрицательная динамика параметров обмена углеводов и липидов и их влияние в процессе лечения на патологические изменения в системе гемостаза подтвердилась с помощью корреляционного анализа.

Установлено, что большинство достоверных коэффициентов корреляции отражают патологический характер взаимосвязей между показателями гемостатической системы и метаболическими параметрами, при этом, если у пациенток с нормальным индексом массы тела было зарегистрировано 4 таких коэффициента, то при наличии избыточной массы тела – 19. Таким образом, неоспоримо достоверное влияние метаболического синдрома на гемостатические параметры и возникновение нежелательных взаимосвязей между прокоагулянтными и противосвертывающими компонентами, что повышает риск развития кардиометаболических осложнений.

Таблица 45. Корреляционные взаимосвязи между метаболическими и гемостатическими показателями у пациенток с синдромом поликистозных яичников при лечении с применением 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола

Показатели	Фибрино-ген	Тромбиновое время	Фибринолит. активность	АТ III	Протромбин	Индекс массы тела	Коэфф. атероген-ности	Индекс инсулино-резистентности
Тромбоциты	+0,322 **+0,480***	+0,277 +0,364	–0,185 **–0,449***	–0,228 **–0,512***	**+0,426*** **+0,557***	+0,207 **+0,461***	+0,302 **+0,477***	+0,206 **+0,427***
Фибриноген	1,000	+0,112 +0,290	–0,111 –0,349	**–0,419*** **–0,464***	+0,396 **+0,502***	+0,119 **+0,413***	+0,278 **+0,445***	+0,250 **+0,465***
Тромбиновое время		1,000	–0,292 –0,164	–0,306 –0,338	**+0,456*** **+0,423***	+0,224 +0,280	+0,213 **+0,419***	+0,200 +0,248
Фибринолит. активность			1,000	+0,102 +0,144	–0,088 –0,203	–0,166 –0,092	–0,308 –0,220	–0,044 –0,192
Антитромбин III				1,000	–0,265 –0,319	–0,241 **–0,452***	–0,109 –0,288	–0,237 **–0,449***
Протромбин					1,000	+0,197 **+0,422***	+0,253 +0,346	+0,352 **+0,481***
Индекс массы тела						1,000	**+0,462*** **+0,490***	**+0,427*** **+0,563***
Коэффициент атерогенности							1,000	+0,380 **+0,427***

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – значения коэффициентов корреляции у пациенток с нормальной массы тела, нижние – с ожирением; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

После отмены гормональной терапии 30 пациенткам, планирующим беременность, была назначена преконцепционная подготовка, согласно клиническим рекомендациям включающая: модификацию образа жизни (продолжение соблюдения сбалансированной диеты и регулярных умеренных физических нагрузок), применение препаратов фолиевой кислоты в дозировке 400 мкг на 2-3 месяца. Через 3 месяца производилась оценка частоты наступления беременности. Было отмечено, что у 18 пациенток (60%) определялась прогрессирующая маточная беременность по данным ультразвукового исследования органов малого таза и уровня β-ХГЧ в анализах крови. В дальнейшем им было рекомендовано: наблюдение врача-гинеколога по месту жительства, контроль УЗИ малого таза в динамике, проведение терапии, направленной на пролонгирование беременности. У 2 пациенток (6,7%) отмечались признаки неразвивающейся беременности малого срока (до 12 недель беременности), что потребовало проведение вакуум-аспирации содержимого полости матки с направлением материала на гистологическое исследование. Остальным пациенткам, не реализовавшим репродуктивную функцию, была рекомендована консультация врача-репродуктолога, продолжение модификации образа жизни.

Обобщив приведенные результаты, следует отметить, что применение дроспиренон-содержащих КОК и этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ характеризуется дискретным влиянием на параметры системы гемостаза и обмена липидов и углеводов, а наличие ожирения или избыточной массы тела как компонентов метаболического синдрома усугубляет дисбаланс в структуре взаимосвязей ингибиторов свертывания и прокоагулянтных факторов, а также приводит к нарушению их взаимодействия с метаболическими показателями. Таким образом, несмотря на явные улучшения проводимого гормонального лечения со стороны воздействия на клинические проявления поликистоза яичников (уменьшение объема яичников, устранение признаков андроген-зависимой дерматопатии), динамика гемостатических и метаболических параметров показывает отрицательное влияние данного варианта лечения на

кардиометаболический фон, что способствует повышению риска развития тромботических осложнений, особенно при появлении дополнительных немодифицируемых факторов риска в виде коронавирусной инфекции, вирусной пневмонии, иммобилизации. В таких случаях целесообразно проведение антикоагулянтной терапии в профилактических дозах.

5.3. Эффективность применения хлормадинон ацетата с этинилэстрадиолом у пациенток с синдромом поликистозных яичников

На следующем этапе исследования производился анализ эффективности применения 2 мг хлормадинон ацетата в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола. Хломадинона ацетат обладает антиандрогенным действием за счет конкурентного связывания с андрогеновыми рецепторами, что способствует благоприятному воздействию на этиопатогенетическое звено синдрома поликистозных яичников.

За счет антиандрогенного действия хлормадинон ацетата у 44 пациенток (n=100%), включенных в данную подгруппу, отмечалось значительное улучшение клинических проявлений андроген-зависимых форм дерматопатии. В процессе лечения снижалась выраженность акне, себореи и аллопеции, что безусловно характеризуется улучшением качества жизни пациенток.

Также производился анализ динамики объема яичников по данным ультразвукового исследования органов малого таза. Так, было отмечено, что на фоне лечения с помощью 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ наблюдалось постепенное снижение овариального объема и к 6 месяцу гормонального лечения достигло значений 3-5 $см^3$.

Побочные эффекты в виде головной боли, масталгии отмечались у 3 пациенток (6,8%), что не послужило поводом для отмены препарата, поскольку выявлялись на 5-6 месяце проводимого лечения.

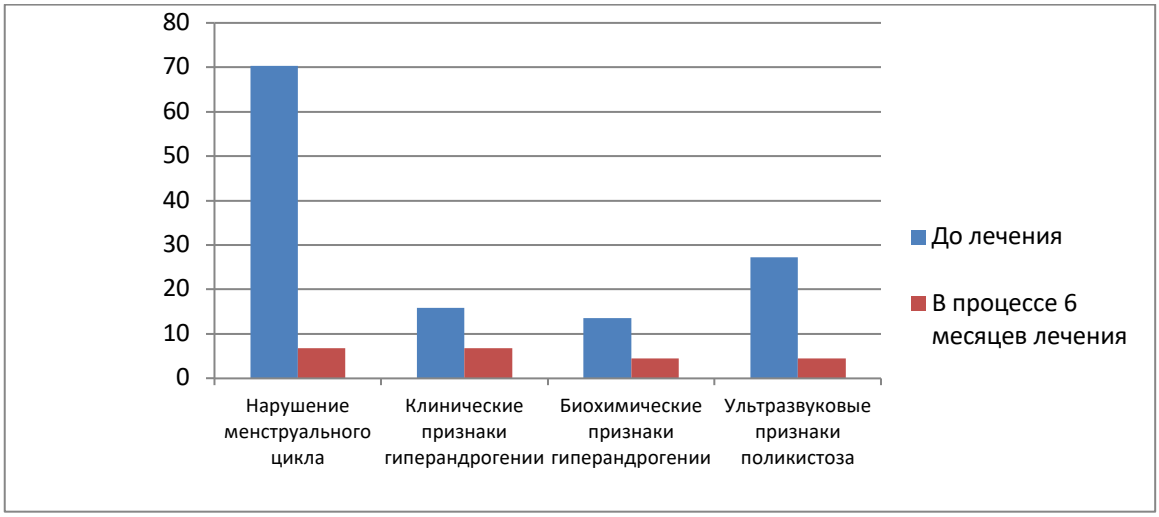


Рисунок 28. Динамика проявлений синдрома поликистозных яичников на фоне приема 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ (n=44)

По данным рисунка 28 в процессе лечения с помощью 2 мг хромадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ у пациенток с СПКЯ отмечается положительное воздействие в отношении снижения выраженности клинических проявлений СПКЯ (восстановление менструального цикла в 90% случаев, снижение выраженности клинических проявлений андрогении с 15,9% (n=7) до 6,8% (n=3). Вследствие чего следует заключить, что данный вариант лечения является эффективным в отношении купирования клинической симптоматики СПКЯ, однако влияние на андрогенный фон менее выражено по сравнению с дроспиренон-содержащими препаратами (6,8% и 4,5% случаев явлений гиперандрогении через 6 месяцев проводимого лечения по сравнению с 2,5% и 0% в случае 3 мг дроспиренона и 30 мкг ЭЭ).

Таким образом, применение 2 мг хлормадинон ацетата в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола способствует нормализации андрогенного профиля за счет антиандрогенного воздействия хлормадинон ацетата, а также приводит к уменьшению объема яичников, что является характерным проявлением поликистоза яичников. Вследствие чего следует заключить, что данный вариант гормонального лечения ассоциирован с эффективным воздействием на клинические проявления СПКЯ. Однако следует отметить менее выраженное воздействие данного варианта лечения на параметры гиперандрогенного

профиля по сравнению с дроспиренон-содержащими эстроген-гестагенными препаратами.

Следующая часть исследования была посвящена оценке влиния 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ на параметры системы гемостаза и показатели углеводного и липидного обмена у пациенток с СПКЯ с различной массой тела. Установлено, что при нормальном индексе массы тела данный вариант гормонального лечения не обладает достоверно значимым воздействием на параметры гемостаза (Таблица 46).

Таблица 46. Параметры гемостаза пациенток с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой тела на фоне применения 2 мг хлормадинон ацетата в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола

Показатели системы гемостаза	До лечения(n=22)	На фоне лечения (n=22)
Тромбоциты , тыс. Ед/мкл	314,8±15,0	303,0±12,5
Фибриноген, г/л	3,19±0,13	3,15±0,15
Тромбиновое время, сек.	15,74±0,32	14,47±0,33*
Фибринолитическая активность, мин	12,23±0,90	10,53±0,76
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	27,90±0,40	26,73±0,69
Антитромбин III, %	100,6±1,81	100,90±2,31
ПротеинС,%	98,90±2,35	92,93±2,23*
Протеин S, %	92,27±1,48	87,03±1,63*
Протромбин, %	99,77±1,74	104,5±2,86*
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,86±0,38	11,86±0,36*

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$)

Из 10 анализируемых нами параметров только уменьшение тромбинового времени на 8,9% свидетельствует о нивелировании риска тромбообразования,

тогда как достоверное изменение других показателей отражает неблагоприятное влияние данного варианта лечения.

Таблица 47. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой тела на фоне применения 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола

Показатели	Фибри-ноген	Тромбиновое время	Фибринолит. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Про-тромбин	Гомоцис-Теин
Тромбоциты	–0,160 +0,202	+0,034 +0,025	+0,141 –0,152	–0,083 **+0,409***	–0,143 –0,027	–0,042 –0,157	+0,026 +0,086	–0,180 –0,175	–0,075 +0,047
Фибриноген	1,000	+0,010 **–0,373***	+0,009 –0,245	+0,201 **+0,403***	–0,316 –0,076	–0,152 –0,021	+0,239 +0,133	–0,132 +0,010	–0,222 –0,066
Тромбиновое время		1,000	+0,295 +0,192	+0,219 +0,009	+0,012 –0,063	–0,352 –0,064	+0,140 –0,077	–0,063 +0,002	–0,184 –0,019
Фибринолитическая активность			1,000	+0,234 +0,065	–0,213 –0,244	+0,035 +0,170	–0,043 +0,153	–0,129 –0,042	**–0,411*** +0,113
АЧТВ				1,000	–0,093 –0,151	–0,161 +0,030	–0,108 +0,225	+0,210 +0,258	+0,043 +0,159
АТIII					1,000	+0,055 –0,028	–0,268 –0,114	+0,149 +0,224	+0,338 +0,022
Протеин С						1,000	–0,078 –0,147	+0,335 +0,137	+0,132 –0,281
Протеин S							1,000	-0,218	–0,020 –0,043
Протромбин								1,000	+0,117

Примечание: звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Корреляционный анализ показал, что исчезновение отрицательной корреляционный связи между фибринолитической активностью и гомоцистеином, появление прямой зависимости между АЧТВ и фибриногеном, тромбоцитами, отрицательной зависимости между фибриногеном и тромбоцитами позволяют рассматривать эти взаимосвязи как компенсаторные реакции организма.

У пациенток с избыточной массой тела применение 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола привело к разнонаправленным изменениям в системе гемостаза: увеличение тромбинового времени отражает снижение риска тромбообразования, уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени свидетельствует об обратном (Таблица 48). Впрочем, увеличение уровня гомоцистеина на 20,7% у данной группы пациенток, вероятно за счет изменения концентрации эстрогенов при применении эстроген-гестагенных препаратов, позволяет предположить активацию патологических цитостатических реакций.

Таблица 48. Параметры гемостаза и уровень гомоцистеина у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела при применении 2 мг хлормадинон ацетата в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола

Показатели системы гемостаза	До лечения (n=22)	На фоне лечения (n=22)
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	304,5±15,0	307,4±14,8
Фибриноген, г/л	3,15±0,14	3,30±0,17
Тромбиновое время, сек.	15,59±0,39	14,41±0,36*
Фибринолитическая активность, мин	13,43±0,90	12,13±0,97
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	27,32±0,37	24,46±0,83*
Антитромбин III, %	98,83±1,50	97,47±2,44
ПротеинС,%	99,67±2,83	96,80±2,50
Протеин S, %	91,88±1,50	88,62±1,84
Протромбин, %	107,9±2,59	111,3±2,98
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,48±0,39	12,65±0,48*

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$).

Анализ корреляционной матрицы выявил достаточно большое число достоверных значений коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (Таблица 49). Однако чаще всего динамика взаимосвязей в гемостатической системе носила положительный характер.

Об этом свидетельствовало: исчезновение прямой зависимости между тромбоцитами и АЧТВ, сохранение и даже усиление обратной зависимости между тромбоцитами и антитромбином III, появление отрицательного коэффициента корреляции между фибриногеном и протеином S, исчезновение обратной зависимости между фибринолитической активностью и антитромбином III, что свидетельствует о некотором снижении риска развития неблагопритяных исходов в отношении кардиоваскулярных осложнений на фоне гормонального лечения.

При сравнительном анализе эффективности данного варианта лечения у пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела установлено, что спектр относительных изменений имел специфическую картину (Таблица 50). Необходимо обратить внимание на то, что наличие избыточной массы тела или ожирения не оказывало существенного влияния на динамику параметров гемостатической системы. Неблагоприятное воздействие данного варианта консервативного лечения при наличии нормального индекса массы тела в большей степени проявилось в уменьшении фибринолитической активности и снижении концентрации протеина С, тогда как при наличии ожирения и избыточной массы тела в большей степени увеличивалась концентрация фибриногена в крови и снижалось АЧТВ.

Таблица 49. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и ожирением на фоне применении 2 мг хлормадинон ацетата в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-воевремя	Фибринолит. активность	АЧТВ	АТ III	Протеин С	Протеин S	Про-тромбин	Гомоцис-теин
Тромбоциты	–0,050 +0,156	–0,146 –0,275	+0,257 +0,315	**+0,414*** +0,261	**-0,432*** **–0,397***	–0,094 –0,079	+0,128 +0,009	+0,020 –0,060	**+0,420*** +0,170
Фибриноген	1,000	–0,170 –0,128	+0,287 +0,198	–0,027 –0,043	+0,077 –0,121	+0,114 +0,046	–0,049 **–0,352***	–0,081 –0,186	+0,107 –0,004
Тромбиновое время		1,000	+0,017 +0,176	–0,063 –0,340	–0,189 +0,191	+0,262 –0,082	+0,104 +0,103	+0,049 +0,157	–0,186 +0,089
Фибринолит. активность			1,000	+0,184 **–0,356***	–0,011 +0,012	**–0,418*** **–0,410***	–0,122 –0,036	+0,065 –0,120	+0,163 +0,025
АЧТВ				1,000	**–0,368*** –0,250	**–0,430*** +0,122	+0,192 +0,129	–0,203 +0,167	+0,106 –0,069
АТ III					1,000	–0,190 –0,340	–0,111 –0,160	–0,047 –0,016	–0,037 –0,220
Протеин С						1,000	–0,020 –0,031	+0,235 +0,289	–0,251 +0,281
Протеин S							1,000	–0,123 +0,139	+0,057 +0,122
Протромбин								1,000	+0,144 +0,163

Примечание: звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 50. Сравнительная оценка эффективности применения 2 мг хлормадинон ацетата в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от массы тела

Показатели системы гемостаза	Нормальная масса тела	Ожирение	Терапевтически оправданная динамика
Тромбоциты	–3,9 ± 0,24	+0,6 ± 0,03*	Снижение
Фибриноген	–1,3 ± 0,08	+4,8 ± 0,32**	Снижение
Тромбиновое время	–8,1 ± 0,65	–7,6 ± 0,61	Повышение
Фибринолитическая активность	–14,0 ± 1,48	–9,7 ± 0,78**	Повышение
Активированное частичное тромбопластиновое время	–4,2 ± 0,29	–10,5 ± 0,87***	Повышение
Антитромбин III	+0,3 ± 0,02	–1,4 ± 0,08	Повышение
Протеин С	–6,0 ± 0,38	–1,9 ± 0,11**	Повышение
Протеин S	–5,3 ± 0,36	–3,2 ± 0,20	Повышение
Протромбин	+4,7 ± 0,31	+3,4 ± 0,21	Снижение
Гомоцистеин	+20,3 ± 1,74	+20,7 ± 1,83	Снижение

Примечание: все данные представлены в процентах от исходного уровня; надстрочными индексами отмечена достоверность различия динамики показателей через 6 месяцев на фоне лечения (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

Также отсутствие значимого воздействия 2 мг хлормадинон ацетата в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола зарегистрировано и в системе инсулиновой регуляции метаболических реакций (Таблица 51). Установлено, что практически все метаболические параметры остались на уровне исходных значений. Согласно приведенным результатам имеются данные об определенной дезорганизации внутренних взаимосвязей между параметрами метаболического синдрома, поскольку достоверных значений коэффициентов корреляции практически не было выявлено.

Таблица 51. Динамика метаболических показателей у пациенток с синдромом поликистозных яичников при применении 2 мг хлормадинон ацетата в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола

Метаболические показатели	Пациентки с нормальной массой тела (n=22)		Пациентки с ожирением (n=22)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Индекс массы тела	23,0±0,24	23,2±0,25	30,9±0,37	31,5±0,43
АД систол., мм рт.ст.	118±1,48	121±1,56	131±2,02	134±2,19
АД диастол., мм рт.ст.	84±1,35	86±1,41	90±1,51	93±1,66
Триглицериды, ммоль/л	2,14±0,15	2,21±0,18	2,29±0,21	2,37±0,23
Общий холестерин, ммоль/л	4,25±0,29	4,41±0,31	5,26±0,45	5,49±0,48
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,17±0,08	1,14±0,07	1,11±0,06	1,02±0,05
Коэффициент атерогенности	2,22±0,09	2,67±0,11*	2,74±0,10	3,81±0,13**
Глюкоза, ммоль/л	4,87±0,32	4,71±0,30	5,26±0,44	5,33±0,46
Инсулин, мкЕ/мл	11,9±0,44	12,5±0,48	14,6±0,57	15,8±0,60
Индекс инсулино-резистентности	2,57±0,08	2,62±0,11	3,41±0,14	3,74±0,19

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$)

После отмены гормональной терапии 30 пациенткам, планирующим беременность, была назначена преконцепционная подготовка, согласно клиническим рекомендациям включающая: модификацию образа жизни (продолжение соблюдения сбалансированной диеты и регулярных умеренных физических нагрузок), применение препаратов фолиевой кислоты в дозировке 400 мкг на 2-3 месяца. Через 3 месяца производилась оценка частоты наступления беременности. Было отмечено, что у 20 пациенток (66,7%) определялась прогрессирующая маточная беременность по данным ультразвукового исследования органов малого таза и уровня β-ХГЧ в анализах

крови. В дальнейшем им было рекомендовано: наблюдение врача-гинеколога по месту жительства, контроль УЗИ малого таза в динамике, проведение терапии, направленной на пролонгирование беременности. У 1 пациентки (3,33%) отмечались признаки неразвивающейся беременности малого срока (до 12 недель беременности), что потребовало проведение вакуум-аспирации содержимого полости матки с направлением материала на гистологическое исследование. Остальным пациенткам, не реализовавшим репродуктивную функцию, была рекомендована консультация врача-репродуктолога, продолжение модификации образа жизни.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела оказывает благоприятное воздействие на клинические проявления андроген-зависимых форм дерматопатии и способствует снижению овариального объема, тем самым доказывая свою эффективность в качестве гормонального варианта лечения. Однако анализ приведенных результатов показал, что применение 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола не характеризуется положительным влиянием на показатели системы гемостаза и метаболические параметры, в свою очередь, не было отмечено и негативного воздействия на данные показатели при комплексной оценке корреляционного матричного и сравнительного анализа. Таким образом, несмотря на эффективность коррекции клинических проявлений СПКЯ с помощью 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ, данный вид гормонального лечения не ассоциирован со снижением риска развития кардиометаболических осложнений, однако и не вызывает серьезных прокоагулянтных сдвигов в системе гемостаза, и поэтому может явиться препаратом выбора для данной категории пациенток.

При анализе влияния гормонального лечения с помощью эстроген-гестагенных препаратов у пациенток с СПКЯ необходимо отметить, что применение дроспиренон-содержащих препаратов ассоциировано с большим риском возникновения тромботических осложнений по сравнению с

хлормадинон-содержащими препаратами. В связи с отсутствием достоверных литературных данных по влиянию гестагенов на прокоагулянтный статус следует предположить, что гестагенный компонент может способствовать усилению протромботической активности за счет меньшего протективного воздействия на этинилэстрадиол, входящий в состав эстроген-гестагенных препаратов. Таким образом, при проведении гормонального лечения у пациенток с СПКЯ и наличии дополнительных немодифицируемых факторов риска (иммобилизация, травма, оперативное лечение, новая коронавирусная инфекция, особенно в сочетании с вирусной пневмонией) с целью снижения вероятности тромботических осложнений рекомендовано решение вопроса о проведении антикоагулянтной терапии.

Также в ходе анализа проводимого лечения с помощью эстроген-гестагенных препаратов и предконцепционной подготовки у пациенток с СПКЯ на фертильность отмечается отсутствие достоверных различий в частоте наступления беременности между подгруппами.

5.4. Эффективность применения 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ, глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата у пациенток с синдромом поликистозных яичников

В связи с актуальной проблемой снижения рисков прокоагулянтной активности у данной группы пациентов, нами проведено исследование влияния глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата в составе комплексной терапии пациенток с СПКЯ. Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат обладает целым рядом свойств, способствующих улучшению и стабилизации параметров гемостаза за счет наличия в составе гликозаминогликанов, гепариноидов и дерматан сульфата.

Как известно, синдром поликистозных яичников относится к мультифакториальным патологическим состояниям, в патогенезе которого участвуют различные компоненты. Несомненна роль метаболического синдрома в развитии СПКЯ, что в свою очередь усугубляет состояние гемостатической

системы, способствуя повышению риска развития тромботических осложнений. Также немаловажную роль в генезе неблагоприятных кардиоваскулярных исходов СПКЯ играет формирование эндотелиальной дисфункции, что характеризуется поражением сосудов микроциркуляторного русла и ассоциировано с еще большим отрицательным воздействием на гемостатические показатели.

Таким образом, наличие метаболического синдрома, повышенного риска тромбообразования, маркеров эндотелиальной дисфункции у пациенток с синдромом поликистозных яичников способствует увеличению риска развития негативных клинических исходов не только в отношении тромботических эпизодов, но и репродуктивного потенциала, повышая вероятность возникновения гестационных осложнений по типу преэклампсии и плацентарной недостаточности.

Помимо противотромботического, антиадгезивного, противовоспалительного эффектов, глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата обладает высокой тропностью к эндотелию сосудов микроциркуляторного русла. В связи с чем мы решили оценить эффективность данного препарата на систему гемостаза, метаболические параметры и включить его в возможную схему предгравидарной подготовки или алгоритмов ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников.

В связи с отсутствием выраженных сдвигов в системе гемостаза и более благоприятным воздействием на метаболический профиль ГАДГГС по 250 ЛЕ 2 р/день перорально назначался в комбинации с эстроген-гестагенным препаратом, содержащим 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ. Первоначально мы оценили влияние данного варианта лечения на выраженность клинических проявлений СПКЯ.

Рисунок 29. Динамика проявлений синдрома поликистозных яичников на фоне приема ГАДГГС, 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ (n=43)

Учитывая доказанную эффективность воздействия хлормадин-содержащих эстроген-гестагенных препаратов на андрогенный профиль пациенток с СПКЯ, а также отсутсвие значимого негативного воздействия на метаболические компоненты, производился анализ лишь менструального цикла и динамики ультразвуковой картины. Так, в течение 6 месяцев проводимого лечения отмечалось значительное восстановление менструальной функции (изначально все пациентки данной группы предъявляли жалобы на олиго-, аменорею (n=43), в процессе лечения их количество уменьшилось до 2, что подтвержает эффективность данного варианта лечения. В следующей части исследования производился анализ влияния ГАДГГС, 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ на параметры гемостаза и углеводного, липидного обмена.

При оценке эффективности данного варианта лечения у пациенток с нормальной массой тела установлено, что применение ГАДГГС способствовало значительному снижению уровня фибриногена в крови (на 18,6%) и увеличению тромбинового времени на 7,7%, что в сочетании с увеличением уровня протеина С на 6,1%, протеина S на 13,9% и, особенно, снижения концентрации протромбина на фоне удлинения АЧТВ почти на 5 секунд свидетельствует о выраженном терапевтическом эффекте в системе гемостаза (Таблица 52).

Также следует отметить, что в результате применения ГАДГГС у пациенток с СПКЯ и нормальным индексом массы тела не отмечалось повышения маркера цитотоксического повреждения – гомоцистеина, что свидетельствует о благоприятном воздействии на эндотелий сосудов.

Таблица 52. Параметры гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой тела на фоне приема ГАДГГС

Показатели системы гемостаза	До лечения (n=22)	На фоне лечения (n=22)
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	297,4±13,4	295,2±13,7
Фибриноген, г/л	3,13±0,14	2,55±0,13**
Тромбиновое время, сек.	15,02±0,30	16,17±0,33*
Фибринолитическая активность, мин	11,80±0,94	12,07±0,80
Активированное частичное тромбо-пластиновое время, сек	28,90±0,63	33,64±0,57**
Антитромбин III, %	101,8±1,68	100,2±1,32
ПротеинС,%	98,43±4,17	104,5±2,34*
Протеин S, %	92,01±1,32	105,9±1,69**
Протромбин, %	100,1±2,36	92,34±2,43**
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,55±0,29	10,06±0,46

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$).

Важно отметить, что и анализ корреляционной матрицы подтвердил достаточно выраженную терапевтическую эффективность ГАДГГС (Таблица 53).

Во-первых, это проявилось в появлении положительной корреляционной зависимости между тромбиновым временем и фибринолитической активностью. Поскольку первый показатель практически не изменялся в процессе лечения, а второй увеличивался, это свидетельствует об активации антикоагулянтной активности, а появление прямой зависимости подтверждает сдвиг чаши весов гемостатического баланса в сторону антикоагулянтной активности.

Во-вторых, исчезли следующие патологические взаимосвязи: прямая зависимость между тромбоцитами и протеином S, и обратная зависимость между АЧТВ и протеином С.

В-третьих, после применения ГАДГСС возрос коэффициент положительной взаимосвязи между антитромбином III и протеином S.

Стоит отметить появление положительной корреляционной взаимосвязи между фибринолитической активностью и АЧТВ в процессе лечения с помощью ГАДГГС, что предполагает некоторое увеличение риска тромбообразования, но вероятно данная зависимость не является определяющей в динамике общей картины клинических и параклинических показателей.

Таблица 53. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и нормальной массой телана фоне приема ГАДГГС

Показатели	Фибри-ноген	Тромбиновое время	Фибринолит. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-Цистеин
Тромбоциты	+0,049 –0,106	+0,009 +0,218	+0,074 +0,229	–0,171 –0,119	+0,213 +0,048	+0,001 –0,170	**+0,548*** +0,306	+0,206 –0,043	+0,165 +0,108
Фибриноген	1,000	+0,262 –0,131	+0,057 +0,055	–0,095 –0,049	–0,169 –0,009	–0,027 +0,102	+0,162 –0,060	–0,072 +0,026	–0,200 –0,144
Тромбиновое время		1,000	+0,272 **+0,425***	+0,289 –0,037	–0,021 –0,149	–0,080 +0,050	–0,096 +0,012	+0,354 –0,009	–0,246 –0,191
Фибринолитическая активность			1,000	+0,013 **+0,427***	–0,237 +0,050	–0,141 –0,180	+0,009 +0,223	–0,033 –0,185	–0,251 –0,185
АЧТВ				1,000	–0,101 +0,027	**-0,449*** –0,038	+0,124 +0,154	+0,143 +0,049	–0,020 +0,026
АТ III					1,000	+0,285 +0,189	+0,131 **+0,466***	+0,287 +0,296	+0,060 –0,195
Протеин С						1,000	–0,318 +0,201	–0,076 –0,038	+0,270 +0,027
Протеин S							1,000	+0,010 –0,266	+0,021 –0,083
Протромбин								1,000	–0,030 –0,307

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – на фоне лечения; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Терапевтическая эффективность данного варианта лечения подтвердилась после анализа динамики показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников при наличии избыточной массы тела и ожирения (Таблица 54).

Практически все показатели, характеризующие активность коагуляционного звена и ингибиторов свертывания, за исключением фибринолитической активности и АЧТВ, на фоне лечения однозначно и достоверно свидетельствовали в пользу эффективности ГАДГГСв плане коррекции показателей гемостаза.

Таблица 54. Параметры гемостаза и уровень гомоцистеина у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела при применении ГАДГГС

Показатели системы гемостаза	До лечения (n=21)	На фоне лечения (n=21)
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	291,2±12,0	252,5±11,7**
Фибриноген, г/л	3,33±0,15	2,53±0,11**
Тромбиновое время, сек.	13,97±0,49	15,88±0,39*
Фибринолитическая активность, мин	11,53±0,90	12,40±0,94
Активированное частичное тромбо-пластиновое время, сек	27,23±0,49	28,21±0,51
Антитромбин III, %	98,87±1,64	103,3±1,73*
ПротеинС,%	96,87±2,57	112,6±3,04*
Протеин S, %	93,61±1,40	113,1±2,95**
Протромбин, %	105,9±2,46	98,82±2,22**
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,39±0,59	10,48±0,49*

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$).

Таблица 55. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела при применении ГАДГГС

Показатели	Фибри-ноген	Тромбиновое время	Фибринолит. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Тромбоциты	–0,162 **+0,423***	–0,003 +0,204	–0,063 –0,260	**+0,576*** –0,085	+0,100 +0,139	–0,419 +0,271	+0,148 +0,305	–0,021 +0,081	+0,034 +0,278
Фибриноген	1,000	+0,036 +0,030	+0,374 +0,022	–0,376 –0,078	**+0,481*** +0,207	–0,014 –0,187	+0,112 –0,150	+0,001 +0,032	–0,120 +0,113
Тромбиновое время		1,000	+0,057 –0,068	–0,055 –0,315	–0,061 –0,076	+0,197 –0,104	–0,045 –0,021	+0,167 **+0,504***	–0,235 –0,049
Фибринолитическая активность			1,000	–0,144 +0,207	+0,154 +0,079	+0,414 +0,026	+0,197 –0,001	–0,152 +0,336	–0,117 +0,123
АЧТВ				1,000	–0,118 –0,090	–0,300 **+0,498***	+0,062 +0,021	+0,034 +0,097	–0,192 –0,080
АТ III					1,000	–0,300 –0,118	+0,146 **+0,503***	+0,058 –0,116	–0,092 +0,070
Протеин С						1,000	+0,116 +0,065	–0,025 **–0,432***	–0,131 –0,133
Протеин S							1,000	+0,140 –0,221	+0,183 +0,090
Протромбин								1,000	**–0,543*** **–0,494***

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – на фоне лечения; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Значительно (на 13,6%) снизилось количество тромбоцитов, уменьшилась концентрация фибриногена на 24,0%, почти на 2 секунды удлинилось тромбиновое время, снизилась концентрация протромбина на 6,1%, повысились уровни всех естественных антикоагулянтов – протеина С и S, антитромбина III в среднем на 5-10%, что свидетельствует о снижении аткивности коагуляционного звена гемостаза.

Анализ корреляционной матрицы еще в большей степени подтвердил достоверную эффективность применения ГАДГГС (Таблица 55). Четкая прямая корреляционная связь между тромбоцитами и фибриногеном подчеркивает важность однонаправленной динамики в виде снижения уровней этих показателей в процессе лечения. Также о лечебном эффекте свидетельствует исчезновение патологической прямой зависимости между тромбоцитами и АЧТВ.

Таблица 56. Сравнительная оценка эффективности применения ГАДГГС у пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от массы тела

Показатель системы гемостаза	Нормальная масса тела	Ожирение	Терапевтически оправданная динамика
Тромбоциты	–0,7 ± 0,06	–13,4 ± 0,92***	Снижение
Фибриноген	–18,6 ± 1,44	–24,0 ± 2,17**	Снижение
Тромбиновое время	+7,7 ± 0,48	+13,4 ± 0,87**	Повышение
Фибринолитическая активность	+2,2 ± 0,17	+7,5 ± 0,49**	Повышение
Активированное частичное тромбопластиновое время	+16,4 ± 1,30	+14,6 ± 1,17	Повышение
Антитромбин III	–1,8 ± 0,07	+4,5 ± 0,19*	Повышение
Протеин С	+6,1 ± 0,44	+5,8 ± 0,42	Повышение
Протеин S	+13,9 ± 1,02	+9,5 ± 0,70*	Повышение
Протромбин	–7,8 ± 0,49	–7,1 ± 0,45	Снижение
Гомоцистеин	+5,3 ± 0,43	–8,0 ± 1,62***	Снижение

Примечание: все данные представлены в процентах от исходного уровня; надстрочными индексами отмечена достоверность различия динамики показателей через 6 месяцев на фоне лечения (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

Среди положительных эффектов внутри системы гемостаза необходимо отметить появление прямой зависимости между тромбиновым временем и протромбином, а также наличие отрицательного значения корреляции для антитромбина III и протеина S, протеина С и протромбина.

При сравнительном анализе эффективности применения ГАДГГС у пациенток с СПКЯ следует отметить большую выраженность и достоверность изменений показателей системы гемостаза у пациенток с наличием избыточной массы тела и ожирения (Таблица 56).

Данное суждение проявилось в большей динамике количества тромбоцитов, уровня фибриногена, тромбинового времени, фибринолитической активности, антитромбина III и гомоцистеина, тогда как в пользу большей эффективности лечения у пациенток с нормальной массой тела свидетельствовали только увеличение концентрации протеина S. Динамика показателей АЧТВ и протеина С в обеих группах пациенток была примерно одинаковой.

Также у данной группы пациенток производился анализ динамики метаболических параметров (Таблица 57).

Таблица 57. Динамика метаболических показателей у пациенток с синдромом поликистозных яичников при применении ГАДГГС

Метаболические показатели	Пациентки с нормальной массой тела (n=22)		Пациентки с ожирением (n=21)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Индекс массы тела	23,2±0,25	22,9±0,22	31,3±0,36	30,4±0,34*
АД систол., мм рт.ст.	123±1,55	120±1,42	134±2,10	127±1,89*
АД диастол., мм рт.ст.	83±1,29	80±1,22	89±1,43	87±1,38
Триглицериды, ммоль/л	2,15±0,18	2,10±0,16	2,34±0,25	2,17±0,20
Общий холестерин, ммоль/л	4,40±0,31	4,02±0,26	5,42±0,41	4,82±0,38
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,14±0,08	1,19±0,09	1,08±0,07	1,15±0,08
Коэффициент атерогенности	2,86±0,11	2,38±0,08*	4,02±0,14	3,19±0,11**
Глюкоза, ммоль/л	4,90±0,35	4,56±0,28	5,47±0,49	5,08±0,38
Инсулин, мкЕ/мл	11,9±0,36	11,2±0,34	14,9±0,50	13,0±0,42
Индекс инсулино-резистентности	2,59±0,09	2,27±0,07*	3,62±0,13	2,94±0,11**

Примечание: надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с исходным уровнем (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$)

Так, у пациенток с нормальной массой тела после применения ГАДГГС отмечалась нормализация значений большинства метаболических показателей, но в достоверной форме это было зарегистрировано только для коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности. У пациенток с избыточной массой тела благоприятная динамика характеризовалась уже четырьмя достоверно изменившимися показателями: снижение индекса массы тела и систолического артериального давления, уменьшение коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности. При этом важно подчеркнуть, что при наличии избыточной массы тела эффективность воздействия ГАДГГС была выражена

сильнее. В большей степени это касалось основных патогенетических звеньев метаболического синдрома: если у пациенток с нормальной массой тела уменьшение коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности составило 16,8 и 12,4%, то у пациенток с избыточной массой тела 20,6 и 18,8% соответственно.

Дополнительным подтверждением терапевтической эффективности применения ГАДГГС у пациенток с СПКЯ явилось сравнение такого интегрального показателя, как средний процент благоприятных изменений по всем параметрам метаболического синдрома: у пациенток с нормальной массой тела он был равен 6,51±0,49%, при наличии избыточной массы тела – 8,53±0,62% ($p<0,05$).

После отмены гормональной терапии 30 пациенткам, планирующим беременность, была назначена преконцепционная подготовка, согласно клиническим рекомендациям включающая: модификацию образа жизни (продолжение соблюдения сбалансированной диеты и регулярных умеренных физических нагрузок), применение препаратов фолиевой кислоты в дозировке 400 мкг на 2-3 месяца. Через 3 месяца производилась оценка частоты наступления беременности. Было отмечено, что у 26 пациенток (86,7%) определялась прогрессирующая маточная беременность по данным ультразвукового исследования органов малого таза и уровня β-ХГЧ в анализах крови. В дальнейшем им было рекомендовано: наблюдение врача-гинеколога по месту жительства, контроль УЗИ малого таза в динамике, проведение терапии, направленной на пролонгирование беременности. Остальным пациенткам, не реализовавшим репродуктивную функцию, была рекомендована консультация врача-репродуктолога, продолжение модификации образа жизни.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования отмечается значительное улучшение как в отношении клинических проявлений, так и параметров гемостаза, показателей липидного и углеводного обмена у пациенток с синдромом поликистозных яичников при

применении ГАДГГС, 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ. Наличие метаболических нарушений не препятствует реализации терапевтической эффективности ГАДДГС, а наоборот, способствует большей выраженности благоприятного воздействия данного препарата на динамику гемостатических и метаболических параметров.

Также следует отметить, что при назначении данного варианта лечения отмечалось статистически значимое улушение показателей фертильности по сравнению с другими подгруппами (56,7% частоты наступления беременности в первой подгруппе, 60% во второй, 66,7% в третьей, 86,7% в подгруппе с добавлением ГАДГГС), что обусловлено восстановлением эндотелиального слоя сосудистой стенки, благоприятным воздействием на метаболический профиль и компоненты системы гемостаза за счет воздействия эндотелиотропного препарата глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата. Таже нельзя не обратить внимание на то, что применение ГАДГГС сопряжено с положительным воздействием на основные предикторы метаболического синдрома (коэффициент атерогенности, индекс инсулинорезистентности), что является одним из важнейших этапов при лечении синдрома поликистозных яичников и планировании беременности.

Вследствие благоприятного воздействия комплексного лечения, одним из составных элементов которого является глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата, на эндотелий сосудов, метаболический профиль и показатели гемостатической системы, что способствет повышению частоты наступления беременности, целесообразно включение эндотелиотропных препаратов, таких как ГАДГГС, в протоколы преконцепционной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Глава 6. Состояние гемостаза и гормональной регуляции обмена углеводов и липидов у пациенток с раком эндометрия

Данная часть исследования была посвящена оценке изменений параметров системы гемостаза и метаболических показателей у пациенток с раком эндометрия I патогенетического типа, который также относится к метаболически ассоциированным гинекологическим заболеваниям.

По данным клинической характеристики пациенток с раком эндометрия отмечается, что 76,25% (n=61) предъявляли жалобы на аномальное маточное кровотечение и 24 пациентки (30%) отмечали обильные менструальные кровотечения. В 15% случаев (n=12) анамнестически устанавливался диагноз атипической гиперплазии эндометрия, в 22,5% случаев производилось лечение гиперпластических процессов эндометрия с помощью выскабливания стенок полости матки и последующего назначения гормональных препаратов в виде гестагенотерапии (Рисунок 30).

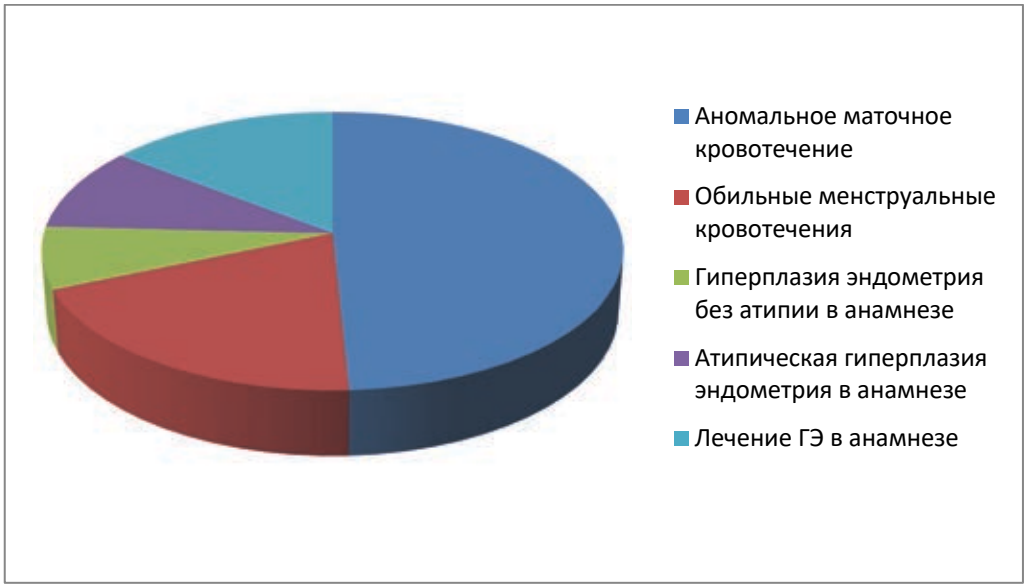


Рисунок 30. Клиническая характеристика пациенток с раком эндометрия (n=80)

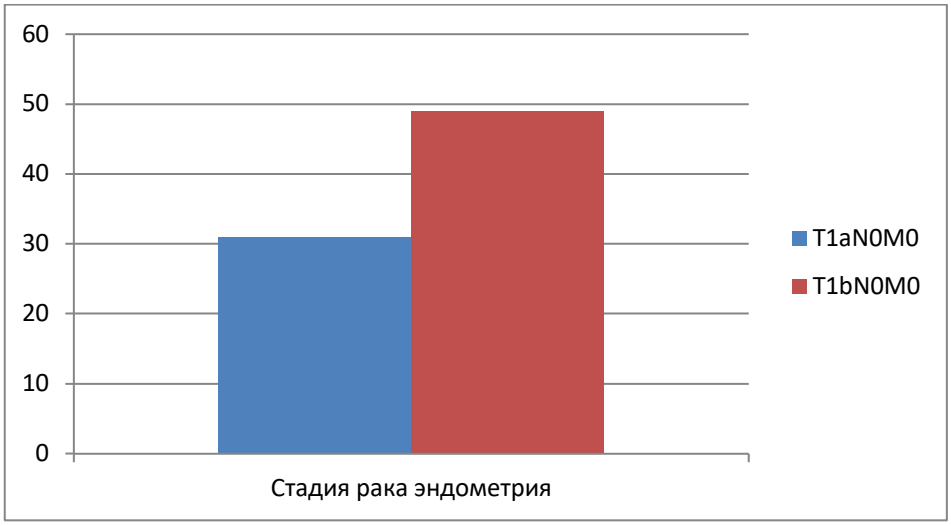
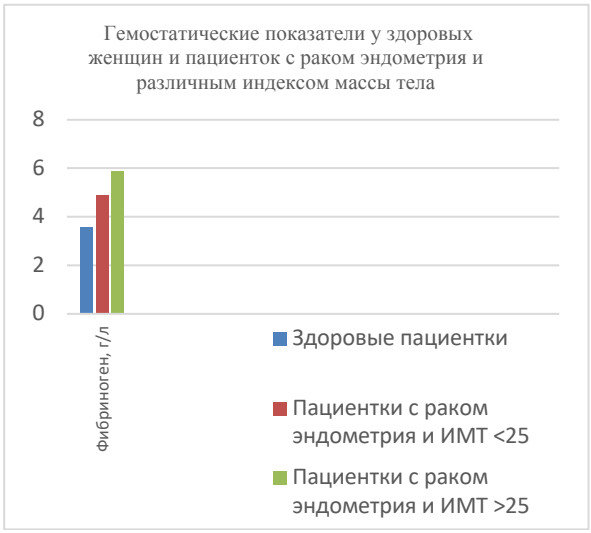
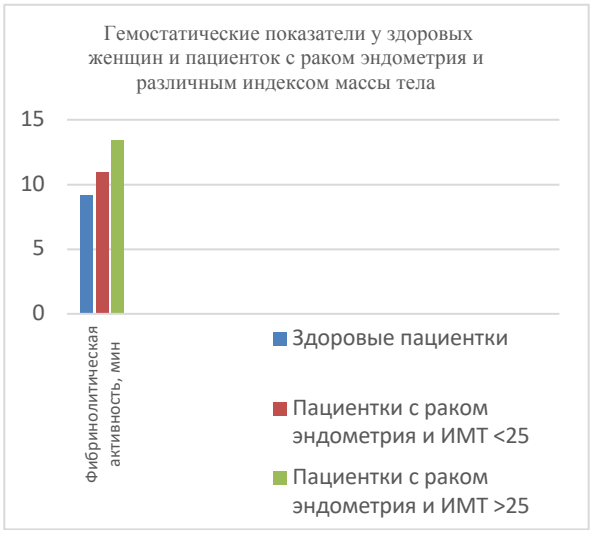
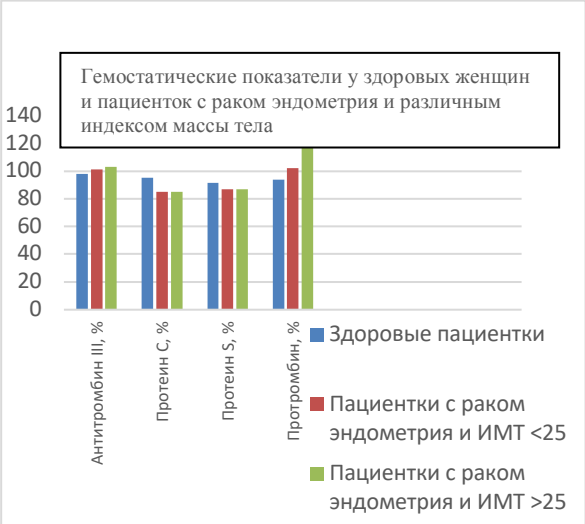


Рисунок 31. Стадирование рака эндометрия (n=80)

В исследование вошли пациентки с начальной стадией рака эндометрия: 38,75% (n=31) пациенток с T1aN0M0 стадией, 61,25% (n=49) – T1bN0M0. (рис.31) В дальнейшем все пациентки с раком эндометрия проходили лечение в специализированном отделении онкологического профиля. Задача исследования данной группы пациенток состояла в анализе гемостатических и метаболических параметров на начальных стадиях ракового процесса, что в дальнейшем позволило объединить различные гинекологические патологии в синдром метаболически ассоциированных заболеваний ввиду общности метаболического компонента в патогенезе данных патологических процессов.







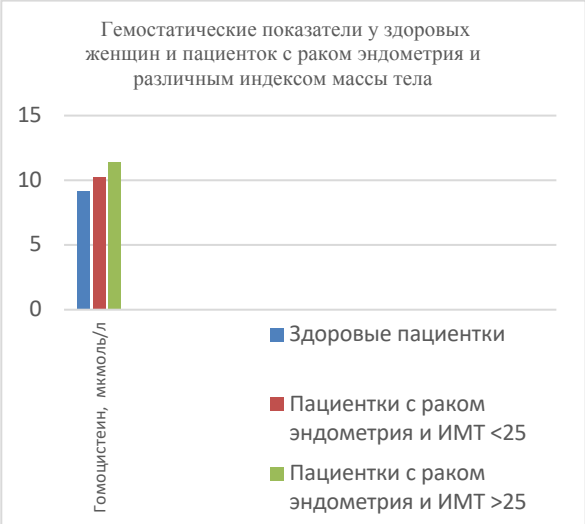


Рисунок 32. Гистограммы достоверно изменяющихся гемостатических показателей у здоровых женщин и пациенток с раком эндометрия и различным индексом массы тела

У пациенток с раком эндометрия выявлялись достаточно выраженные, а иногда и парадоксальные отклонения гемостатических показателей по сравнению с референсными значениями у здоровых женщин (Рисунок 32).

В первую очередь, это проявилось в значительном увеличении активности факторов, усиливающих тромбообразование. Увеличение концентрации фибриногена в крови у пациенток с нормальной массой тела на 33,9%, а при ожирении – на 60,7%, уменьшение АЧТВ (при нормальной массе тела на 4,8%, при ожирении – на 11,1%), снижение концентрации протеина С и S на 5-10%, значительное увеличение концентрации протромбина на 8,8-25,5% отмечается у пациенток с раком эндометрия. Также отмечался высокий уровень гомоцистеина, который превышал референтные значения на 12,0 и 24,1%.

С другой стороны, приведенные выше патологические процессы в системе гемостаза коррелируют с реакциями, свидетельствующими об активации антикоагулянтных механизмов: увеличение тромбинового времени

на 2,4-16,6%, увеличение содержания антитромбина III (у пациенток с нормальной массой тела на 3,4%, а при ожирении – на 5,1%), снижение концентрации тромбоцитов на 17,6 и 16,3% соответственно.

При анализе данных изменений следует отметить наличие выраженной ответной реакции подсистемы естественных антикоагулянтов на активацию факторов свертывания. Значительное повышение уровня фибриногена компенсировалось повышением фибринолитической активности и содержания антитромбина III, что свидетельствует о наличии выраженного фибринолиза и существенного снижения риска тромбообразования. Однако, одновременно наблюдалось снижение активности естественных антикоагулянтов - протеина С и S на фоне также существенного увеличения уровня протромбина. Вероятно, такая взаимосвязь свидетельствует о несостоятельности системы ингибиторов свертывания крови. Данные изменения гемостаза могут быть обусловлены высоким риском развития кровотечения при наличии злокачественного процесса.

Необходимо отметить, что при наличии избыточной массы тела и ожирения динамика показателей системы гемостаза у пациенток с раком эндометрия выражена в большей степени.

Анализ корреляционной матрицы также выявил существенное различие внутренних взаимосвязей в гемостатической системе (Таблица 58). Следует отметить принципиально различные значения коэффициентов корреляции. При наличии ожирении появляются патологические зависимости: положительные коэффициенты корреляции между антитромбином III и фибриногеном, отрицательный коэффициент корреляции для фибринолитической активности и протеина S, что свидетельствуют о том, что функциональные резервы системы гемостаза у пациенток с раком эндометрия при наличии избыточной массы тела и ожирения ослаблены в большей степени, чем при нормальной массе тела. Учитывая данные результаты, следует предположить, что изменения в системе гемостаза у пациенток с

наличием избыточной массы тела и ожирения могут встраиваться в патогенез злокачественной трансформации эндометрия.

Рисунок 33. Показатели системы гемостаза у пациенток при наличии рака эндометрия по сравнению с таковыми показателями среди здоровых женщин

Также производился анализ показателей липидного и углеводного обмена у пациенток с раком эндометрия, так как согласно современным представлениям взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и канцерогенезом неоспорима.

Установлено, что у пациенток с раком эндометрия в структуре показателей, характеризующих метаболический синдром, имеются определенные особенности.

В первую очередь, это относится к цифрам артериального давления, которые существенно не отличались от референтных значений и практически не зависели от индекса массы тела. При этом индекс массы тела у пациенток с

раком эндометрия в среднем был ниже, чем у здоровых женщин того же возраста на 1,5-2 кг/м^2.

При незначительных изменениях концентрации холестерина выявлялось значимое уменьшение содержания липопротеидов высокой плотности, что способствовало повышению коэффициента атерогенности у пациенток с раком эндометрия на 16,4-13,1%.

На фоне снижения секреции инсулина при раке эндометрия отмечалось достоверное уменьшение индекса инсулинорезистентности.

Таким образом, наличие рака эндометрия характеризуется выраженной дезорганизацией в системе инсулиновой регуляции обмена углеводов и липидов, что проявляется отсутствием изменений цифр артериального давления и снижением продукции инсулина.

Рак эндометрия характеризуется значительным ускорением пролиферативных процессов и изменением их энергетического обеспечения, а также нарушением роли инсулярного аппарата поджелудочной железы в метаболизме углеводов и липидов.

Таблица 58. Корреляционная матрица показателей системы гемостаза у пациенток с раком эндометрия

Показатели	Фибри-ноген	Тромбино-вое время	Фибринолит. активность	АЧТВ	АТIII	Протеин С	Протеин S	Протром-бин	Гомо-цистеин
Фибриноген	1,000	+0,005 –0,243	–0,135 –0,057	+0,093 +0,178	–0,259 **+0,327***	**-0,365*** –0,024	-0,070 +0,008	+0,051 +0,003	–0,135 +0,163
Тромбиновое время		1,000	+0,153 +0,167	+0,023 +0,085	+0,212 –0,123	+0,137 +0,221	+0,111 +0,029	–0,190 –0,180	+0,138 –0,293
Фибринолит. активность			1,000	+0,005 –0,213	–0,057 –0,105	+0,143 –0,006	+0,090 **–0,392***	+0,011 –0,057	+0,015 –0,022
АЧТВ				1,000	–0,023 +0,228	–0,025 +0,072	+0,099 –0,011	**–0,339*** +0,019	–0,209 –0,013
АТ III					1,000	+0,142 –0,078	–0,099 –0,068	+0,262 +0,142	+0,124 +0,216
Протеин С						1,000	+0,076 +0,159	–0,078 +0,178	**+0,362*** +0,028
Протеин S							1,000	**–0,314*** +0,059	+0,016 +0,008
Протромбин								1,000	**+0,315*** +0,144

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения - пациентки с нормальной массой тела, нижние – с ожирением; звездочкой выделены достоверные значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Таблица 59. Метаболические показатели у пациенток с раком эндометрия

Показатели системы гемостаза	Здоровые женщины		Пациентки с раком эндометрия	
	ИМТ<25,0 (n=24)	ИМТ>25,0 (n=24)	ИМТ<25,0 (n=40)	ИМТ>25,0 (n=40)
Индекс массы тела	23,7±0,22	30,7±0,28	21,9±0,14*	29,3±0,25*#
АД систол., мм РТ.ст.	125±1,93	135±2,18	123±1,60	130±1,84
АД диастол., мм РТ.ст.	86±1,33	90±1,49	85±1,12	91±1,17
Триглицериды, ммоль/л	2,16±0,12	2,27±0,11	2,02±0,08	2,18±0,09
Общий холестерин, ммоль/л	4,46±0,22	4,88±0,30	4,15±0,14	4,76±0,18
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,16±0,03	1,03±0,02	0,97±0,02*	0,91±0,02*
Коэффициент атерогенности	2,84±0,12	3,74±0,14	3,27±0,13*	4,23±0,14*#
Глюкоза, ммоль/л	4,90±0,21	5,17±0,24	4,38±0,15*	4,86±0,19*#
Инсулин, мкЕ/мл	14,2±0,37	15,5±0,47	10,1±0,20*	12,3±0,26*#
Индекс инсулинорезистентности	3,09±0,13	3,56±0,15	1,97±0,05*	2,66±0,08*#

Примечание: Надстрочные индексы показывают достоверность различия (* - по сравнению со значениями у здоровых пациенток с соответствующей массой тела; #– по сравнению с пациентками с раком тела матки и нормальной массой тела).

Также стоит отметить, что наличие избыточной массы тела и ожирения у пациенток с раком эндометрия способствует повышению значений основных предикторов метаболического синдрома - коэффициента атерогенности и

индекса инсулинорезистентности. Вследствие чего важным этапом в лечении пациенток с начальными стадиями рака эндометрия является восстановление метаболического профиля с помощью применения инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов. С целью снижения массы тела рекомендуется модификация образа жизни, включающая регулярное выполнение умеренных физических нагрузок, сбалансированное, низкокалорийное питание.

Пациентки с раком эндометрия начальных стадий имеют общность вовлечения метаболического синдрома и нарушений системы гемостаза в этиопатогенез с пациентками при наличии синдрома поликистозных яичников и гиперпластических процессов эндометрия. К тому же они относятся к группе повышенного риска тромботических осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В связи с чем пациенткам с раком эндометрия для профилактики нарастания прокоагулянтной активности при наличии дополнительных немодифицируемых факторов риска (травма, иммобилизация, оперативное вмешательство, новая коронавирусная инфекция, особенно в сочетании с вирусной пневмонией) рекомендован комплексный подход, включающий лечение метаболического синдрома и антикоагулянтную терапию.

Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются одними из наиболее распространенных заболеваний, нередко приводящих к летальному исходу. Ежегодно в мире диагностируется более 900 тысяч эпизодов ВТЭО, которые становятся причиной смерти около 350 000 человек[6].

Однако, не всегда нарушения в системе гемостаза, определяющиеся при ряде гинекологических заболеваний, приводят к развитию ВТЭО, которые сопровождаютсяразвитием заболевания или даже гибелью пациентки. Данные нарушения у пациенток репродуктивного возраста могут стать причиной бесплодия, а в ряде случаев - неудачных попыток применения ВРТ и, возможно, репродуктивных потерь.

Помимо наследственных факторов, способствующих формированию неблагоприятного тромботического фона, существует ряд патологических состояний, повышающих риск развития тромботических осложнений в гинекологии, таких как: метаболический синдром и метаболически ассоциированные гинекологические заболевания.[24,206]

Метаболический синдром в настоящее время характеризуется большим спектром изменений в различных системах организма: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, артериальная гипертензия. Большое количество исследований отмечает значительное влияние избыточной массы тела и ожирения как компонентов метаболического синдрома на показатели системы гемостаза, что, в свою очередь, ассоциировано с риском развития кардиометаболических осложнений.[8,29]

Проблема метаболического синдрома актуальна во всем мире. Так, согласно прогнозам ВОЗ, к 2025 году в мире будет насчитываться более 300 миллионов человек с диагнозом ожирение.[20,247]

Влияние компонентов метаболического синдрома на параметры системы гемостаза отмечено в крупных рандомизированных исследованиях. Неблагоприятное воздействие на гемостатические показатели оказывает наличие гиперфибриногенемии, гиперлептинемии, хронической воспалительной реакции

и повышенной активации провоспалительных цитокинов при наличии ожирения.[94,129,141] Также метаболический синдром характеризуется усиленной тромбоцитарной активностью, повышенной концентрацией факторов свертывания, что безусловно повышает риск развития тромботических осложнений.[138,210,213]

Несмотря на то, что связь активации системы гемостаза и ожирения установлена уже в течение длительного времени, до сих пор нет четкого понимания изменений параметров свертывания крови при метаболически ассоциированных гинекологических заболеваниях, отсутствуют схемы профилактики тромботических осложнений у больных с ожирением.

К гинекологическим заболеваниям с метаболическим синдромом относят синдром поликистозных яичников, гиперпластические процессы эндометрия, рак эндометрия. При данных заболеваниях отмечается активация системы гемостаза за счет тесной взаимосвязи патогенетических реакций, метаболического синдрома и назначаемого гормонального лечения, что способствует формированию кардиометаболических и тромботических осложнений.[122,251]

Вопрос о наиболее рациональных подходах к терапии СПКЯ до сих пор остается предметом дискуссий. Прием комбинированных оральных контрацептивов, как правило, не дает стимулирующего эффекта на их отмену в виде регуляции менструального цикла, а в ряде случаев может усугублять имеющиеся метаболические нарушения. Назначение прогестагенов приводит к закономерной регуляции менструального цикла, но не сопровождается коррекцией биохимической и клинической ГА. Назначение инсулиносенситайзеров снижает степень выраженности метаболических нарушений, но приводит к регуляции менструального цикла только у каждой второй пациентки с СПКЯ. В связи с этим вполне обосновано продолжается поиск новых подходов к терапии СПКЯ, в том числе направленных на коррекцию гемостаза.

Влияние гормональной терапии на систему гемостаза и метаболические параметры больных с СПКЯ представляются интересными, как с научной, так и с практической точки зрения. Однако пока недостаточно изучены в свете разработки критериев назначения терапии в зависимости от исходных метаболических и гемостатических данных, что чрезвычайно важно для широкого применения их в клинической практике.

Также актуальным является вопрос предконцепционной подготовки пациенток с СПКЯ, которая, согласно клиническим рекомендациям, включает лишь отказ от курения, модификацию образа жизни и применение фолатов. Однако по данным различных исследований большая часть пациенток с синдромом поликистозных яичников имеет признаки эндотелиальной дисфункции, что имеет значительное отражение на частоту таких гестационных осложнений, как преэклампсия, синдром задержки роста плода. [76, 142, 201]

Ко всему прочему, гормональное лечение пациенток с СПКЯ и гиперпластическими процессами эндометрия также способствует повышению риска тромботических осложнений. В связи с чем важным является профилактика ВТЭО, особенно при наличии дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, несомненна роль метаболического синдрома и метаболически ассоциированных гинекологических заболеваний в развитии венозных тромбоэмболических осложнений и нарушений в системе гемостаза, однако до сих пор отсутствуют четкие алгоритмы ведения пациенток с метаболическим синдромом и такими заболеваниями как: синдром поликистозных яичников, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия.

Целью исследования явилось разработать оптимальные схемы коррекции системы гемостаза и метаболического профиля у пациенток с метаболически ассоциированными гинекологическими заболеваниями для повышения эффективности лечения и снижения риска тромботических осложнений.

Первоначально производился анализ структуры экстрагенитальных, генитальных заболеваний, жалоб пациенток на момент обращения, физикальный

осмотр различных групп обследуемых пациенток. Также проводился анализ частоты встречаемости мутаций генов у пациенток с рядом метаболически ассоциированных гинекологических заболеваний. Результаты данной части исследования следует рассматривать в совокупности с полученными данными при анализе клинического состояния пациенток в различных группах.

При анализе системы гемостаза у здоровых женщин различных возрастных групп отмечались следующие тенденции: увеличение возраста характеризуется однонаправленным и прогрессирующим изменением количества тромбоцитов, антитромбина III, протеина С. Что может свидетельствовать об увеличении риска сердечно-сосудистых и кардиометаболических осложнений с увеличением возраста даже у соматически здоровых женщин.

В результате анализа показателей углеводного и липидного обмена у здоровых женщин установлено, что в процессе физиологического старения женского организма отмечаются достаточно значимые доказательства формирования метаболического синдрома: увеличение цифр систолического и диастолического артериального давления, показатели которого возрастали на 5,9-10,2% ($p<0,05$); расчетные значения агрессивности атерогенных факторов выросли более, чем на 30%; прогрессирующее увеличение базальной секреции инсулина на фоне гипергликемии обеспечило весьма заметное увеличение индекса инсулинорезистентности на 44,4%.

Результаты корреляционного анализа показали, что нарушение жирового обмена усугубляет гемостатические нарушения, которые развиваются у здоровых женщин с увеличением возраста, однако при этом могут активироваться и некоторые саногенетические процессы. На фоне ожирения последовательно нарастают цифры артериального давления среди пациенток не только постменопаузального периода, но и более молодых возрастных групп; отмечается отрицательная динамика значений липидного профиля и коэффициента атерогенности; повышенный индекс инсулинорезистентности даже в репродуктивном периоде.

Таким образом, в ходе проведенного анализа гемостатических показателей и параметров углеводного, липидного обмена среди здоровых женщин различных возрастных групп отмечается формирование патологических взаимосвязей в системе гемостаза с увеличением возраста, а избыточная масса тела и ожирение как компоненты метаболического синдрома усиливают активацию системы гемостаза, что, в свою очередь, повышает риск развития кардиометаболических осложнений.

Grandl G. и соавторы (2017) также отмечают тесную взаимосвязь между метаболическим синдромом и компонентами системы гемостаза, приводя данные о значительном влиянии хронической воспалительной реакции, а также повышенной продукции провоспалительных цитокинов в условиях избыточной массы тела, что имеет отрицательное воздействие на эндотелий сосудов.[106]

Следующая часть исследования была посвящена анализу структуры показателей системы гемостаза у женщин с наличием сосудистых осложнений в анамнезе (варикозная болезнь вен нижних конечностей в 57,5%, тромбоэмболические осложнения в 40% случаев, тромбоз глубоких вен нижних конечностей в 47,5% случаев). Было установлено, что у этой категории пациенток наблюдались выраженные нарушения в системе гемостаза, что подтвердилось достоверными изменениями ряда параметров показателей эндогенных про- и антикоагулянтов. Сосудистые осложнения ассоциировались с высоким уровнем тромбоцитов (на 30,8% превышение референтных значений), фибриногена и протромбина (увеличение на 21,0% и 36,4%), уменьшением активности ингибиторов свертывания: антитромбина III на 8,6%, протеина С на 14,3%. У женщин с сосудистыми осложнениями было несколько повышено артериальное давление: АД систолическое 124±1,18 и АД диастолическое 85±0,67 мм рт.ст., что выше контрольных значений соответственно на 5,1 и 9,0% (в обоих случаях $p<0,05$), что косвенно свидетельствует о наличии первичных проявлений метаболического синдрома и его возможной роли в нарушении гемостатической системы при наличии сосудистых осложнениях.

Santilli F. и соавторы (2012) отмечают большой вклад ожирения в изменение гемостатического профиля, что характеризуется повышением агрегационной способности тромбоцитов, вызывая снижение секреции вазодилатирующих медиаторов.[231]

Исследование состояния системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия показало наличие нарушений, которые выражены в меньшей степени, чем у женщин с наличием сосудистых осложнений, но превышали показатели женщин контрольной группы с нормальной массой тела в пременопаузе. Так, при анализе показателей системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия отмечались следующие тенденции: повышение уровня тромбоцитов на 6,8%, увеличение тромбинового времени на 9,7%, уменьшение АЧТВ на 7,8%. В то же время, значительно возрастала концентрация протромбина (на 17%). Таким образом, можно сделать вывод о том, что гиперплазия эндометрия ассоциирована с повышением коагуляционного потенциала.

По данным литературы (Kaya S., 2018) отмечается тесная взаимосвязь между гиперпластическими процессами эндометрия и сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложняющими течение сопутствующих заболеваний, что нередко ассоциировано с повышением риска тромбообразования.[147]

В ходе анализа метаболических показателей у пациенток с гиперплазией эндометрия отмечалось, что повышенный индекс массы тела не сопровождался выраженными нарушениями звеньев метаболического синдрома, хотя основные их них – дислипидемия и резистентность к инсулину имели тенденцию к возрастанию (увеличение коэффициента атерогенности на 20,0% и индекса инсулинорезистентности на 14,2%).

Таким образом, наличие гиперпластических процессов эндометрия сопряжено с повышенным риском нарушений системы гемостаза и развитием тромботических осложнений. Также отмечаются отрицательные взаимосвязи среди метаболических показателей у пациенток с гиперплазией эндометрий, а

наличие избыточной массы тела и ожирения как компонентов метаболического синдрома усиливают данные изменения.

Следующая часть исследования была посвящена оценке результатов лечения на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона через 3 и 6 месяцев среди пациенток с гиперплазией эндометрия. Данный вариант гормонального лечения характеризуется достаточной эффективностью в отношении снижения толщины эндометрия по данным ультразвукового исследования органов малого таза и устранения признаков гиперпластической активности по результатам морфологического заключения. Также применение аГнРГ у пациенток с ГПЭ способствует снижению выраженности клинических проявлений гиперплазии эндометрия за счет купирования таких симптомов как ациклические маточные кровотечения и обильные менструальные кровотечения. При анализе системы гемостаза на фоне лечения было установлено, что через 3 месяца лечения наблюдалась точечная динамика протромбина и гомоцистеина (уменьшение первого показателя на 3,8%, увеличение второго - на 16,0%). Через 6 месяцев лечения увеличилась концентрация гомоцистеина на 23,1%, удлинилось тромбиновое время на 8,2% на фоне снижения АЧТВ на 5,1%, уменьшились концентрации протеина С на 3,2% и антитромбина III на 3,6%.С другой стороны, уменьшилась концентрация протромбина на 5,8%, увеличилась фибринолитическая активность на 16,8% и концентрация протеина S на 4,4%.

При анализе корреляционной матрицы динамики показателей системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия на фоне лечения с помощью аГнРГ наблюдаются следующие закономерности: усиливается положительная зависимость концентрации тромбоцитов с уровнем фибриногена, как фибриногена с АЧТВ; отмечается появление обратной зависимости между фибринолитической активности с АЧТВ, что свидетельствуют о негативной внутренней перестройке показателей системы гемостаза. Появление обратной зависимости между фибриногеном и протеином S, и исчезновение взаимосвязи между антитромбином III и протромбином можно расценивать как проявление положительного влияния применения аГнРГ при наличии гиперплазии

эндометрия. Воздействие аГнРГ в комплексной терапии пациенток с гиперплазией эндометрия по динамике параметров системы гемостаза неоднозначна и требует внимательного персонифицированного подхода, так как при анализе отмечается появление большего количества достоверных значений коэффициентов корреляции.

Предварительный анализ индекса массы тела среди пациенток с гиперплазией эндометрия показал высокий уровень варьирования этого показателя, который менялся от 17,8 до 33,2. В ходе проведенного исследования установлено, что избыточная масса тела и ожирение оказывают определенное влияние на различные параметры системы гемостаза. Так, при нормальной массе тела у пациенток данной группы отмечалось увеличение длительности фибринолитической активности на 16,9%, повышение уровня протромбина на 12,1% и гомоцистеина на 19,1%. В то время как, при наличии избыточной массы тела и ожирения наблюдалось снижение количества тромбоцитов на 18,4%, снижение концентрации фибриногена на 9,3%, укорочение длительности фибринолитической активности почти на 2 минуты, более высокие значения антитромбина III на 3,6% при более низких концентрациях протеина S на 8,4% и протромбина на 13,7%.

Наличие ожирения у пациенток с гиперплазией эндометрия сопровождалось повышенной активностью некоторых антикоагулянтных факторов (уменьшение концентрации фибриногена, увеличение скорости фибринолиза, более высокий прирост протеина С, повышение уровня антитромбина III, отсутствие изменений в концентрации гомоцистеина). Следует отметить, что у пациенток с ожирением отмечались четкие патологические реакции в гемостазе: в частности, падение концентрации протеина S.

По данным Озолини Л.А. и соавторов (2013) отмечается значительное влияние избыточной массы тела и ожирения на систему гемостаза у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Патологическое влияние сохраняется и после лечения гиперплазии эндометрия за счет гиперинсулинемии и гиперэстрогении, что оказывает отрицательное воздействие на

гемостатические параметры.[13] Однако исследований посвященных влиянию гормональной коррекции данных состояний не проводилось.

Анализ корреляционных матриц через 3 месяца в процессе применения аГнРГ показал существенные изменения взаимосвязей в системе гемостаза. Так исчезли достоверные коэффициенты корреляции для следующих пар показателей: тромбоциты / протромбин и тромбиновое время / гомоцистеин, появились новые достоверные коэффициенты корреляции между АЧТВ и гомоцистеином, между протеином С и гомоцистеином. Также следует отметить, что выявленная до начала гормонального лечения обратная зависимость между тромбоцитами и протеином S сохранилась и через 3 месяца после применения аГнРГ.

Через полгода применения аГнРГ структура корреляционной матрицы также претерпела изменения: возросло число достоверных значений коэффициентов корреляции – до 6. Наличие четких взаимосвязей между фибриногеном и протеином S, а также между фибринолитической активностью и антитромбином III свидетельствуют в пользу положительного влияния аГнРГ на систему гемостаза, однако положительный коэффициент парной корреляции между протеином С и гомоцистеином свидетельствует об обратном.

При анализе показателей системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия и избыточной массой тела через 6 месяцев лечения с помощью аГнРГ отмечалось достоверное снижение уровня протеина С и концентрации гомоцистеина, однако, в то же время вырос уровень протеина S на 8,8% на фоне снижения концентрации протромбина на 4,5%, что можно отнести к благоприятным изменениям в системе гемостаза. В результате изучения корреляционной матрицы динамики гемостатических показателей наличие ярко выраженной прямой зависимости между тромбиновым временем и антитромбином III и, особенно, между протеином С и протеином S свидетельствует о восстановлении физиологических реакций в системе гемостаза.

При сравнительном анализе показателей системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия и различным индексом массы тела отмечается, что в большинстве случаев динамика гемостатических параметров была более благоприятна при применении аГнРГ у пациенток сизбыточной массой тела и ожирением. Также у пациенток с избыточной массой тела на фоне лечения аГнРГ имело место достоверное уменьшение коэффициента атерогенности на 12,1% и индекса массы тела на 3,1%, что не отмечалось у пациенток с нормальным индексом массы тела.($p<0,05$) Однако следует отметить, что применение аГнРГ не оказывало существенного влияния на динамику компонентов метаболического синдрома у пациенток с гиперплазией эндометрия и наличием избыточной массы тела.

Ciccone M.A. и соавторы (2019) приводят данные о негативном влиянии избыточной массы тела и ожирения на эффективность проводимого гормонального лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия за счет снижения фармакокинетической активности, что снижает степень реализации терапевтического воздействия, однако влияния на динамику компонентов метаболического синдрома не рассматривались.[65]

В следующей части исследования производился анализ эффективности гормонального лечения с помощью ЛНГ-ВМС у пациенток с гиперплазией эндометрия и различным индексом массы тела. Было обнаружено, что данный вариант лечения ассоциирован с положительным влиянием на клинические проявления гиперпластических процессов эндометрия, что проявилось значительным улучшением качества жизни пациенток за счет купирования таких симптомов как ациклические маточные кровотечения и обильные менструальные кровотечения. Также эффективность применения ЛНГ-ВМС у пациенток с ГПЭ доказывают результаты морфологического исследования аспиратов слизистой стенок полости матки через 6 месяцев гормонального лечения, которые свидетельствуют об отсутствии признаков гиперплазии эндометрия в большинстве случаев.

Согласно результатам динамики показателей системы гемостаза наблюдается торможение активности ингибиторов свертывания крови (снижение фибринолитической активности на 10,5%, укорочение АЧТВ на 6,8%, уменьшение уровня антитромбина III и протеина S соответственно на 4,1% и 4,3%). Однако следует отметить достоверное снижение концентрации протромбина на 4,3%, некоторые тенденции к увеличению тромбинового времени и уменьшению содержания гомоцистеина. ($p<0,05$)

По данным корреляционного анализа наблюдается наличие обратной корреляционной зависимости между тромбиновым временем и фибринолитической активностью, что наблюдалось как до начала лечения ЛНГ-ВМС, так и через 6 месяцев наблюдения.В процессе лечения практически исчезла патологическая прямая зависимость между фибриногеном и протеином S.

При анализе динамики гемостатических показателей у пациенток с гиперплазией эндометрия и нормальным индексом массы тела через 6 месяцев от начала гормональной терапии с помощью ВМС, высвобождающей левоноргестрел, отмечается увеличение тромбинового времени на 8,1%, уменьшение уровня протромбина на 5,7% и гомоцистеина на 16,4%. С другой стороны, наблюдается уменьшение АЧТВ на 7,8%, снижение активности факторов ингибирования свертывания крови, таких как антитромбин III (снижение на 5,5%), протеин S (снижение на 7,3%). ($p<0,05$)

Анализ корреляционной матрицы данной группы пациенток характеризовался появлением достоверной обратной зависимости между тромбиновым временем и фибриногеном, появлением положительного коэффициента корреляции между протеином S и фибринолитической активностью. Также отмечается наличие достоверной обратной зависимости между фибринолитической активностью и тромбиновым временем, антитромбином III и протеином С и, особенно, между протеином С и гомоцистеином, что безусловно относится к отрицательной динамике лечения с

помощью ЛНГ-ВМС за счет повышения активности цитотоксического маркера – гомоцистеина.

При анализе параметров системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия и избыточной массой тела при проведении лечения с помощью ВМС, высвобождающей левоноргестрел, следует отметить большое число отрицательных взаимосвязей: снижение АЧТВ на 17,1%, ингибирование главных антикоагулянтов – антитромбина III на 3,5%, протеинов С и S соответственно на 4,7 и 6,7%. Среди положительных эффектов проводимого лечения – снижение концентрации протромбина на 6,1%($p<0,05$).

В результате изучения влияния применения ВМС, высвобождающей левоноргестрел, на метаболические показатели у пациенток с гиперплазией эндометрия и различным индексом массы тела установлено, что при лечении у пациенток с нормальной массой тела отмечалось небольшое уменьшение индекса массы тела (на 2,2%; $p<0,05$) и коэффициента атерогенности (на 10,9%). В то время как у пациенток с избыточной массой тела при лечении отмечалось даже некоторое увеличение как индекса массы тела, так и коэффициента атерогенности, индекса инсулинорезистентности.

В исследовании Санта-Марии Фернандес Д.О и соавторов (2007) отмечается тенденция к усугублению изменений в системе гемостаза у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия при проведении гормонального лечения, что характеризуется повышением риска метаболических и гемостазиологических нарушений, однако при отсутствии гормональной терапии возрастает вероятность рецидивирования ГПЭ.[21]

При анализе влияния гормонального лечения гиперплазии эндометрия с помощью ЛНГ-ВМС и аГнРГ подтверждается эффективность и безопасность применяемых методов по данным результатов аспирационной биопсии эндометрия и ультразвукового исследования органов малого таза. Однако в 6% случаях при назначении аГнРГ и в 4% случаев при применении ЛНГ-ВМС отмечалось наличие рецидивных форм ГПЭ, что потребовало проведение лапароскопической гистерэктомии в связи с отказом пациенток от дальнейшего

консервативного лечения, пременопаузального периода и отсутствия заинтересованности в реализации репродуктивной функции. В случаях появления дополнительного фактора риска у пациенток с ГПЭ, принимающим гормональную терапию, была назначена профилактическая антикоагулятная терапия с помощью низкомолекулярных гепаринов с целью снижения риска тромботических осложнений.

Таким образом, наличие гиперпластических процессов эндометрия сопряжено с повышенным риском нарушений системы гемостаза и развитием тромботических осложнений, особенно при наличии дополнительных немодифируемых факторов риска (иммобилизация, травма, оперативное лечение, новая коронавирусная инфекция). Также отмечено, что гиперпластические процессы эндометрия характеризуются достоверными изменениями в динамике показателей обмена углеводов и липидов, а при наличии избыточной массы тела и ожирения эти изменения встречаются чаще, что в очередной раз доказывает неблагоприятное воздействие компонентов метаболического синдрома на исход гормонального лечения. Вследствие чего данной группе пациенток рекомендована коррекция углеводного, липидного обмена с помощью инсулиносенситайзеров, гиполипидемических препаратов, модификация образа жизни и приверженность к сбалансированной диете.

В исследовании Ciccone M.A. и соавторов (2019) подтверждается отрицательное воздействие метаболического синдрома и его компонентов на эффективность проводимого гормонального лечения, что обусловлено более низкой концентрацией действующего вещества эстроген-гестагенных препаратов у пациенток с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с пациентками, имеющими ИМТ в пределах нормальных значений.[65]

Следующая серия исследования была посвящена анализу параметров системы гемостаза и показателей углеводного, липидного обмена у пациенток с синдромом поликистозных яичников и различным индексом массы тела.

В результате изучения гемостатических показателей при СПКЯ отмечается повышение количества тромбоцитов на 25,3%, снижение АЧТВ на 11,7%,

увеличение содержания протромбина на 15,9% и рост концентрации гомоцистеина (на 16,4%), что свидетельствует о повышении риска тромбообразования и усилении цитотоксического эффекта. С другой стороны, выявляется снижение концентрации фибриногена на 5,9%, увеличение фибринолитической активности на 18,4%, повышение содержания протеина S на 5,4%, что характерно для усиленной активности антикоагулянтных факторов.($p<0,05$)

При анализе корреляционной матрицы проявляется физиологическая обоснованная взаимозависимость между такими парами показателей, как тромбиновое время / фибринолитическая активность, тромбиновое время / гомоцистеин, АЧТВ / протеин С, что свидетельствует о наличии регуляторных потенций, однако отрицательная зависимость между АЧТВ и гомоцистеином предполагает нарушение координированной деятельности естественных антикоагулянтов и свертывающей системы крови.

Данный дисбаланс в структуре гемостатических показателей и их взаимосвязей отражает наличие достоверных патологических реакций в системе гемостаза, что оказывает неблагоприятное воздействие на кардиометаболический фон и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако в то же время, данные изменения характеризуются сохранностью и наличием функциональных резервов системы гемостаза, что свидетельствует о возможности полноценной коррекции имеющихся гемостатических и метаболических нарушений.

По данным исследований Carvalho L. (2017), Miller V. (2016) и соавторов при наличии синдрома поликистозных яичников отмечается персистирование хронической воспалительной реакции в субклинической форме, что во многом и оказывает неблагоприятное воздействие на гемостатическую систему, повышая прокоагуляционный потенциал крови.[57, 193]

При сравнительном анализе показателей гемостаза у пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела отмечается достоверное снижение концентрации фибриногена в крови (на 14,8%) и более высокие значения

протеина S (на 4,0% выше референтных значений) при нормальном индексе массы тела, тогда как у пациенток с избыточной массой тела на 5,7% была достоверно снижена концентрация антитромбина III и отмечался более высокий, чем у здоровых женщин, уровень гомоцистеина (в среднем на 21,7%). При наличии избыточной массы тела уровень протромбина повышался в большей степени: при нормальной массе тела – на 8,1%, а при ожирении – на 17,2%.

Корреляционный анализ показал, что среди пациенток с избыточной массой тела наличие прямой положительной зависимости между активированным частичным тромбопластиновым временем и тромбоцитами является отражением формирования компенсаторных реакций при синдроме поликистозных яичников, направленных на снижение риска тромбообразования.

Таким образом, изучение системы гемостаза у пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела подтвердило наличие изменений в структуре гемостатических показателей и их взаимосвязей, однако некоторые из них носят компенсаторный характер, а функциональные резервные системы не исчерпаны.

Метаболический синдром играет одну из ключевых ролей в патогенезе синдрома поликистозных яичников, поэтому изучение показателей липидного и углеводного обмена у пациенток данной группы позволяет проанализировать не только имеющиеся нарушения в структуре метаболических параметров, но и обосновать степень влияния проводимого гормонального лечения.

В ходе анализа показателей углеводного и липидного обмена у пациенток с СПКЯ отмечается слабо выраженное повышение цифр артериального давления, более высокие значения коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности (превышающие соответствующие контрольные значения на 13,4 и 15,9%) при нормальном индексе массы тела.($p<0,05$) В условиях избыточной массы тела практически все метаболические показатели значительно превышали не только референтные значения, но и показатели пациенток с нормальной массой тела.

В ходе изучения корреляционных взаимосвязей у пациенток с нормальной массой тела отмечалось наличие компенсаторных реакций, проявившихся 3

достоверными коэффициентами корреляции: повышение фибринолитической актиности коррелировало с более низкими значениями количества тромбоцитов и индекса инсулинорезистентности, также выявлялась прямая зависимость функционально связанных показателей: индекса инсулинорезистентности и коэффициента атерогенности. В то же время у пациенток с избыточной массой тела достоверных коэффициентов корреляции было выявлено значительно больше (9) и за исключением нескольких показателей (индекс инсулинорезистентности и коэффициент атерогенности) значения коэффициентов были либо противоположны соответствующим значениям у пациенток с нормальной массой тела, либо были достоверно больше по величине ($p<0,05$).

По результатам работ Sales M.F. (2013), Deligeoroglou E. (2012) отмечается повышение уровней PAI-1 и ADMA у пациенток с синдромом поликистозных яичников и повышенным индексом массы тела, что оказывает отрицательное влияние на эндотелиальную выстилку сосудистой стенки, а также ассоциировано с корреляционными взаимодействиями с повышенным индексом инсулинорезистентности и изменениями системы гемостаза.[198, 227]

Таким образом, в ходе изучения взаимосвязей между гемостатическими показателями подтвердилось неблагоприятное воздействие избыточной массы тела и ожирения как компонентов метаболического синдрома на резервные возможности организма, что проявляется в усугублении имеющихся нарушений в системе гемостаза. В результате полученных исходных данных пациентки были разделены подгруппы в зависимости от применяемого гормонального лечения нраушенного менструального цикла и гиперандрогении. Части пациенток, планировавших беременность, была назначена преконцепционная подготовка.

Следующая часть исследования была посвящена изучению влияния гормонального лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ и нормальным индексом массы тела. В ходе исследования было выявлено, что данный вариант гормонального лечения

обладает достаточной эффективностью в отношении снижения объема яичников по данным ультразвукового исследования органов малого таза, купирования симптомов андроген-зависимых форм дерматопатии, нормализации менструального цикла. Это безусловно свидетельствует о выраженном положительном эффекте 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола на клинические проявления СПКЯ.

Данные Seaman H.E. и соавторов (2003) также подтверждают терапевтическую эффективность применения дроспиренон-содержащих эстроген-гестагенных препаратов у пациенток с синдромом поликистозных яичников, что характеризуется снижением клинических проявлений СПКЯ.[233]

При изучении влиния проводимого лечения на показатели системы гемостаза было отмечено достоверное укорочение АЧТВ на 3,5%, что возможно свидетельствует о повышении риска тромбообразования. Об отрицательных результатах применения данного варианта лечения свидетельствует и уменьшение АЧТВ на 6,1%, а также снижение концентрации протеина С на 4,9%, увеличение уровня гомоцистеина на 24,0%. Корреляционный анализ показал положительное воздействие проводимой терапии, что проявилось в появлении обратной зависимости между содержанием тромбоцитов и тромбиновым временем, что, в свою очередь, косвенно свидетельствует об усилении антикоагулянтной активности. Также отмечается выраженный положительный коэффициент корреляции тромбоцитов и протеина S, уменьшение патологической обратной зависимости между тромбиновым временем и АЧТВ, исчезновение в процессе лечения патологической взаимосвязи между гомоцистеином и антитромбином III.

Анализ влияния гормонального лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ и нормальным индексом массы тела показал, что данный вариант лечения сопряжен с некоторым улучшением в системе взаимосвязей гемостатических показателей, однако не оказывает достоверного благоприятного воздействия на динамику отдельных показателей гемостаза.

В исследованиях Jick S.S. (2011), Lidegaard Ø. (2011) и соавторов отмечается неблагоприятное воздействие эстроген-гестагенных препаратов, содержащих антиандрогенные гестагены, на показатели системы гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников, что характеризуется повышением риска развития тромботических осложнений.[134, 173]

Мы же в нашем исследовании конкретизировали состав и дозы препаратов. У пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела также производилось изучения влияния гормонального лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола. При анализе отмечается уменьшение активности естественных антикоагулянтов (снижение фибринолитической активности на 14,3% и повышение протромбина на 15,0% на фоне тенденции к снижению уровня антитромбина III и протеина С), повышение концентрации гомоцистеина на 17,0%. К положительному воздействию данного варианта лечения стоит отнести динамику уровня протеина S (повышение на 6,7%) и снижение количества тромбоцитов на 14,8%, что безусловно свидетельствует об определенномблагоприятном влиянии3 мг дроспиренона в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола.

Матричный корреляционный анализ показал достоверное усиление обратной зависимости между гомоцистеином и тромбоцитами, а отрицательная корреляционная связь между протеином С и протромбином при лечении нивелировалась, что свидетельствует об отрицательных эффектах проводимого лечения ($p<0,05$). Среди положительных эффектов следует обратить внимание на достоверное уменьшение патологической прямой зависимости между фибринолитической активностью и протеином S, а также коэффициента парной корреляции между фибриногеном и антитромбином III.

При сравнительной оценке эффективности гормонального лечения у пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела отмечаетсядостоверное снижение тромбинового времени и количества тромбоцитов, а также увеличение концентрации протеина S у пациенток с избыточной массой тела. Однако

уменьшение концентрации антитромбина III и достоверное увеличение уровня протромбина и гомоцистеина отражают отрицательные взаимосвязи.

Таким образом, применение гормонального лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ и нормальным индексом массы тела не характеризуется положительным влиянием на параметры гемостаза, а наличие избыточной массы тела в большей степени препятствует реализации благоприятного воздействия.

В 2,32% случаях отмечены признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей при наличии факторов дополнительного риска тромботических осложнений в виде новой коронавирусной инфекции в сочетании с пневмонией, что потребовало консультации врача-сердечно-сосудистого хирурга.

В ходе изучения влияния соответствующего гормонального лечения на метаболические параметры у пациенток с нормальной массой тела отмечается достоверное снижение коэффициента атерогенности на 8,0% при благоприятной динамике других показателей, а на фоне избыточной массы тела и ожирения отмечается достоверное увеличение индекса массы тела (на 2,3%), коэффициента атерогенности (на 26,3%) и индекса инсулинорезистентности (на 13,8%) ($p<0,05$). При анализе корреляционной матрицы основных метаболических и гемостатических параметров отмечается, что повышение уровня протромбина в крови у пациенток с избыточной массой тела коррелировало со снижением фибринолитической активности, повышением массы тела, коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности. Также снижение фибринолитической активности было обусловлено повышенным индексом массы тела и высокими значениями коэффициента атерогенности.

Данные, касающиеся приема дроспиренон-содержащих эстроген-гестагенных препаратов и влияния на систему гемостаза, являются разрозненными. В исследовании Kluft C. и соавторов (2016) отмечается снижение D-димера и фибриногена, таким образом, имеется взаимосвязь с антикоагулянтным эффектом.[156] Результаты исследований Regidor P.A. и

соавторов (2016) указывают на отсутствие значимого эффекта дроспиренона на APC-резистентность, уровни антитромбина и фактора VIII, однако концентрации протеина С и фактора VII имеют тенденции к снижению.[220]

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования следует заключить, что наличие избыточной массы тела и ожирения у пациенток с СПКЯ отрицательно влияет на динамику гормонального лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, усугубляя имеющиеся нарушения в системе гемостаза и обмена углеводов, липидов, что способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В ходе анализа восстановления фертильности у пациенток данной подгруппы отмечалось, что лишь в 56,7% случаев предконцепционная подготовка, назначаемая в рамках клинических рекомендаций по ведению пациенток с СПКЯ, оказалось успешной, и пациенткам удалось забеременеть.

В следующей части исследования было принято решение модифицировать схему гормональной терапии у пациенток с СПКЯ путем повышения дозы этинилэстрадиола до 30 мкг. Эффективность данного варианта гормонального лечения на клинические проявления СПКЯ была доказана результатами клинического и инструментального исследования. В ходе лечения отмечалось значительное снижение выраженности нарушений менструального цикла, восстановление нормального объема яичников, а также устранение признаков гиперандрогении.

Однако в ходе изучения динамики показателей системы гемостаза отмечалось достоверное ухудшение гемостатических параметров. Так, выявлялось повышение количества тромбоцитов на 9,4%, что сопоставимо с таким же эффектом 3 мг дроспиренона в сочетании с 20 мкг этинилэстрадиола,повышение концентрации протромбина более, чем на 10% и гомоцистеина на 14,2%.($p<0,05$) Среди положительных моментов динамики коэффициентов корреляции следует отметить появление отрицательной зависимости между фибриногеном и тромбоцитами, антитромбином III и протромбином, протеином С и протромбином, исчезновение прямой

зависимости между фибринолитической активностью и протромбином, обратной зависимости между фибринолитической активностью и протеином S, а также появление прямой зависимости между фибриногеном с антитромбином III и протеином С, что свидетельствует в пользу активации ингибиторов свертывания. К неблагоприятным исходам проведенного лечения следует отнести появление обратной зависимости между фибринолитической активностью и фибриногеном, и положительной корреляционной связи между гомоцистеином и протромбином.

В литературе же отсутствуют данные, касающиеся сравнительного анализа и влияния на систему гемостаза при применении дроспиренон-содержащих эстроген-гестагенных препаратов с различной дозировкой этинилэстрадиола у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Однако имеются публикации, отмечающие повышение риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациенток с СПКЯ при приеме антиандрогенных эстроген-гестагенных препаратов по сравнению остальными лекарственными средствами данной группы (Seaman H.E. и соавторы 2003).[233]

Анализируя эффективность применения данного варианта гормональной терапии у пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела, необходимо отметить появление большего числа неблагоприятных воздействий: достоверно увеличилось количество тромбоцитов, что может свидетельствовать о нарушении процесса агрегации тромбоцитов и появлении нарушений микроциркуляторного звена, на 13,8% сократилось тромбиновое время, что может свидетельствовать об ускорении трансформации фибриногена в фибрин. Также следует отметить достоверное снижение активности ингибиторов свертывания, что проявилось снижением фибринолитической активности на 20,4%, уменьшением концентрации антитромбина III на 8,6%, протеина С на 4,2%, протеина S на 5,1%, увеличение концентрации протромбина на 15,4%, увеличение содержания в крови гомоцистеина на 12,3%.($p<0,05$)

Результаты анализа корреляционной матрицы свидетельствовали об определенном улучшении в структуре внутренних взаимосвязей в системе

гемостаза, что проявилось появлением отрицательной зависимости между фибринолитической активностью и протеином С, между антитромбином III и гомоцистеином, а также между протеином S и протромбином. Исчезновение обратной зависимости между тромбоцитами и протеином С, тромбоцитами и фибриногеном, фибриногеном и АЧТВ, протеином С и АЧТВ свидетельствует об усилении роли коагуляционного звена гемостаза.

Обобщив приведенные данные, необходимо отметить появление диссоциации между ингибиторами свертывания крови и прокоагулянтными компонентами в процессе гормонального лечения с помощью 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ. Наличие избыточной массы тела и ожирения характеризуется усилением сдвигов параметров гемостаза.

Анализ динамики метаболических показателей при применении данного варианта гормонального лечения также подтвердил отсутствие достоверного положительного влияния модификации гормональной терапии. Что проявилось повышением цифр артериального давления на 7-9% после лечения даже у пациенток с нормальным индексом массы тела. Необходимо отметить, что такая реакция коррелировала с увеличением массы тела (ρ = +0,408; $p<0,05$), коэффициента атерогенности (ρ = +0,460; $p<0,05$) и индекса инсулинорезистентности (ρ = +0,517; $p<0,01$). Корреляционный матричный анализ показал, что большинство достоверных коэффициентов корреляции отражают патологический характер взаимосвязей между показателями гемостатической системы и метаболическими параметрами.

По данным исследования Carmina E. и соавторов (2013) отмечается отрицательное воздействие эстроген-гестагенных препаратов на параметры углеводного и лпидного обмена, особенно при наличии компонентов метаболического синдрома, что нередко требует дополнительного назначения метформина и статинов с целью коррекции имеющихся нарушений.[55] Однако в международной литературе отсутствуют данные о сравнительном анализе влияния различных эстроген-гестагенных препаратов на метаболический профиль у пациенток СПКЯ.

При анализе реализации репродуктивной функции отмечено, что только в 60% случаев пациентки смогли забеременеть после проведенной предконцепционной подготовки.

Таким образом, применение 3 мг дроспиренона и этинилэстрадиола в модификациях 20 мкг и 30 мкг у пациенток с синдромом поликистозных яичников ассоциируется с достаточной эффективностью в отношении купирования клинической симптоматики гиперандрогении и снижения овариального объема. Однако данный вариант гормонального лечения сопряжен с появлением дисбаланса в структуре взаимосвязей между противосвертывающими и прокоагулянтными компонентами гемостаза, а также отрицательной динамики среди показателей углеводного и липидного обмена. Компоненты метаболического синдрома провоцируют усиление разобщенного влияния проводимого гормонального лечения, не позволяя стабилизировать или компенсировать имеющиеся нарушения в системе гемостаза и метаболических процессов.

В следующей части исследования производился анализ оценки эффективности применения гормонального лечения с помощью 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ и различной массой тела. В ходе изучения влияния на клинические признаки СПКЯ данный вариант гормонального лечения за счет антиандрогенной активности хлормадинон ацетата характеризуется эффективным воздействием на симптомы гиперандрогении, а также способствует снижению объема яичников в ходе лечения.

При анализе влияния на параметры системы гемостаза установлено, что среди пациенток с нормальным индексом массы тела данный вариант лечения не сопровождался достоверным благоприятным воздействием. Снижение концентрации протеина С на 6,0%, протеина S на 4,7%, увеличение содержания протромбина на 4,7%, увеличение активности гомоцистеина (на 20,3%) свидетельствуют об отрицательной динамике гемостатических параметров. Уменьшение тромбинового времени на 8,9% характеризуется снижением риска

тромбообразования, что следует отнести к положительным эффектам проводимой терапии.

При оценке корреляционной матрицы отмечается появление компенсаторных реакций:исчезновение отрицательной корреляционный связи между фибринолитической активностью и гомоцистеином, появление прямой зависимости между АЧТВ и фибриногеном, тромбоцитами, отрицательной зависимости между фибриногеном и тромбоцитами.

Среди пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела в ходе гормонального лечения с помощью 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола выявлялась тенденция к активации патологических реакций в системе гемостаза за счет диссоциации внутренних взаимосвязей:увеличение тромбинового времени, уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение уровня гомоцистеина на 20,7%. Однако в результате анализа корреляционной матрицы отмечалось превалирующее число положительных ассоциаций между различными компонентами системы гемостаза: исчезновение прямой зависимости между тромбоцитами и АЧТВ, усиление обратной зависимости между тромбоцитами и антитромбином III, появление отрицательного коэффициента корреляции между фибриногеном и протеином S, исчезновение обратной зависимости между фибринолитической активностью и антитромбином III.

В исследованиях Jick S.S. (2011), Winkler U. (2009) и соавторов отмечается отрицательное воздействие хлормадинон-содержащих эстроген-гестагенных препаратов на гемостатические показатели у пациенток с синдромом поликистозных яичников, что проявляется в виде снижения активности протеина S, повышения активности протеина С, усиления прокоагулянтной активности и снижения антифибринолических параметров.[134,270]

При сравнительном анализе влияния гормонального лечения с помощью 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела не было выявлено достоверного отрицательного воздействия избыточной массы тела и ожирения на динамику

гемостатических параметров. Так, при наличии нормального индекса массы тела в большей степени определялось уменьшение фибринолитической активности и снижение концентрации протеина С, тогда как при наличии ожирения и избыточной массы тела в большей степени увеличивалась концентрация фибриногена в крови и снижалось АЧТВ.

В результате оценки динамики метаболических параметров после проведенного гормонального лечения не было обнаружено достоверных положительных эффектов, что вероятно свидетельствует о наличии внутренней дезорганизации в системе углеводного и липидного обмена у пациенток с СПКЯ.

По данным Sitruk-Ware R. (2011), Cheang K.I. и соавторов (2011) применение традиционных схем эстроген-гестагенных препаратов у пациенток с СПКЯ приводит к усилению имеющихся нарушений углеводного и липидного обмена, особенно при наличии ожирения и избыточной массы тела, за счет снижения чувствительности тканей к инсулину и повышения уровня триглицеридов.[61, 242]

Обобщив приведенные данные, необходимо отметить, что применение гормональной терапии с помощью 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола у пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела достаточно эффективно в отношении купирования клинической симптоматики, однако не сопряжено с благоприятным воздействием на имеющиеся нарушения в системе гемостаза, а также обмена липидов и инсулиновой регуляции. Следует отметить, что у данной подгруппы пациенток не было отмечено случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а частота наступления беременности через 9 месяцев лечения и преконцепционной подготовки составила 66,7%.

Завершающая часть исследования среди пациенток с СПКЯ была посвящена оценке эффективности применения ГАДГГС, 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ у данной группы пациенток в зависимости от массы тела. Так, при анализе влияния данного варианта консервативного лечения у пациенток с СПКЯ и нормальным индексом массы тела отмечалась

положительная динамика гемостатических показателей: снижение уровня фибриногена в крови (на 18,6%), увеличение тромбинового времени на 7,7%, увеличение уровня протеина С на 6,1%, протеина Sна 13,9%, снижение концентрации протромбина на фоне удлинения АЧТВ почти на 5 секунд. ($p<0,05$) Также следует отметить, что в ходе проводимого лечения не отмечалось повышение уровня гомоцистеина, что, в свою очередь, свидетельствует об отсутствии повреждающего воздействия на эндотелий сосудов.

Корреляционный анализ также подтвердил положительное воздействие ГАДГГС на характер взаимосвязей в системе гемостаза у пациенток с нормальным индексом массы тела: появление положительной корреляционной зависимости между тромбиновым временем и фибринолитической активностью; исчезновение прямой зависимости между тромбоцитами и протеином S, обратной зависимости между АЧТВ и протеином С; увеличение коэффициента положительной взаимосвязи между антитромбином III и протеином S.

В литературе отсутствуют данные, касающиеся анализа эффективности влияния ГАДГГС на гемостатический профиль у пациенток с СПКЯ. Однако в исследованиях Coccheri S. (2013), Li T. (2017) и соавторов отмечается положительное воздействие ГАДГГС на параметры системы гемостаза за счет профибринолитического, антитромботического и противовоспалительного эффектов.[66, 172]

Среди пациенток с избыточной массой тела и ожирением также отмечалось положительное влияние ГАДГГС на гемостатические параметры: значительно (на 13,6%) снизилось количество тромбоцитов, уменьшилась концентрация фибриногена на 24,0%, почти на 2 секунды удлинилось тромбиновое время, снизилась концентрация протромбина на 6,1%, повысились уровни всех естественных антикоагулянтов – протеина С и S, антитромбина III в среднем на 5-10% ($p<0,05$). Анализ корреляционной матрицы еще в большей степени подтвердил достоверную эффективность применения ГАДГГС: четкая прямая корреляционная связь между тромбоцитами и фибриногеном,

исчезновение патологической прямой зависимости между тромбоцитами и АЧТВ.

При сравнительном анализе эффективности проводимого лечения у пациенток с СПКЯ и различным индексом массы тела следует отметить большую выраженность изменений среди пациенток с избыточной массой тела и ожирением: большая динамика количества тромбоцитов, уровня фибриногена, тромбинового времени, фибринолитической активности, антитромбина III и гомоцистеина($p<0,05$).

Также у данной группы пациенток производилась оценка динамики метаболических показателей в ходе лечения с помощью ГАДГГС. В ходе проведенного анализа была выявлена большая выраженность изменений среди пациенток с избыточной массой тела и ожирением: снижение индекса массы тела и цифр систолического артериального давления, уменьшение коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности ($p<0,05$). У пациенток с нормальным индексом массы тела положительная динамика присутствовала только для коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности. При сравнении среднего процента благоприятных изменений по всем параметрам метаболического синдрома у пациенток с нормальной массой тела он составил 6,51±0,49%, при наличии избыточной массы тела – 8,53±0,62% ($p<0,05$).

Влияние ГАДГГС на метаболический профиль у пациенток с СПКЯ не отражено в полноценной мере в ходе анализа международной литературы. В исследованиях Carroll B. J. И соавторов (2018) отмечается положительное воздействие ГАДГГС в качестве профилактического мероприятия неблагоприятных кардиоваскулярных исходов, однако отсутствуют данные о взамосвязи с метаболическим синдромом.[56]

Таким образом, в ходе проведенного анализа отмечается значительное улучшение показателей системы гемостаза и углеводного, липидного обмена в результате применения ГАДГГС, 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ у пациенток с СПКЯ вне зависимости от индекса массы тела. При наличии

избыточной массы тела и ожирения наблюдается еще большая положительная динамика гемостатических и метаболических параметров, что свидетельствует об отсутствии препятствия реализации терапевтической эффективности при проведении лечения с помощью ГАДГГС. Данный препарат не способствует ограничению полноценного благоприятного воздействия на имеющиеся нарушения при наличии компонентов метаболического синдрома, что противопоставляется результатам гормонального лечения с помощью альтернативных препаратов в ходе проведенного исследования.

У пациенток данной подгруппы наблюдались более высокие показатели в отношении частоты наступления беременности (86,7%), а также улучшение динамики основных предикторов метаболического синдрома, что свидетельствует о том, что применение эндотелиотропных препаратов у пациенток с СПКЯ в рамках преконцепционной подготовки способствует более эффективному восстановлению фертильности и за счет благоприятного воздействия на эндотелий снижается риск гестационных осложнений.

Заключительная часть исследования была посвящена анализу показателей системы гемостаза и углеводного, липидного обмена у пациенток с еще одним вариантом метаболически ассоциированного гинекологического заболевания – раком эндометрия.

Анализ гемостазиограммы показал значительное изменение гемостатических показателей среди пациенток данной группы по сравнению со здоровыми женщинами: увеличение активности факторов, усиливающих тромбообразование; увеличение концентрации фибриногена в крови у пациенток с нормальной массой тела на 33,9%, а при ожирении – на 60,7%; уменьшение АЧТВ (при нормальной массе тела на 4,8%, при ожирении – на 11,1%), снижение концентрации протеина С и S на 5-10%, значительное увеличение концентрации протромбина на 8,8-25,5%. Также отмечался высокий уровень гомоцистеина, который превышал референтные значения на 12,0 и 24,1% ($p<0,05$).

В исследованиях SierkoE., UcellaS. (2015) и соавторов отмечается повышение уровня прокоагулянтных факторов и маркеров коагуляционной

активности у пациенток с раком эндометрия, что безусловно способствует повышению риска тромботических осложнений.[239, 259]

Парадоксально, но на фоне имеющейся прокоагулянтной активности, выявляются и признаки усиления противосвертывающей системы по сравнению со здоровыми женщинами: увеличение тромбинового времени на 2,4-16,6%, увеличение содержания антитромбина III (у пациенток с нормальной массой тела на 3,4%, а при ожирении – на 5,1%), снижение концентрации тромбоцитов на 17,6 и 16,3% соответственно.($p<0,05$)

Значительное повышение уровня фибриногена компенсировалось повышением фибринолитической активности и содержания антитромбина III, что свидетельствует о наличии выраженного фибринолиза и существенного снижения риска тромбообразования. Однако одновременно наблюдалось снижение активности естественных антикоагулянтов - протеина С и S на фоне также существенного увеличения уровня протромбина. Данные изменения свидетельствуют о несостоятельности взаимосвязей противосвертывающей и прокоагулянтной систем при наличии злокачественного процесса.

В исследованиях Barber E.L. (2016), Kahr H.S. (2018) и соавторов отмечается повышение риска развития тромботических осложнений у пациенток с раком эндометрия и повышенным индексом массы тела за счет более выраженных сдвигов в системе гемостаза при наличии метаболического синдрома, что приводит к усилению гемостазиологических нарушений.[38, 140]

Также производилась оценка изменений метаболических показателей у пациенток с раком эндометрия. Индекс массы тела у пациенток данной группы в среднем был ниже, чем у здоровых женщин того же возраста на 1,5-2 кг. При незначительных изменениях концентрации холестерина выявлялось значимое уменьшение содержания липопротеидов высокой плотности, что способствовало повышению коэффициента атерогенности у пациенток с раком эндометрия на 16,4-13,1%. ($p<0,05$) Также стоит отметить, что наличие избыточной массы тела и ожирения у пациенток с раком эндометрия способствуют повышению

значений основных предикторов метаболического синдрома - коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности.

По данным Papatla K. (2016), Poupon C. (2016) и соавторов несомненна связь компонентов метаболического синдрома и рака эндометрия, что проявляется в присутствии основных предикторов метаболических нарушений – инсулинорезистентности и дислипидемии – уже на начальных стадиях опухолевого процесса.[212, 216]

Обобщив приведенные данные, следует отметить, что рак эндометрия ассоциирован со значительными нарушениями в системе гемостаза независимо от индекса массы тела. Наличие избыточной массы тела и ожирения способствует большему изменению компонентов метаболического синдрома, что безусловно характеризует общность патологических реакций в условиях злокачественной трансформации эндометрия и нарушения обмена углеводов и липидов. Таким образом, коррекция гемостатических и метаболических нарушений в условиях избыточной пролиферативной активности эндометрия способствует снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов и малигнизации патологических процессов.

Также следует отметить актуальность использования антикоагулянтной терапии в условиях новой коронавирусной инфекции. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, антикоагулянтная терапия показана в случаях среднетяжелых форм коронавирусной инфекции, при наличии дефицита антитромбина, протеинов С или S, антифиосфолипидного синдрома, фактора V Лейден, мутации гена протромбина G-20210A, а также при сочетании дополнительных факторов риска тромботических осложнений (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевание соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов).

Предпочтительнее использовать низкомолекулярные гепарины с подкожным введением антикоагулянтного препарата, также возможно

применение пероральных форм прямых антикоагулянтов. Дозы и длительность терапии определяются в ходе стратификации риска тромбоэмболических осложнений. Пациентки гинекологического профиля, принимающие гормональную терапию, в том числе эстроген-гестагенные, левоноргестрел-содержащие препараты, а также аГнРГ, обладают повышенным риском ВТЭО, особенно при наличии компонентов метаболического синдрома, что требует проведения антикоагулянтной терапии при наличии коронавирусной инфекции.

На основании всего вышеизложенного целесообразно введение термина «метаболически ассоциированные гинекологические заболевания», который включает дисгормональные процессы эндометрия и овариальной ткани, имеющих нарушения липидного и углеводного статуса, объединенных в структуру метаболического синдрома, что способствует формированию единого патогенетического механизма, определяющего развитие неблагоприятных клинических исходов, для создания единых подходов к лечению и профилактики ВТЭО у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Переход от репродуктивного возраста к перименопаузальному периоду у здоровых женщин без признаков генитальной патологии сопровождается значительным повышением количества тромбоцитов (на 24,1%), снижением фибринолитической активности (на 7,6%), АЧТВ (на 4,8%), а также уменьшением содержания антитромбина III и протеина С (на 3%), что способствует повышению риска тромботических осложнений, особенно при наличии избыточной массы тела и ожирения.
2. Пациентки с сосудистыми осложнениями ассоциированы с повышением риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов (высокий уровень тромбоцитов, на 30,8% превышающий референсные значения, повышение концентраций фибриногена и протромбина на 21,0% и 36,4% соответственно, уменьшение активности ингибиторов свертывания - антитромбина III – на 8,6%). Проявления метаболического синдрома не только усиливают, но и индуцируют процесс диссоциации внутренних взаимосвязей в системе гемостаза у пациенток с сосудистыми осложнениями.
3. Гиперпластические процессы эндометрия сопряжены с повышением коагуляционного потенциала крови, что сопровождается увеличением риска возникновения тромботических осложнений ($p<0,05$). При наличии избыточной массы тела и ожирения у пациенток с гиперплазией эндометрия отмечается возрастание основных показателей углеводного и липидного обмена – дислипидемии и инсулинорезистентности (увеличение коэффициента атерогенности на 20,0% и индекса инсулинорезистентности на 14,2% по сравнению со здоровыми женщинами).
4. При нормальном ИМТ во время лечения пациенток с гиперплазией эндометрия (при сопутствующей миоме матки, аденомиозе) с помощью аГнРГ отмечалось увеличение фибринолитической активности на 16,9%, повышение уровней протромбина на 12,1% и гомоцистеина на 19,1%. При

наличии ожирения наблюдались более высокие значения антитромбина III при более низких концентрациях протеина S, появление прямой зависимости между тромбоцитами и фибриногеном, а также между протромбином и АЧТВ. При применении ЛНГ-ВМС отмечалось снижение фибринолитической активности на 10,5%, укорочение АЧТВ на 6,8%, уменьшение уровня антитромбина III и протеина S соответственно на 4,1% и 4,3%. У пациенток с избыточной массой тела при лечении ЛНГ-ВМС отмечалось увеличение как индекса массы тела (29,9±0,25 30,3±0,27), коэффициента атерогенности (3,22±0,14 3,56±0,16), так и индекса инсулинорезистентности (3,24±0,14 3,48±0,16). При наличии немодифицируемых факторов риска (операция, травма, иммобилизация, острая вирусная инфекция, в том числе новая коронавирусная инфекция) у пациенток с гиперплазией эндометрия на фоне применения гормонального лечения рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии.

5. Пациентки с синдромом поликистозных яичников относятся к группе риска по развитию кардиометаболических осложнений за счет наличия дисбаланса в системе гемостаза, однако функциональность резервных систем не нарушена, что отражается появлением компенсаторных реакций, направленных на снижение риска тромбообразования. При наличии избыточной массы тела (ИМТ>25 кг/м^2) риск развития тромботических осложнений увеличивается в большей степени, чем при ИМТ<25 кг/м^2 (уровень протромбина больше на 9,1% на фоне снижения концентрации антитромбина III и протеина С) ($p<0,05$).
6. Гормональное лечение пациенток с синдромом поликистозных яичников с помощью 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона характеризуется укорочением АЧТВ на 3,5%, снижением концентрации протеина С на 4,9%, увеличением уровня гомоцистеина на 24,0%. При наличии ожирения и избыточной массы тела отмечалось повышение концентрации гомоцистеина на 17,0%, что свидетельствует об усилении цитотоксической активности. Применение 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона

сопровождалось повышением количества тромбоцитов на 9,4%; повышением концентрации протромбина более, чем на 10% и гомоцистеина на 14,2% у пациенток с нормальным ИМТ. Применение 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинон ацетата сопровождается концентрации протеина С на 6,0%, протеина S на 4,7%, увеличением содержания протромбина на 4,7%, увеличением активности цитостатического фактора – гомоцистеина на 20,3%, однако данный вид лечения не вызывает серьезных прокоагулянтных сдвигов в системе гемостаза, и поэтому может явиться препаратом выбора для данной категории пациенток. Применение комплекса в составе ГАДГГС по 250 ЛЕ 2 р/день, 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ у пациенток с синдромом поликистозных яичников способствует снижению риска тромбообразования за счет положительного влияния на параметры системы гемостаза, отсутствия повреждающего воздействия на эндотелий сосудов, восстановления благоприятного метаболического фона. При наличии избыточной массы тела и ожирения эффективность применения ГАДГГС проявляется в большей степени, чем у пациенток с нормальным индексом массы тела (средний процент благоприятных изменений у пациенток с ИМТ<25 кг/м^2 составил 6,51±0,49%, при наличии избыточной массы тела – 8,53±0,62%) ($p<0,05$). Применение эндотелиотропных препаратов способствует увеличению частоты наступления беременности у пациенток с СПКЯ (56,7% частоты наступления беременности в первой подгруппе, 60% во второй, 66,7% в третьей, 86,7% в подгруппе с добавлением ГАДГГС).

7. Рак эндометрия ассоциирован со значительными изменения в системе гемостаза, углеводной и липидной регуляции обменных процессов, что проявляется грубой дезорганизацией взаимосвязей между прокоагулянтными и противосвертывающими компонентами крови (увеличение концентрации фибриногена в крови у пациенток с нормальной массой тела на 33,9%, а при ожирении – на 60,7%, уменьшение АЧТВ при

нормальной массе тела на 4,8%, при ожирении – на 11,1%, снижение концентрации протеина С и S на 5-10%, значительное увеличение концентрации протромбина на 8,8-25,5%) ($p<0,05$).

8. Пациенткам с гиперпластическими процессами эндометрия, СПКЯ, раком эндометрия начальных стадий рекомендована коррекция метаболического профиля за счет модификации образа жизни, соблюдения сбалансированной, низкокалорийной диеты, выполнения регулярных физических нагрузок, применения инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов при наличии признаков метаболического синдрома. Немодифицируемые факторы риска (иммобилизация, травма, оперативное вмешательство, острая вирусная инфекция) относятся к факторам дополнительного риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациенток с метаболически ассоциированной гинекологической патологией, что требует обязательного проведения антикоагулянтной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алгоритм обследования пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия должен включать исследование метаболического профиля и анализ системы гемостаза. (схема 1) Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и ЛНГ-ВМС в течение 6 месяцев у пациенток с гиперплазией эндометрия оказывает эффективное воздействие на избыточную пролиферативную активность эндометрия, снижая выраженность клинических проявлений, толщину эндометрия по данным ультразвукового метода исследования.

   При наличии дополнительных немодифицируемых факторов риска тромботических осложнений у пациенток с ГПЭ, получающих гормональное лечение, рекомендовано проведение антикоугулянтной терапии на основании стратификации риска ВТЭО (Схема 1). С целью коррекции метаболических нарушений и снижения риска рецидивирования гиперплазии эндометрия требуется комплексное воздействие на параметры углеводного, липидного обмена с помощью модификации образа жизни, диетических программ, применения инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов. Кратность и режим применения метаболотропных препаратов устанавливаются на основании консультации врача-эндокринолога с последующей оценкой метаболических показателей и основных предикторов метаболического синдрома (избыточная масса тела или ожирение, индекс инсулинорезистентности более 2.7, коэффициент атерогенности более 3.5) в динамике.

2. Алгоритм обследования пациенток с синдромом поликистозных яичников должен включать исследование метаболического профиля и анализ системы гемостаза (Схема 2).

   Перед назначением гормонального лечения пациенткам с СПКЯ необходимо проводить комплексное обследование с учетом риска развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений: анализ гемостазиограммы, липидограмма, коэффициент атерогенности, индекс инсулинорезистентности, уровень инсулина в сыворотке крови (Схема 2).

3. Дроспиренон-содержащие эстроген-гестагенные препараты целесообразно назначать пациенткам с выраженными проявлениями андроген-зависимых форм дерматопатий и при склонности к отечному синдрому, масталгии. Хлормадинон-содержащие эстроген-гестагенные препараты ассоциированы с меньшим воздействием на показатели системы гемостаза и более метаболически нейтральны, чем дроспиренон-содержащие, что обуславливает их преимущество при выборе гормонального лечения у пациенток с наличием метаболического синдрома и дополнительными факторами риска ВТЭО.

Всем пациенткам с СПКЯ рекомендована модификация образа жизни, выполнение регулярных физических нагрузок умеренной интенсивности, соблюдение сбалансированной, низкокалорийной диеты. Наличие избыточной массы тела и ожирения ассоциировано с неблагоприятным влиянием на реализацию корригирующего воздействия гормонального лечения, что требует таргетного воздействия на основные предикторы метаболического синдрома – дислипидемия, инсулинорезистентность.

Назначение инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов производится на основании консультации врача-эндокринолога с последующей оценкой метаболических показателей и основных предикторов метаболического синдрома (избыточная масса тела или ожирение, индекс инсулинорезистентности более 2.7, коэффициент атерогенности более 3.5) в динамике.

4. Применение ГАДГГС в сочетании с 2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ в течение 6 месяцев у пациенток с синдромом поликистозных яичников оказывает положительное воздействие на динамику показателей системы гемостаза и метаболических параметров за счет противотромботической, антиадгезивной, гиполипидемической активности. Данный вариант лечения

обеспечивает восстановление эндотелиального слоя сосудистой стенки за счет снижения концентрации маркеров цитотоксического повреждения, что способствует повышению частоты наступления беременности. При этом наличие избыточной массы тела и ожирения не только не препятствует, но и увеличивает степень выраженности терапевтической эффективности применения ГАДГГС, что снижает риск развития эндотелиальной дисфункции, тромбообразования у пациенток с синдромом поликистозных яичников (Схема 2). Целесообразно включение эндотелиотропных препаратов в программу преконцепционной подготовки у пациенток с СПКЯ, что приводит к восстановлению фертильности и снижению риска гестационных осложнений.

5. Алгоритм обследования пациенток с раком эндометрия должен включать исследование метаболического профиля и анализ системы гемостаза (схема 3).

Рак эндометрия ассоциирован с активацией коагуляционного потенциала крови за счет диссоциации в структуре взаимосвязей между компонентами системы гемостаза. Компоненты метаболического синдрома усиливают имеющиеся гемостатические нарушения за счет внедрения в патогенетические механизмы злокачественной трансформации эндометрия. Коррекция метаболических нарушений у пациенток с раком эндометрия способствует снижению риска неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений. Пациентки с раком эндометрия требуют не только специализированного лечения, но и воздействия на углеводный, липидный профиль, а также проведения антикоагулянтной терапии на основании индивидуальных рисков развития ВТЭО.

6. Лечение, направленное на восстановление чувствительности тканей к инсулину, липидного профиля, нормального индекса массы тела, у пациенток с метаболически ассоциированными гинекологическими заболеваниями способствует снижению выраженности нарушений в системе гемостаза за счет устранения потенцирующего влияния

компонентов метаболического синдрома на прокоагулянтную активность гемостатической системы. У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия коррекция метаболических нарушений способствует снижению риска развития тромботических осложнений и подавляет отрицательное воздействие компонентов метаболического синдрома на терапевтическую эффективность проводимого гормонального лечения. У пациенток с раком эндометрия воздействие на метаболический профиль позволяет спрогнозировать риск возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. У пациенток с синдромом поликистозных яичников коррекция имеющихся метаболических нарушений позволяет улучшить репродуктивные исходы за счет снижения риска развития тромбоэмболических осложнений и эндотелиальной дисфункции.

7. При наличии метаболически ассоциированной гинекологической патологии и появления дополнительных немодифицируемых факторов риска ВТЭО (иммобилизация, травма, экстренная операция, острая тяжелая вирусная инфекция) на фоне приема гормональной терапии необходимо рассмотреть вопрос о назначении антикоагулянтной терапии на время действия дополнительного фактора риска возникновения ВТЭО. В качестве антикоагулянта может быть использован низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин или пероральные антикоагулянты.

Схема 1. Алгоритм ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия

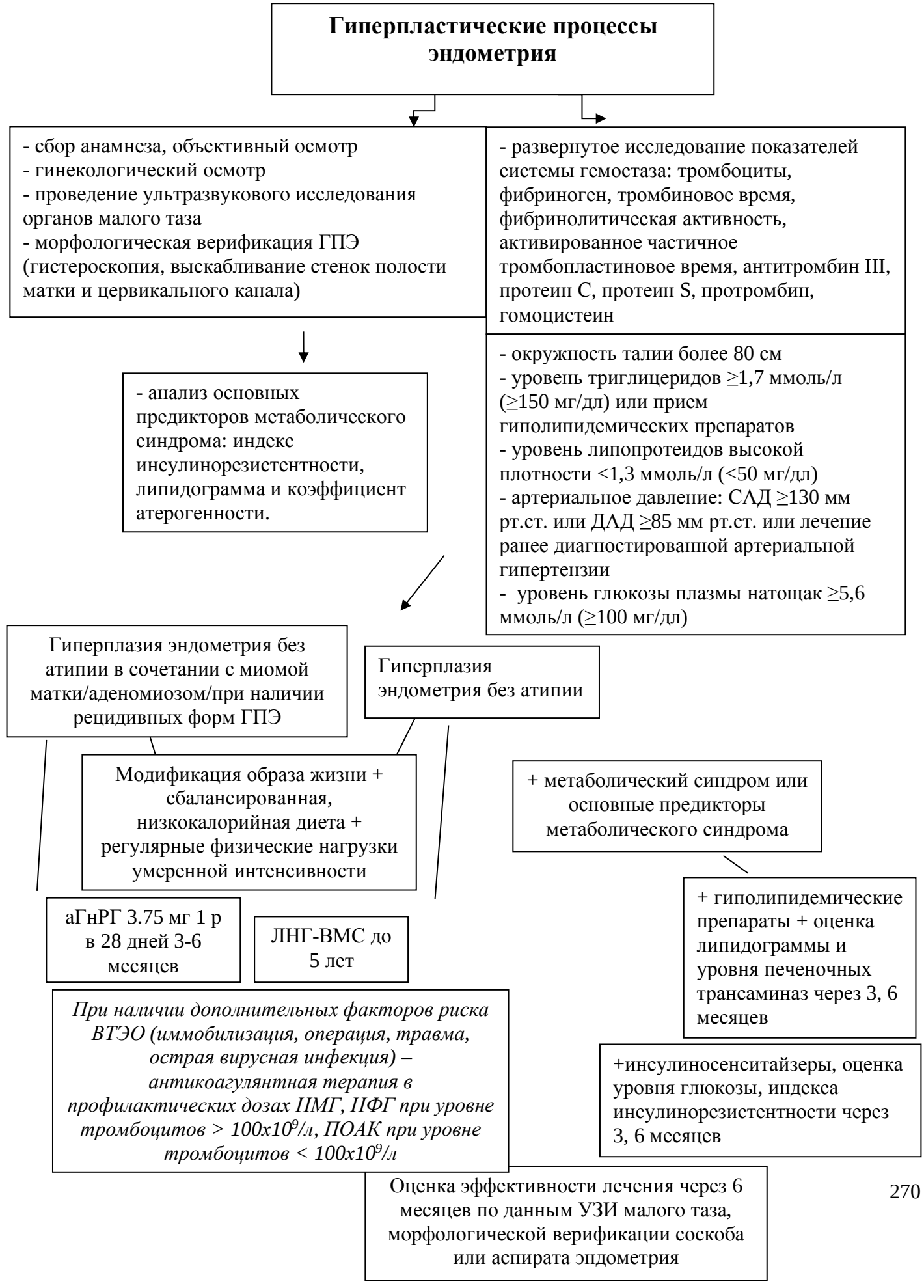


Схема 2. Алгоритм ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников

- сбор анамнеза, объективный осмотр
- гинекологический осмотр
- проведение ультразвукового исследования органов малого таза
- оценка уровня прогестерона на 20-21 день менструального цикла

- оценка степени гирсутизма и клинических проявлений гиперандрогении: алопеция, акне, себорея
- определение индекса массы тела
- исследование гормонального профиля: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, общий и свободный тестостерон, ГСПС, ИСА, 17-ОН-П, ДГЭАС и андростендион, пролактин, ТТГ, тироксин, антимюллеров гормон

- развернутое исследование показателей системы гемостаза: тромбоциты, фибриноген, тромбиновое время, фибринолитическая активность, активированное частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, протеин С, протеин S, протромбин, гомоцистеин

- окружность талии более 80 см
- уровень триглицеридов ≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл) или прием гиполипидемических препаратов
- уровень липопротеидов высокой плотности <1,3 ммоль/л (<50 мг/дл)
- артериальное давление: САД ≥130 мм рт.ст. или ДАД ≥85 мм рт.ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии
- уровень глюкозы плазмы натощак ≥5,6 ммоль/л (≥100 мг/дл)

Синдром поликистозных яичников

выраженные проявления андроген-зависимых форм дерматопатий

3 мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ per os 1 р/день в течение не менее 6 месяцев

2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ per os 1 р/день в течение не менее 6 месяцев

+ метаболический синдром или основные предикторы метаболического синдрома

2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ per os 1 р/день в течение не менее 6 месяцев + инсулиносенситайзеры, оценка уровня глюкозы и индекса инсулинорезистентности через 3, 6 месяцев и/или гиполипидемические препараты, оценка липидограммы и уровня печеночных трансаминаз через 3, 6 месяцев

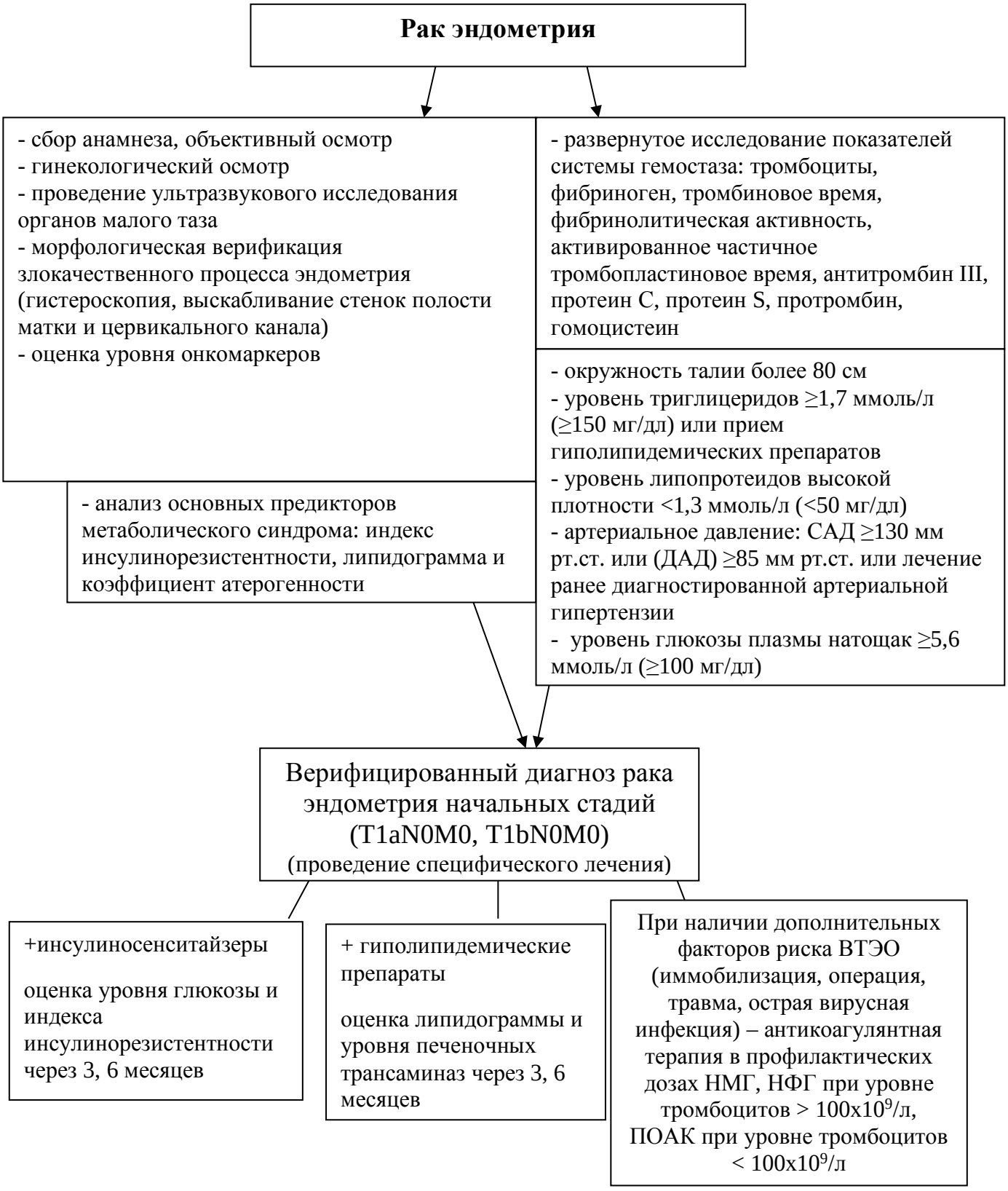
При наличии дополнительных факторов риска ВТЭО (иммобилизация, операция, травма, острая вирусная инфекция) – антикоагулянтная терапия в профилактических дозах НМГ, НФГ при уровне тромбоцитов > 100x10^9/л, ПОАК при уровне тромбоцитов < 100x10^9/л

+ наличие маркеров эндотелиальной дисфункции

2 мг хлормадинон ацетата и 30 мкг ЭЭ per os 1 р/день в течение не менее 6 месяцев + ГАДГГС по 1 капсуле 2 р/день в течение не менее 40 дней с оценкой метаболического профиля через 6 месяцев

Предконцепционная подготовка: модификация образа жизни, отказ от курения, фолаты, эндотелиотропные препараты (ГАДГГС)

Схема 3. Алгоритм ведения пациенток с раком эндометрия



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акиньшина С.В. Тромботическая микроангиопатия. / С.В. Акиньшина, В.О. Бицадзе, М.Д. Андреева, А.Д. Макацария // Практическая медицина. – 2013. –№7. – С. 7-19
2. Берштейн Л.М. Современная эндокринология гормонозависимых опухолей. / Л.М. Бронштейн // Вопросы онкологии. – 2002. – № 48 (4). – С. 496–503
3. Бочкарева Н.В. Нужна ли метаболическая реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? / Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №5. – С. 41
4. Волкова В.А. Венозный тромбоэмболизм в онкологии. / В.А. Волкова // Журнал Врач. – 2007. – №7. – С. 46-50
5. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты Национального совещания // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – №2.
6. Доброхотова Ю.Э. Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде / Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, М.Р. Нариманова, Д.М. Ибрагимова // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – №1. – С. 33-38
7. Духин А.О. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при хирургическом лечении пациенток с гинекологическими заболеваниями. / А.О. Духин, В.А. Любешкина // Лечащий врач. – 2014. – №3. – С.48-51
8. Задионченко В.С. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, О.Ю. Демичева, О.Н. Порывкина // Consillium Medicum. – 2005. – № 7 (9). – С. 725–733.
9. Зайчик А.Ш. Понятие о метаболическом синдроме. / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов, Ю.И. Строев // Патофизиология. Т. II. Патохимия.

Патофизиология эндокринной системы и метаболизма. – 3е изд. СПб. – 2007

10. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров // Казань: "Фен". – 2000 – 364 с.
11. Кобалава Ж.Д. Метаболический синдром:принципы лечения. /Ж.Д. Кобалова, В.В. Толкачева // Русский медицинский журнал. – 2005. –№7. – С. 451–458
12. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. 4-е изд / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян // 2019. – С. 160-186
13. Мацнева И.А. Системное воспаление и инсулинорезистентность в синдроме поликистозных яичников. Здоровье и образование в XXI веке / И.А. Мацнева, К.Р. Бахтияров, Н.А. Богачева, Е.О.Голубенко, Н.О. Переверзина. – 2018. – 20 (3). – С. 77-83.
14. Озолиня Л.А. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и возможности их лечения / Лечение и профилактика // Л.А. Озолиня, Л.И. Патрушев, Е.Б. Болдина. – 2013. – № 2 – С. 106 – 112.
15. Озолиня Л.А. Эффективность применения клексана для профилактики венозных тромбозов в оперативной гинекологии / Л.А. Озолиня // Акушерство и гинекология. 2000. – № 6. – С. 43 – 46.
16. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Изд-во СПбГМУ, СПб. – 2003. – № 4. – 38 с.
17. Прилепская В.Н. Проблема ожирения издоровье женщины / В.Н. Прилепская, Е.В. Цаллагова // Гинекология. – 2005. – №4. – С. 220-223.
18. Реутов В.П. Успехи современной биологии / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, Н.С. Косицын. – 2005. – 25(1). – 41–65
19. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг. – МЕД пресс–информ, М. – 2007

20. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). – Флебология. – 2015. – 9:2:4-46.
21. Ротарь О.П. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева, А.М. Ерина, Д.А. Шавшин, Е.В. Могучая, Е.П. Колесова, М.А. Бояринова // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №2. – С. 55-62
22. Санта-Мария Фернандес Д.О. Роль ксеникала при комплексном лечении простой гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением / Д.О. Санта-Мария Фернандес, И.В. Кузнецова. – Гинекология. – 2007. – №2. – С. 23-27
23. Сухих Г.Т. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Российские клинические рекомендации (протокол) / Г.Т. Сухих, О.С. Филиппов, Т.Е. Беолкриницкая с соавт. М. – 2014.
24. Цаллагова Е.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы) / Е.В. Цаллагова // Гинекология. – 2012. – № 6. –С. 14-19
25. Чернышова А.Л. Современные методы коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия / Л.А. Коломиец, Т.В. Саприна, О.Э. Гончикова, Т.Ю. Кощевец. // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – 15(5). – С. 73-81
26. Шакирова Е.А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия / Е.А. Шакирова, О.А. Зотова // Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. – Т. 1. – №2. – С. 76–82
27. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика,лечение / Н.А. Шешукова // Акушерство и гинекология.– 2011.– № 4.–С. 16–21.

28. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Нефрология. – 2009. – 13(3). – С. 24-32.
29. Abd El Kader S.M. Weight loss improves biomarkers of endothelial function and systemic inflammation in obese postmenopausal Saudi women. / S. M. Abd El Kader, MHS. Al-Dahr // Afri Health. – Sci 2016. – 16(2). – С. 533-541
30. AbuSaadeh F. Procoagulant activity in gynaecological cancer patients; the effect of surgery and chemotherapy / F. AbuSaadeh, R. Langhe, D. Galvin, S. A. OToole, D.M. O'Donnell // Thrombosis Research. – 2016. – P. 135–141
31. Ageno W Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. / W. Ageno, C. Becattini, T. Brighton, R. Selby, P.W. Kamphuisen // Circulation. – 2008. – 117. – P. 93–102
32. Ageno W., Association between the metabolic syndrome, its individual components, and unprovoked venous thromboembolism: results of a patient-level meta-analysis. / W. Ageno, M. N. Di Minno, AyC., J. Jang, J.B. Hansen, // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 34(11). – P. 2478–2485
33. Atiomo W.U., Are women with polycystic ovary syndrome resistant to activated protein C? / W.U. Atiomo, J. Condon, O. Adekanmi, J. Friend. // Fertil Steril. – 2000. – 74(6). – P. 1229–1232
34. Austin H Venous thrombosis in relation to fibrinogen and factor VII genes among African-Americans. / H. Austin, W.C. Hooper, C. Lally, A Dilley, D. Ellingsen, C. Wideman et al. // J Clin Epidemiol. – 2000. – 53. – P. 997–1001
35. Ay C. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and serum levels of angiotensin-converting enzyme in venous thromboembolism. Data from a case control study. / C. Ay, P. Bencur, R. Vormittag, T. Sailer, C. Jungbauer, T. Vukovich et al. // Thromb Haemost. – 2007. – 98. – P. 777–782
36. Aznar J. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. / J.

Aznar, A. Vaya, A. Estelles, Y. Mira, R. Segui et al // Haematologica. – 85(12). – P. 1271–1276

37. Azziz, R. Introduction. Fertility and Sterility / R. Azziz. – 106(1). – P. 4–5
38. Baranova A. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease / A. Baranova // Alimentary Pharmacology and Therapeutics Tran TP, Birerdinc A & Younossi. – 2011. – N 33. – P. 801–814
39. Barber E.L. Venous thromboembolism in minimally invasive compared with open hysterectomy for endometrial cancer / E.L. Barber, P.A. Gehrig, D. L. Clarke-pearson // Obstet. Gynecol. – 128. – 2016. – P. 121–126
40. Barsam S. Extrinsic venous compression: a sufficient explanation for venous thromboembolism due to massive fibroids? / S. Baram, C. Bagot, R. Patel, et al. // Thromb Haemost. – 2006. – 96. – P. 694-6
41. Bastos M. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. / M. Bastos, B.H.Stegeman, F. R. Rosendaal, A. van Hylckama Vlieg, F. M. Helmerhorst, T. Stijnen, O. M. Dekkers // Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Issue 3.
42. Behnamfar F. Levonorgestrelreleasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia / F. Behnamfar, A. Ghahiri, M. Tavakoli // J Res Med Sci. – 2014. – 19. – P. 686–90
43. Bergendal A, Association of venous € thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes / A. Bergendal, I. Persson, J. Odeberg, A. Sundstrom // Obstet Gynecol. – 2014. – 124. – P. 600–9.
44. Bergman R. Non_esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? / R. Bergman // Diabetologia. – 2000. – 43. – P. 946-953
45. Bodner-Adler B. Expression of thrombospondin 1 (TSP 1) in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical study / B. Bodner-Adler, A Nather, K. Bodner, et al. // Gynecol Oncol. – 2006. – 103. - 186-9.

46. Bonito M. Thrombosis associated with a large uterine myoma: case report. / M. Bonito, L. Gulemi, R. Basili, et al. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2007. - 34(3). – P. 188–189.
47. Borzoei A. Effects of cinnamon supplementation on antioxidant status and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome / A. Borzoei, M. Rafraf, S. Niromanesh, L. Farzadi, F. Narimani, F. Doostan // J Tradit Complement Med. – 2018. – 8. - 128–33
48. Braekkan S. K. Body weight and risk of venous thromboembolism : The Tromsø Study / S. K. Braekkan // Am. J. Epidemiol. — 2010. — Vol. 171 (10). — P. 1109–1111.
49. Brun J.L. Endometrial hyperplasias resistant to progestins: alternatives to traditional treatments / J.L. Brun, J. Belaisch, J. Rivel, C. Hocké // Gynecol Obstet Fertil. - 2002. – 30. - 244-51.
50. Brzozowska M.M. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome / M. M. Brzozowska // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2009. - 24. - 243–247
51. Budnik I. Immune factors in deep vein thrombosis initiation. / I. Budnik, A. Brill // Trends Immunol. - 2018. – 39. - 610-623
52. Burchall G. Comprehensive Assessment of the Hemostatic System in Polycystic Ovarian Syndrome. / G. Burchall, T. Piva, M. Linden, M. Gibson-Helm. // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. - 2015. - 42. - 01
53. Byrnes J.R. New findings on venous thrombogenesis. / J.R. Byrnes, A.S. Wolberg // Hämostaseologie. - 2017. - 37(1). – P. 25–35.
54. Cagdas Can H.T. Investigation of relationship between blood hemoglobin level and acute pulmonary embolism in emergency setting. / H. T. Cagdas Can // Reyan Ucku. International Medical Journal. - 2013. – 20. - 1-3.
55. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. / H. Cai, D.G. Harrison // Circ Res. - 2000. - 87. – 840 - 844

56. Calle E.E. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms / E.E. Calle, R. Kaaks // Nat Rev Cancer. – 2004. – 4. - 579-591.
57. Carmina E. Oral contraceptives and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. / E. Carmina // J Endocrinol Invest. – 2013. - 36. - 358
58. Carroll B. J. Sulodexide in Venous Disease. / B. J. Carroll, S. Z Piazza, G., & Goldhaber // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2018 . – 23-28
59. Carvalho LML Haptoglobin levels, but not Hp1-Hp2 polymorphism, are associated with polycystic ovary syndrome. / LML Carvalho. C.N. Ferreira, DKD De Oliveira // J Assist Reprod Genet. - 34. - 1691–1698. - 2017b.
60. Castoldi E. APC resistance: biological basis and acquired influences. / E. Castoldi, J Rosing // J Thromb Haemost. – 2010. - 8(3):445–453
61. Castro-Ferreira R. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease / R. Castro-Ferreira, R. Cardoso, A. Leite-Moreira, A. Mansilha A. // Ann Vasc Surg. - 2018. - 46: 380-393
62. Chandra, V., Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. / V. Chandra, J.J. Kim, D. M. Benbrook, A. Dwivedi // Journal of Gynecologic Oncology. – 2016 . - 27(1)
63. Chang, L. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptorgamma deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis / L. Chang, L. Villacorta, R. Li, M. Hamblin, W. Xu, C. Dou, et al. // Circulation 126. - 1067–1078
64. Cheang K.I. Divergent effects of a combined hormonal oral contraceptive on insulin sensitivity in lean versus obese women. / K.I Cheang, P.A. Essah, S Sharma, E. P. Wickham // 3rd, Nestler J.E. Fertil Steril. - 2011. - 96. - 353-359
65. Chen R. Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke. / R. Chen, J. Yan, P. Liu, Z. Wang // Metabolic Brain Disease. – 2017. - 32(3). - 667–673

66. Cheymol G Efects of obesity on pharmacokinetics / G Cheymol // Clin Pharmacokinet. - 39:215–231
67. Cholakian D. Efect of oral versus intrauterine progestins on weight in women undergoing fertility preserving therapy for complex atypical hyperplasia or endometrial cancer / D. Cholakian, K. Hacker, A.N. Fader. et al // Gynecol Oncol. – 140:234–238
68. Ciccone M.A. Effectiveness of progestin-based therapy for morbidly obese women with complex atypical hyperplasia / M. A. Ciccone, S.A.Whitman, C.L.Conturie. et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2019. - 299: 801
69. Coccheri S Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. / S. Coccheri, F. Mannello // Drug Des Devel Ther. - 2013. - 24: 49-65.
70. Conti E. Pulmonary embolism in pregnancy / E. Conti, L. Zezza, E. Ralli. et al.. // J Thromb Thrombolysis. – 2014. - 37(3). - 251–70
71. Corral J Genetic polymorphisms of factor VII are not associated with arterial thrombosis. / J. Corral, R. Gonza´lez-Conejero, M.L.Lozano, J. Rivera, Vicente // V. Blood Coagul Fibrinolysis. - 1998. - 9:267–272.
72. Crosbie E, Roberts C, Qian Wea. Eur J Cancer 2012;48:853- 864
73. Crosbie EJ Body mass index does not influence post treatment survival in early stage endometrial cancer: results from the MRC ASTEC trial. / E.J. Crosbie, M. Zwahlen, H.C. Kitchener, M. Egger, A. G. Renehan // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2010. - 19(12). - 3119-3130.
74. Cushman M Inherited risk factors for venous thrombosis / M. Cushman // Hematology. - 1:452–457
75. Cushman M Body size measures, hemostatic and inflammatory markers and risk of venous thrombosis: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology / M. Cushman, ES O'Meara, SR Heckbert, NA Zakai, W Rosamond, AR Folsom // Thromb Res. - 2016. - 144:127–132
76. Deligeoroglou E Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. / E. Deligeoroglou, N. Vrachnis, N. Athanasopoulos, Z.

Iliodromiti, S. Sifakis, S. Iliodromiti // Gynecol Endocrinol. – 2012. - 28, 974–978

77. Delitala A.P. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. / A.P. Delitala, G. Capobianco, G. Delitala, P. L. Cherchi // Arch Gynecol Obstet. - 2017. - 296:405–19

78. Dentali F.The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis / F. Dentali, A. Squizzato, W. Ageno // Semin. Thromb. Hemost. — 2009. — Vol. 35 (5). — P. 451–457

79. Diamanti-Kandarakis E Focus on Polycystic Ovary Syndrome pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. / E. Diamanti-Kandarakis, A.G. Papavassiliou, S.A. Kandrarakis, G.P.Chrousos // Trends Endocrinol Metab. – 2007. - 19. - 280–285

80. Dykes A.C. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state / A.C. Dykes, I.D. Walker, A.D.McMahon, S. I. Islam // Tait RC. Br J Haematol. - 2001. - 113: 636

81. Engelberger R.P. Diurnal changes of lower leg volume in obese and non-obese subjects / R. P. Engelberger, A. Indermühle, E. Baumann, et al. // Int J Obes. - 2014. - 38(06). - 801–805

82. Epplein M Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history / M. Epplein, S.D. Reed, L.F. Voigt, K.M. Newton, V.L. Holt, N.S. Weiss // Am J Epidemiol.- 2008. – 168. - 563–70.

83. Erdoğan M. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome / M. Erdoğan, M, Karadeniz, GE Alper, et al. // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2008. - 116(3). - 143–147

84. Eriksen M. Insulin resistance is not conserved in myotubes established from women with PCOS / M. Eriksen, A.D. Porneki, V. Skov et al.. // PLoS ONE. - 2010. - 12:e14469.

85. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / European Heart Journal. - 2014. - August 29, 2014. - 48. Advance Access published.
86. Escobar-Morreale HF Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society / HF Escobar-Morreale, E Carmina, D. Dewailly et al.. // Hum Reprod Update. - 2012. - 18(2):146–170
87. Evans T Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006. / T Evans O Sany, P Pearmain, R Ganesan, A Blann, S Sundar // Br J Cancer. – 2011. - 26 April. - 104(9). - 1505-1510.
88. Falcone Marco, Serra Pietro. Massive pulmonary embolism in a woman with leiomyomatous uterus causing pelvic deep venous thrombosis. / M. Falcone, Serra Pietro // Ann Ital Med Int. – 2013. – V. 20. – P. 104–107.
89. Fay WP Homocysteine and thrombosis: guilt by association? / WP Fay // Blood. - 119(13). - 2977–2978
90. Fernandes, F. L. Uterine myoma as a cause of iliac vein thrombosis and pulmonary embolism: common disease, rare complication. / F. L. Fernandes, C. L. Dinardo, M. Terra-Filho // Respirology Case Reports. – 2014. - 2(4). - 132–134
91. Flanagan C.H. A weighty problem: metabolic perturbations and the obesity-cancer link. / C.H. Flanagan, L.W. Bowers., S.D. Hursting // Horm Mol Biol Clin Investig. - 2015. - 23:47–57.
92. Flegal K.M. PRevalence and trends in obesity among us adults / K.M. Flegal M.D. Carroll, C.L. Ogden et al. – 2010. - 1999–2008. – JAMA. - 303:235–241
93. FukumuraD. Obesity and cancer: an angiogenic and inflammatory link / D. Fukumura // Microcirculation. – 2016. - 23 (3). - 191–206
94. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F Furchgott, J.V Zawadzki // Nature. - 1980. - Nov 27. - 288(5789):373-376.

95. Furlan M. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease / M. Furlan, B. Lammle // Best Pract Res Clin Haematol. — 2001. — Vol. 14, № 2. — P. 437-54.
96. Furness S Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. / S. Furness, H. Roberts, J. Marjoribanks, A. Lethaby // Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia, - Cochrane Database Syst Rev. - 2012
97. Gadducci A Prothrombin fragment F1+2 and thrombin antithrombin III complex (TAT) plasma levels in patients with gynecological cancer / A. Gadducci A, R Marrai, U Baicchi, O Gagetti, V Facchini and Genazzani AR // Gynecol Oncol. – 1996. - 61: 215-217
98. Gallos ID Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy / I.D. Gallos, R Ganesan, J.K. Gupta // Obstet Gynecol. - 121:1165–1171
99. Gallos ID LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study / ID Gallos, P. Krishan, M. Shehmar, R. Ganesan, JK Gupta. // Hum Reprod. - 2013. - 28:2966–71.
100. Garcia-Jimenez C From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies / C Garcia-Jimenez // Br. J. Cancer. – 2016. - 114 (7). - 716–722.
101. Gariani K. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis / K. Gariani, J. Hugon-Rodin, J. Philippe et al // Thrombosis Research – 2020 – 185 – P. 102-108.
102. Gensini G.F. Identification of Candidates for Prevention of Venous Thromboembolism / G.F. Gensini, D. Prisco, M. Falciani // Semin Thromb Hemost – 1997 - 23(1) – P. 55-67

103. Ginsburg D. Identifying novel genetic determinants of hemostatic balance / D. Ginsburg // J.Thromb. Haemost. – 2005 – 3(8) – P.1561-1568.

104. Glintborg D. Increased thrombin generation in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study on the effect of metformin and oral contraceptives / D. Glintborg, J.J. Sidelmann, M.L. Altinok et al // Metabolism – 2015 – 64(10) –P. 1272–1278.

105. Globocan 2012 // Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.

106. Go O. Obesity hypertension: pathophysiological role of leptin in neuroendocrine dysregulation / O. Go, R.H. Freeman, G.P. Reams et al // Am J Med Sci – 2014 – 347(6) – P. 485-9.

107. Gokdeniz R. Endothelial nitric oxide synthase expression in leiomyoma and parental myometrium / R. Gokdeniz, B. Mizrak, S. Ozen // Gynecol Obstet Invest –2000 – 49 – P. 132-6.

108. Gould T.J. Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis / T.J. Gould, Z. Lysov, P.C. Liaw // J Thromb Haemost – 2015 – 13(Suppl 1) – P. 82–91.

109. Grandl, G. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome / G. Grandl, C. Wolfrum // Seminars in Immunopathology – 2017 – 40(2) – P.215–224.

110. Gredmark T. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding / T. Gredmark, S. Kvint, G. Havel et al // BJOG – 1995 – 102 – P. 133-136.

111. Gremmel T. Differential impact of inflammation on six laboratory assays measuring residual arachidonic acid-inducible platelet reactivity during dual antiplatelet therapy / T. Gremmel, T. Perkmann, D. Seidinger // Atheroscler Thromb – 2013 – 20:630 – P. 45.

112. Grody W.W. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing / W.W. Grody, J.H. Griffi, A.K. Taylor et al // Genet Med – 2001 – 3(2) – P. 139–148.

113. Gursoy A. Mean platelet volume in patients with polycystic ovary disease / A. Gursoy, D.T. Ertugrul, B. Pamuk et al // Platelets – 2006 – 17(7) – P. 505–506.

114. Hart R. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage / R. Hart, D.A. Doherty // Clin Endocrinol Metab – 2015 – 100(3) – P. 911–919

115. Hayes M.G. Genome – wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations / M.G. Hayes, M. Urbanek, D.A. Ehrmann et al // Reproductive Medicine Network Nat Commun – 2015 – 6:7502.

116. Haynes, M. C. Ovarian Vein Thrombophlebitis Related to Large Uterine Myoma / M.C. Haynes, B. Y. Lu, A.F. Winkel // Obstetrics & Gynecology – 2014 – 123 – P. 450–453.

117. Healey M. G. The Risk of Venous Thrombosis Following Gynecological Laparoscopic Surgery / M.G. Healey, P.J Maher, D.J. Hill // Med J Aust – 1998 – 168(10) – P. 524.

118. Hernandez A.V. Insulin resistance and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis / A.V. Hernandez, V. Pasupuleti, V.A. Benites-Zapata et al // Eur J Cancer – 2015 – 51 – P. 2747-2758.

119. Hess K. Inflammation and thrombosis in diabetes. / K. Hess, P.J. Grant // Thromb Haemost – 2011 – 105 – P. 43–54.

120. Hickey S.E. ACMG practice guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing / S.E. Hickey, C.J. Curry, H.V. Toriello // Genet Med – 2013 – 15 – P. 153–156.

121. Horiuchi H. Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases / H. Horiuchi, T. Doman, K. Kokame et al // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis – 2019 – 26(4) – P. 303–314.

122. Hossain N. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) / N. Hossain, M. Stepanova, A. Afendy et al // Scandinavian Journal of Gastroenterology – 2011 – 46 – P. 479–484.

123. Hotoleanu C. The importance of homozygous polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in Romanian patients with idiopathic venous thromboembolism / C. Hotoleanu, A. Trifa, R. Popp et al // Balkan Med J – 2013 – 30 – P. 197–203.

124. Howlett H.C. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome / H.C. Howlett, C.J. Bailey // Drug Saf – 2000 – 20:6 – P. 489-503.

125. Hsiao F.C. Meta-analysis of association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene and venous thromboembolism / F.C. Hsiao, L.A. Hsu // Clin Appl Thromb Hemost – 2011 – 17 – P. 51–57.

126. Hung-Kai Huang Increased Risk of Venous Thromboembolism in Women with Uterine Leiomyoma: A Nationwide, Population-Based Case-Control Study / Hung-Kai Huang, Chew-Teng Kor, Ching-Pei Chen et al // Acta Cardiologica Sinica – 2018 – 34 – P. 66-76.

127. Hunt B. Hemostasis at Extremes of Body Weight / B. Hunt // Seminars in Thrombosis and Hemostasis – 2018.

128. Insenser M. Proteomic analysis of plasma in the Polycystic Ovary Syndrome identifies novel markers involved in iron metabolism, Acute-Phase Response, and Inflammation / M. Insenser, M.A. Martinez-Garcia, J.L. San-Milan // Clin Endocrinol Metab – 2010 – 95 – P. 3863–3870.

129. Isermann B. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy / B. Isermann, R. Sood, R. Pawlinski et al // Nat Med – 2003 – 9 – P. 331-7.

130. Ismail M.T. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia / M.T. Ismail, D.M. Fahmy, N.S. Elshmaa // Reprod Sci – 2013 – 20 – P. 45–50.

131. Ito T. Thrombomodulin as an intravascular safeguard against inflammatory and thrombotic diseases / T. Ito, Y. Kakihana, I. Maruyama // Expert Opinion on Therapeutic Targets – 2015 – 20(2) – P. 151–158.

132. Jadaon M. Epidemiology of activated protein C resistance and factor V Leiden mutation in the Mediterranean region / M. Jadaon // Mediterr J Hematol Infect Dis – 2011 – 3(1).

133. Jadaon M.M. Epidemiology of prothrombin G20210A mutation in the Mediterranean region / M.M. Jadaon // Mediterr J Hematol Infect – 2011 – 3(1).

134. Jamwal S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders / S. Jamwal, S. Sharma // Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society [et al] – 2018 – 67 – P. 391-405.

135. Järvelä I.Y. Treatment of non-atypic endometrial hyperplasia using thermal balloon endometrial ablation therapy / I.Y. Järvelä, M. Santala // Gynecol Obstet Invest – 2005 – 59 – P. 202–6.

136. Jiang Q.-J. Sulodexide for Secondary Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q.-J. Jiang, J. Bai, J. Jin // Frontiers in Pharmacology – 2018.

137. Jick S.S. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: Casecontrol study using United States claims data / S.S. Jick, R.K. Hernandez // BMJ – 2011 – 342:d2151/

138. Joham A. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy / A. Joham, S. Palomba, R. Hart // Seminars in Reproductive Medicine – 2016 – 34(02) – P. 93–101.

139. Johnston-MacAnanny E.B. Polycystic Ovary Syndrome/ E.B. Johnston-MacAnanny, J.K. Park, S.L. Berga // Clinical Reproductive Medicine and Surgery – 2013 – P. 113–123.

140. Jones H. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to

nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance / H. Jones, V.S. Sprung, C.L. Pugh et al // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism – 2012 – 97 – P. 3709–3716.

141. Kahal H. Glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, improves liver fibrosis markers in obese women with polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease / H. Kahal, G. Abouda, A.S. Rigby et al // Clinical Endocrinology – 2014 – 81 – P. 523–528.

142. Kahal H. Polycystic ovary syndrome has no independent effect on vascular, inflammatory or thrombotic markers when matched for obesity / H. Kahal, A. Aburima, T. Ungvari et al // Clin Endocrinol (Oxf) – 2013 – 79(2) – P. 252–258.

143. Kahr H.S. Venous thromboembolic complications to hysterectomy for benign disease: a nationwide cohort study / H.S Kahr, O. Thorlacius-Ussing, O.B Christiansen et al // J. Minim. Invasive Gynecol – 2018 – 25 – P. 715–723.

144. Kahr H. S. Endometrial cancer does not increase the 30-day risk of venous thromboembolism following hysterectomy compared to benign disease / H.S. Kahr, O.B. Christiansen, C. Høgdall et al // A Danish National Cohort Study. Gynecologic Oncology – 2019/

145. Kakafika A.I. Fibrinogen: a predictor of vascular disease / A.I. Kakafika, E.N. Liberopoulos, D.P. Mikhailidis // Curr Pharm – 2007 – 13(16) – P. 1647–1659.

146. Dambala K. Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Women With Polycystic Ovary Syndrome / K. Dambala, S.A. Paschou, A. Michopoulos et al // Angiology – 2019 – 70(9) – P. 797-801.

147. Kan N.I. Reproductive health of women with obesity / N.I.Kan // PhDThesisAbstract – 2004 – P. 374.

148. Karakurt F. Increased thrombinactivatable fibrinolysis inhibitor antigen levels as a clue for prothrombotic state in polycystic ovary syndrome / F. Karakurt, I.I. Gumus, N. Bavbek et al // Gynecol Endocrinol – 2008 – 24(9) – P. 491–497.

149. Kashima H. Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells: involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclyn E / H. Kashima, T. Shiozawa, T. Miyamoto et al // Endocrine-Related Cancer – 2009 – 16 – P. 113–122.

150. Kaya S. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? / S. Kaya, B. Kaya, H.L. Keskin, et al // Journal of Obstetrics and Gynaecology – 2018 – P. 1–8.

151. Kearon C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report / C. Kearon, E.F. Akl, J. Ornelas, et al // Chest – 2016 – 149 – P. 315–352.

152. Kebapcilar L. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and fibrinolytic activation are associated with androgen and insulin levels in polycystic ovary syndrome / L. Kebapcilar, C.E. Taner, A.G. Kebapcilar et al // Arch Gynecol Obstet – 2009 – 280(2) – P. 187–193.

153. Kelly C.J.G. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome / C.J.G. Kelly, H. Lyall, J.R. Petrie et al // J Clin Endocrinol Metab – 2002 – 87(7) – P. 3287–3290.

154. Kelsey T.W. Ovarian volume throughout life: a validated normative model / T.W. Kelsey et al // PLoS One – 2013 – 8(9)

155. Khandekar M.J. Molecular mechanisms of cancer development in obesity / M. J. Khandekar, P. Cohen, B. M. Spiegelman // Nat Rev Cancer – 2011 – 11(12) – P. 886-95.

156. Kim J.J. Role of progesterone in endometrial cancer / J.J. Kim, E. Chapman-Davis // Semin Reprod Med – 2010 – 28 – P. 81–90.

157. King, R. J. Vascular risk in obesity: Facts, misconceptions and the unknown / R.J. King, R.A. Ajjan // Diabetes and Vascular Disease Research – 2016 – 14(1) – P. 2–13.

158. Kluft C. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirenone in combination with either 30 or 20

microg ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 microg ethinyl estradiol / C. Kluft, J. Endrikat, S.M. Mulder et al // Contraception – 2006 – 73 – P. 336–43.

159. Kluft C. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol / C. Kluft, Y. Zimmerman, M. Mawet et al // Contraception – 2017 – 95(2) – P. 140–147.

160. Koh K.K. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions / K.K. Koh, S.M. Park, M.J. Quon // Circulation – 2008 – 117(25) – P. 3238–3249.

161. Koiou E. Plasma Von Willebrand factor antigen levels are elevated in the classic phenotypes of polycystic ovary syndrome / E. Koiou, K. Tziomalos, I. Katsikis et al // Hormones – 2012 – 11 – P. 77–85.

162. Koster T. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms – the Leiden Thrombophilia Study (LETS) / T. Koster, F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma // Thromb Haemost – 1994 – 71 – P. 719–722.

163. Kozakowski J. Obesity in menopause – our negligenceoran unfortunateinevitability? / J. Kozakowski, M. Gietka-Czernel, D. Leszczyńska et al // Prz Menopauzalny – 2017 – 16(2) – P. 61–65.

164. Kreidy R. Influence of acquired and genetic risk factors on the prevention, management, and treatment of thromboembolic disease / R. Kreidy // Int J Vasc Med – 2014.

165. Kubyshkin, A. V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia / A.V. Kubyshkin, L.L. Aliev, I.I. Fomochkina et al // Inflammation Research – 2016 – 65(10) – P. 785–794.

166. Kujovich J.L. Factor V Leiden thrombophilia / J.L. Kujovich // Genet Med – 2011 – 13 – P. 1–16.

167. Langer F. Rapid activation of monocyte tissue factor by antithymocyte globulin is dependent on complement and protein disulfide isomerase / F. Langer, B. Spath, C. Fischer et al // Blood – 2013 – 121 – P. 2324–2335.

168. Lee E. C. Cancer and Thrombotic Risk: The Platelet Paradigm / E.C. Lee, S.J. Cameron // Frontiers in Cardiovascular Medicine – 2017 – 4.

169. Leebeek F. W. G. Von Willebrand's Disease / F. W. G. Leebeek, J. C. J. Eikenboom // New England Journal of Medicine – 2014 – 375(21) – P. 2067–2080.

170. Lemanska-Perek A. Analysis of Soluble Molecular Fibronectin-Fibrin Complexes and EDA-Fibronectin Concentration in Plasma of Patients with Atherosclerosis / A. Lemanska-Perek, D. Krzyzanowska-Golab, M. Pupek et al // Inflammation – 2016 – 39(3) – P. 1059-68.

171. Lensen R.P. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with Factor V Leiden / R.P. Lensen, R.M. Bertina, H. de Ronde et al // Thromb Haemost – 2000 – 83 – P. 817–821.

172. Lete I. Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review /I. Lete, N. Chabbert-Buffet, C. Jamin et al // The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care – 2015 – 20(5) – P. 329–343.

173. Letsos S. Influence of patient positioning and pneumoperitoneum on lower limbs venous haemodynamics during laparoscopic cholecystectomy / S. Letsos, T. Diamantis, O. Legga et al // Hellenic Journal of Surgery – 2013 – 85(2) – P. 78–84.

174. Li B. Metabolomics analysis reveals an effect of homocysteine on arachidonic acid and linoleic acid metabolism pathway / B. Li, G. Gao, W. Zhang et al // Molecular medicine reports – 2018 – 17 – P. 6261-8.

175. Li T. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model / T. Li, X. Liu, Z. Zhao et al // Oncotarget – 2017 – 8 – P. 91350-91361.

176. Lidegaard Ø. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danishcohortstudy, 2001-9 / Ø. Lidegaard, L.H. Nielsen, C.W. Skovlund et al // BMJ – 2011 – 343:d6423

177. Lin S. Plasminogen activator and plasma activator inhibitor-1 in young women with polycystic ovary syndrome /S. Lin, G. Yongmei // Int J Gynaecol Obstet – 2008 – 100(3) – P. 285–286.

178. Löhn M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor / M. Löhn, G. Dubrovska, B. Lauterbach et al // FASEB J – 2002 – 16 – P. 1057–1063.

179. López-Pedrera C. Patogenia de la trombosis asociada a enfermedades neoplásicas: implicaciones terapéuticas / C. López-Pedrera, N. Barbarroja, F. Velasco // Medicina Clínica – 2004 – 122(5) – P. 190–196.

180. Luque-Ramírez M. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive pill compared with metformin on blood coagulation tests and endothelial function in women with the polycystic ovary syndrome: influence of obesity and smoking / M. Luque-Ramírez, C. Mendieta-Azcona, J.M. del Rey Sánchez et al // Eur J Endocrinol – 2009 – 160(3) – P. 469–480.

181. Macut D. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS /D. Macut, J. Bjekic-Macut, A. Savic-Radojevic // Front Horm Res – 2013 – 40 – P. 51–63.

182. Macut D. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome / D. Macut, K. Tziomalos, I. Bozic-Antic et al // Human Reproduction – 2016 – 3 – P. 1347–1353.

183. Macut D. Management of endocrine disease: Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease / D. Macut, I. Božić-Antić, J. Bjekić-Macut et al // European Journal of Endocrinology – 2017 – 177(3) – P. 145–158.

184. Piróg M.M. Thromboprophylaxis in women undergoing gynecological surgery or assisted reproductive techniques: new advances and challenges / M.M. Piróg, R. Jach, A. Undas // GinekolPol – 2016 – 87(11) – P. 773-779.

185. Mamaghani F. Variation of adiponectin levels in normal and obese subjects: possible correlation withl ipid profiles / F. Mamaghan, N. Zarghami, M. Maleki et al // Int J Endocrinol Metab – 2009 – P. 170–8.

186. Mannello F. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease / F. Mannello, D. Ligi, J.D. Raffetto // Int Angiol – 2014 – 33 – P. 236-242.

187. Mannerås-Holm L. Coagulation and fibrinolytic disturbances in women with polycystic ovary syndrome / L. Mannerås-Holm, F. Baghaei, G. Holm et al // J Clin Endocrinol Metab – 2011 – 96(4) – P. 1068–1076.

188. Manzoor S. Oral contraceptive use increases risk of inflammatory and coagulatory disorders in women with Polycystic Ovarian Syndrome: An observational study / S. Manzoor, M.A. Ganie, S. Amin et al // Scientific Reports – 2019 – 9(1).

189. Manzoor S. Oral contraceptive use increases risk of inflammatory and coagulatory disorders in women with Polycystic Ovarian Syndrome: An observational study / S. Manzoor, A. Mohd, A.Z. Shajrul // Scientific Reports – 2019 – 9.

190. Ciccone M.A. Efectiveness of progestin-based therapy for morbidly obese women with complex atypical hyperplasia / M.A. Ciccone, S.A.Whitman, C.L. Conturie // Archives of Gynecology and Obstetrics – 2019.

191. Mastronardi, C. A. Resting and circadian release of nitric oxide is controlled by leptin in male rats. / C. A. Mastronardi, W. H. Yu, and S. M. McCann // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2002. – №99. – P. 5721–5726.

192. Mendonça-Louzeiro MRMF. Faster thrombin generation in women with polycystic ovary syndrome compared with healthy controls matched for age and body mass index. / MRMF Mendonça-Louzeiro et al. // Fertil Steril. – 2013. – 99(6). – P. 1786–1790.

193. Merabishvili V.M. Malignant neoplasms of female genital organs (morbidity). / V.M. Merabishvili, N.R. Safronnikova // The Abstr.Book of the IX Russ.Conf.of Oncologists «Hormone-Dependent Tumors». St. Petersburg. – 2002. – P. 61–63.

194. Mezouar S. et al. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: experimental and clinical evidences. / S. Mezouar et al. // Thromb Res. – 2016. – №139. – P. 65–76.

195. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? / S. Middeldorp. // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2011. – № 1. – P. 150–155.

196. Miller VM. Specific cell-derived microvesicles: Linking endothelial function to carotid artery intima-media thickness in low cardiovascular risk menopausal women. / VM Miller et al. // Atherosclerosis. – 2016. – № 246. – P. 24–28.

197. Miodońska J. Radiotherapy and coagulation system in women with cancer of the genital tract / J. Miodońska, E. Ziółkowska and M. Uszyński. // Ginekol. – 2000. – №71. – P. 406-412.

198. Mohamed A. Should Prophylactic Anticoagulation Be Considered with Large Uterine Leiomyoma? A Case Series and Literature Review. / A. Mohamed et al. // Case Reports in Obstetrics and Gynecology. – 2016.

199. Moini A. Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss. / A. Moini el al. // Gynecol Endocrinol. – 2012. – 28(8). P. 590–593

200. Moore K. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? / K. Moore & M.A. Brewer // American Society of Clinical Oncology Educational Book. – 2017. – № 37. – P. 435–442.

201. Moran LJ. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. / LJ. Moran et al. // Clin Sci. – 2009. – № 116. – P. 761–770.

202. Morgante G. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenism: the role of a new natural association. / G. Morgante et al. // Ginecol. – 2015. – № 67. – P. 457–463.

203. Mouw J.K. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. / J.K. Mouw, G. Ou, V.M. Weaver // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2014. – 15(12) – P. 771-85.

204. Nava, E. The Local Regulation of Vascular Function: From an Inside-Outside to an Outside-Inside Model. / E. Nava, S. Llorens. // Frontiers in Physiology. –2019.

205. Nguyen Dinh Cat, A. Adipocyte-derived factors regulate vascular smooth muscle cells through mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. / A. Nguyen Dinh Cat et al. // Hypertension. – 2011. – №58. – P. 479–488.

206. Nguyen, A. D. The efficacy of quantitative fetal fibronectin in predicting spontaneous preterm birth in symptomatic women: A retrospective cohort study. / A.D. Nguyen, et al. // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2019 – 59(5) – P. 656-661.

207. Nybo T. Chlorination and oxidation of human plasma fibronectin by myeloperoxidase-derived oxidants, and its consequences for smooth muscle cell function / T. Nybo et al. // Redox Biol. – 2018 – №19 – P. 388-400.

208. Okoroh EM. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003-2008. / EM. Okoroh et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – 207(5). – 377.e1-377.e3778.

209. Okumus G. Platelet glycoprotein Ia 807C/T and 873G/A polymorphisms in patients with venous thromboembolism. / G. Okumus et al. // Clin Appl Thromb Hemost. – 2007. – № 13. – P. 101–103.

210. Oral B. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. / B. Oral et al. // Gynecol Endocrinol. – 2009. – 25(2). – P. 110–116.

211. Ørbo A. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device a streatment for endometrial hyperplasia: a national multicentrer and omised trial. / A. Ørbo et al. // BJOG. – 2014. – № 121. – P. 477–86.

212. Ozkan NT. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study. / NT. Ozkan et al. // The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2015. – №55. – P. 274–278.

213. Pabinger I. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). / I. Pabinger et al. // J Thromb Haemost. – 2015. – №13. – P.17–22.

214. Palumbo JS. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. / JS. Palumbo et al. // Blood. – 2000. – №96. – P. 3302-3309.

215. Papatla K. The obese endometrial cancer patient: how do we effectively improve morbidity and mortality in this patient population? / K.Papatla, M.Huang, B.Slomovitz. // Ann Oncol. – 2016. – №27. – P. 1988-1994.

216. Pasquali R. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. / R. Pasquali, A. Gambineri, U. Pagotto. // BJOG. – 2006. – 113(10). – P. 1148–1159.

217. Pergola G. De. Obesity as a major risk factor for cancer. / G. De Pergola, F. Silvestris // J. Obes. – 2013.

218. Plautz, W. E. ADAMTS13: origins, applications, and prospects. / W.E. Plautz et al. // Transfusion. – 2018.

219. Poupon C. Management and survival of elderly and very elderly patients with endometrial cancer: an agestratified study of 1228 women from the FRANCOGYN group. / C. Poupon, S. Bendifallah, L. Ouldamer et al. // Ann Surg Oncol. – 2016. – 24(6) – P. 1667-1676.

220. Rahimy MH. Lunelle (TM) monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): efects of body weight and injection sites on pharmacokinetics. / MH. Rahimy et al. // Contraception. – 1999. – №60. – P. 201–208.

221. Rajendran S. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. / S. Rajendran, SR. Willoughby, WPA. Chan et al. // Atherosclerosis. – 2009. – 204(2). – P. 509–514.

222. Reed SD. Incidence of endometrial hyperplasia. / SD Reed et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – 200:678.e1–6.

223. Regidor PA. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24+4 cycle with desogestrel 75 μg per day. / PA. Regidor, E. Colli, AE. Schindler. // Gynecol Endocrinol. – 2016. – 32(9). – P. 749-751.

224. RoachR EJ. The risk of venous thrombosis in womeno ver 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. / EJ. RoachR et al. // J Thromb Haemost. – 2013. – №11. – P.124–31.

225. Rocha MP. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and lipid transfer to high-density lipoprotein in young obese and normal-weight patients with polycystic ovary syndrome. / MP. Rocha et al. // Fertil Steril. – 2010. – № 93. – P. 1948–1956.

226. Rogers J, Mitchell GW Jr. The relation of obesity to menstrual disturbances. / J. Rogers, GW Jr. Mitchell // N Engl J Med. – 1952. – 247(2). – P. 53-5.

227. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. Green-top guideline – 2014. – No.33.

228. Rubio-Jurado, B. Obesity, Thrombotic Risk, and Inflammation in Cancer. / B. Rubio-Jurado et al. // Advances in Clinical Chemistry. – 2018. – №85. – P. 71–89.

229. Sadeghi A. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: meta-analysis of randomized controlled trials. / A. Sadeghi et al. // Diabetes Metab Syndr. – 2017. – №11. – P.157–62.

230. Sales MF. Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G polymorphism and metabolic/proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. / MF. Sales et al. // Gynecol Endocrinol. – 2013. – №29. – P. 936–939.

231. Samad F. Inflammation, obesity, and thrombosis. / F. Samad, W. Ruf. //Blood. – 2013. – №122. – P. 3415–3422.

232. Samama M. M. Risk factors for perioperative venous thromboembolism: A retrospective study in Japanese women with gynecologic diseases. / M.M. Samama, H. William. // Thrombosis Journal. – 2012. – V. 8. – P. 48–54.

233. Samson, S. L. Metabolic Syndrome. / S.L. Samson & A.J. Garber. // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2014. – 43(1). – P. 1–23.

234. Santilli F. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. / F. Santilli, N. Vazzana, R. Liani et al. // Obes Rev. – 2012. – 13. – P. 27–42.

235. Scheres, L.J.J. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in young women. / L.J.J. Scheres et al. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2019. – 17(8). – P. 1297-1304.

236. Seaman HE. Risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and casecontrol study. / HE. Seaman, CS de Vries, RD Farmer. // Hum Reprod. – 2003. – 18(3). – P. 522–526.

237. Seizer P. Platelets and matrix metalloproteinases. / P. Seizer, AE. May // Thromb Haemost. – 2013. – 110. – P. 903–9.

238. Serin I.S. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness / I.S. Serin, B. Ozcelic, M. Basbug et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2003. – 109 (1). – P. 72–75.

239. Sha T. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. / T. Sha et al. // Reproductive BioMedicine Online. – 2019. – 39(2). – P. 281-293.

240. Shen Z.Q., Zhu H.T., Lin J.F. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives / Z.Q. Shen, H.T. Zhu, J.F. Lin // Obstet. Gynecol. – 2008. – 112 (2Pt2). – P. 465–467.

241. Sierko E. Co-localization of protein Z, protein Z-dependent protease inhibitor and coagulation factor X in human colon cancer tissue: implications for

coagulation regulation on tumor cells. / E. Sierko et al. // Thromb Res. – 2012. – 129. – e112-118.

242. Sierko E. Co-localization of Coagulation Factor X and its Inhibitory System, PZ/ZPI, in Human Endometrial Cancer Tissue. / E. Sierko et al. // In Vivo. –33(3). – P. 771–776.

243. SinghP. Assembly of fibronectin extracellular matrix / P. Singh, C. Carraher, JE. Schwarzbauer. // Annu Rev Cell Dev Biol. – 2010. – 26. – P. 397-419.

244. Singleton D.W. Nongenomic activity and subsequent c-fos induction by estrogen receptor ligands are not sufficient to promote deoxyribonucleic acid synthesis in human endometrial adenocarcinoma cells. / D.W. Singleton et al. // Endocrinology. – 2003. – 144. – P. 121–128.

245. Sitruk-Ware R. Metabolic effects of contraceptive steroids. / R. Sitruk-Ware, A. Nath. // Rev Endocr Metab Disord. – 2011. – 12. – P. 63-75.

246. Sivin I. Levonorgestrel concentrations during 7 years of continuous use of Jadelle contraceptive implants. / I. Sivin, L. Wan, S. Ranta et al. // Contraception. – 2001. – 64. – P. 43–49

247. Słopień R. Comparison of fibrinolytic and metabolic system parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome and women with simple obesity. / R. Słopień et al. // Gynecol Endocrinol. – 2006. – 22(11). – P. 651–654.

248. Sobolewski AP. Venous hemodynamic changes during Laparoscopic Cholecystectomy. / AP. Sobolewski, RM. Deshmukh, BL. Brunson // J Laparoendosc Surg. – 1995. – 5(6). – 363-9.

249. Sørensen HT. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. / HT. Sørensen et al. // N Engl J Med. – 2000. – 343. – 1846-185.

250. Sparic R. Epidemiology of uterine myomas: a review. / R. Sparic. // Int J Fertil Steril. – 2016. – 9. – 424-35.

251. Stein PD. Trends in the use of diagnostic imaging in patients hospitalized with acute pulmonary embolism. / PD. Stein, F. Kayali, RE. Olson RE // Am J Cardiol. – 2004. – 93. – P. 1316–1317

252. Stenmark, K.R. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. / K.R.Stenmark er al. // Annu. Rev. Physiol. – 2013.– 75. – P. 23–47.

253. Suidan, R. S. Impact of body mass index and operative approach on surgical morbidity and costs in women with endometrial carcinoma and hyperplasia. / R.S. Suidan et al. // Gynecologic Oncology. – 2017. –145(1). – P. 55–60.

254. Sundar, S. BGCS uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. / S. Sundar et al. // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2017. – 213. – P. 71–97.

255. Talmor, A. Female Obesity and Infertility. / A. Talmor, B. Dunphy. // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2015. – 29(4). – P. 498–506.

256. Tarabrin, O. Complex Correction of Thrombohemorrhagic Disorders in Patients with Giant Uterine Myoma. / O. Tarabrin et al. // EC Gynaecology. – 2018. – 7.3. – P. 76-80.

257. Targuer G. Hemostatic and fibrinolytic abnormalities in polycystic ovary syndrome. / G. Targuer et al. // Semin Thromb Hemost. – 2014. – 40. – P.600–618.

258. Tesselaar M.E. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? / M.E. Tesselaar et al. // J. Thromb. Haemost. – 2007. – 5. – P. 520–527.

259. Thomas G.M. Tissue factor expressed by circulating cancer cell-derived microparticles drastically increases the incidence of deep vein thrombosis in mice. / G.M. Thomas et al. // J. Thromb. Haemost. – 2015. – 13. – P. 1310–1319.

260. Toru S. Paradoxical cerebral embolism with patent foramen ovale and deep venous thrombosis caused by a massive myoma uteri. / S. Toru, T. Murata, M. Ohara et al. // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2013. – 115(6). – P. 760–761.

261. Tsanadis G. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. / G. Tsanadis, G. Vartholomatos, I. Korkontzelos et al. // Hum Reprod. – 2002. – 17(2). – P. 314–319.

262. Uccella S. Endometrial cancer cells can express fibrinogen: immunohistochemistry and RT-PCR analysis. / S. Uccella et al. // J Obstet Gynaecol. – 2016. – 36. – P. 353-358.

263. Upson K. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. / K. Upson et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – 207. – 36.e1-8.

264. Van Langevelde K. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. / K. Van Langevelde et al. // Blood. – 2012. – 120(5). – 933–46

265. Van Schouwenburg I.M. Insulin resistance and risk of venous thromboembolism: results of a population-based cohort study. / I.M. Van Schouwenburg et al. // J Thromb Haemost. – 2012. – 10 (6). – P.1012–1018.

266. Van Vlijmen, E. F. W. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. / E.F.W. Van Vlijmen, E. F. W. et al. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2016. – 14(7). – P. 1393–1403.

267. Vassilatou E. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. / E. Vassilatou et al. // Human Reproduction. – 2010. – 25. – 212–220.

268. Vinogradova Y. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. / Y. Vinogradova, C. Coupland, J. Hippisley-Cox. // BMJ. – 2015. – 350. – h2135.

269. Wang, T.F. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. / T.F.Wang et al. // Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – 111(1). – P. 88–93.

270. Ward KK. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. / KK. Ward, NR. Shah, CC. Saenz et al. // Gynecol Oncol. – 2012. – 126. – P. 176-179.

271. Westhof CL. Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. / CL.Westhof, AH.Torgal, ER.Mayeda et al // Contraception. – 2010. – 81. – P.474–480.

272. WHO. Fact sheet on obesity and overweight. – 2018.

273. WHO. Obesity: eventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. – 1997.

274. Winkler U. H. An open-label, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol/2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. / U.H.Winkler, P.Röhm, K.Höschen. // Contraception. – 2010. – 81(5). – P. 391–400.

275. WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive use. Reproductive Health and Research, 5th ed. Geneva, Switzerland. – 2015.

276. Wu CJ. Ovarian vein thrombosis associated with compression by a uterine myoma. / CJ.Wu, KH.Huang, JY.Liu. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2011. – 159. – 485–7.

277. Xiong YL. Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome. / YL. Xiong et al. //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2011. – 159(1). – P.148–150.

278. Yildiz BO. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. / BO.Yildiz et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – 87(8). – P.3871–3875.

279. Zhang H. Association between VKORC1 gene polymorphisms and ischemic cerebrovascular disease in Chinese Han population. / H.Zhang, L.Yang, Q.Feng et al. // J Mol Neurosci. – 2014. – 53. – 166–70.

280. Zheng Y. How does acupuncture affect insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance? Study protocol of a prospective pilot study. / Y. Zheng et al. // BMJ Open. – 2015. – 5(4). – e007757.